Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

مقاله پژوهشي

# تحریک و فراخوانی سلول‌های بنیادی عصبی شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ به‌عنوان یک استراتژی درمانی نوین و مؤثر در بیماری آلزایمر: مطالعه مروری

رضا رهبر قاضی[۳،۱]، محمد کریمی پور [۲،۱]×

تاریخ دریافت ۱۳۹۹/۰٤/۰۷ تاریخ پذیرش ۱۳۹۹/۰۸/۰۸

## چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** بیماری آلزایمر با از بین رفتن سلول‌های عصبی و اختلال سیناپسی در ناحیه هیپوکامپ شروع شده و با تخریب بافت عصبی و نقایص شناختی از قبیل ناتوانی در یادگیری، از بین رفتن حافظه و عدم شناسایی افراد، مکان‌ها و اشیاء ادامه می‌یابد. این بیماری با کاهش نورون زایی در ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ ارتباط مستقیم دارد. لذا استراتژی‌های درمانی نوین مبتنی بر سلول درمانی، بر کاربرد سلول‌های بنیادی عصبی شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ متمرکز شده است. به علت بقاء پایین سلول‌های عصبی، عدم مهاجرت و تمایز هدفدار این سلول‌ها، به نظر می‌رسد فراهم کردن ریز محیط مطلوب و مناسب و تحریک جهت‌دار می‌تواند در این امر مؤثر باشد.

**مواد و روش کار:** تحقیق حاضر یک مطالعه مروری توصیفی بوده و مقالات متعدد نمایه شده در پایگاه‌های علمی PubMed، ISI و Scopus در زمینه‌ی کاربرد سلول‌های بنیادی عصبی در بیماری‌های تخریب‌کننده‌ی عصبی مانند آلزایمر بحث و بررسی شده است. همچنین روش‌های تحریک و فراخوانی سلول‌های بنیادی عصبی با استفاده سلول‌های بنیادی مزانشیمی، فاکتورهای رشد، داربست‌ها و ماتریکس خارج سلولی برای ایجاد محیط مطلوب جهت ترمیم و بازسازی توصیف و ارزیابی شده است.

**یافته‌ها:** مطالعات نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی با تولید فاکتورهای نوروتروفیک، کموکین‌ها و مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی باعث افزایش تکثیر، مهاجرت، فراخوانی، تمایز نورونی و انعطاف‌پذیری سیناپسی سلول‌های بنیادی عصبی می‌شوند. همچنین این سلول‌ها با ترشح فاکتورهای ضدالتهابی و سرکوبگر آپوپتوزی مرگ، سلول‌های بنیادی عصبی را کاهش داده و میزان بقاء سلولی را افزایش می‌دهند. نشان داده شده است داربست‌های ساخته‌شده از مواد طبیعی می‌توانند با ایجاد ریز محیط مطلوب و سازگار، ماتریکس خارج سلولی طبیعی را تقلید و باعث ارتقاء عملکرد، مهاجرت و تمایز نورونی سلول‌های بنیادی عصبی شوند. این داربست‌ها می‌توانند زمینه را برای ترمیم و بازسازی بافت تخریب‌شده آماده کرده و درنتیجه عملکرد رفتارهای شناختی را بهبود دهند.

**بحث و نتیجه‌گیری:** تحریک و فراخوانی سلول‌های بنیادی عصبی درون‌زاد شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی، فاکتورهای ترشحی، ماتریکس خارج سلولی و داربست‌های طبیعی و سنتتیک می‌تواند در محافظت و درمان بیماران آلزایمری بسیار مؤثر و کارآمد باشد.

**کلمات کلیدی:** آلزایمر، سلول‌های بنیادی عصبی، تحریک و فراخوانی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی

**مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و یکم، شماره دهم، ص ۷۹۱-۷٦٤، دی ۱۳۹۹**

**آدرس مکاتبه**: تبریز، خیابان گلگشت، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی، تلفن: ۰۴۱-۳۳۳۴۲۰۸۶

Email: karimipourm@tbzmed.ac.ir و karimipourm@yahoo.com

## مقدمه

بیماری آلزایمر[1] به عنوان یک بیماری تخریب عصبی وابسته به سن، شایع‌ترین علت زوال عقل در افراد پیر محسوب می‌شود. در حال حاضر پنجاه میلیون نفر در دنیا از این بیماری رنج می‌برند و برآورد شده است که تا سال ۲۰۵۰ تعداد افراد مبتلا به چهار برابر میزان فعلی افزایش یابد (۱، ۲). این بیماری با از بین رفتن تدریجی

[۱] گروه علوم سلولی کاربردی، دانشکده علوم نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[۲] گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)

[۳] مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[1]. Alzheimer's Disease

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

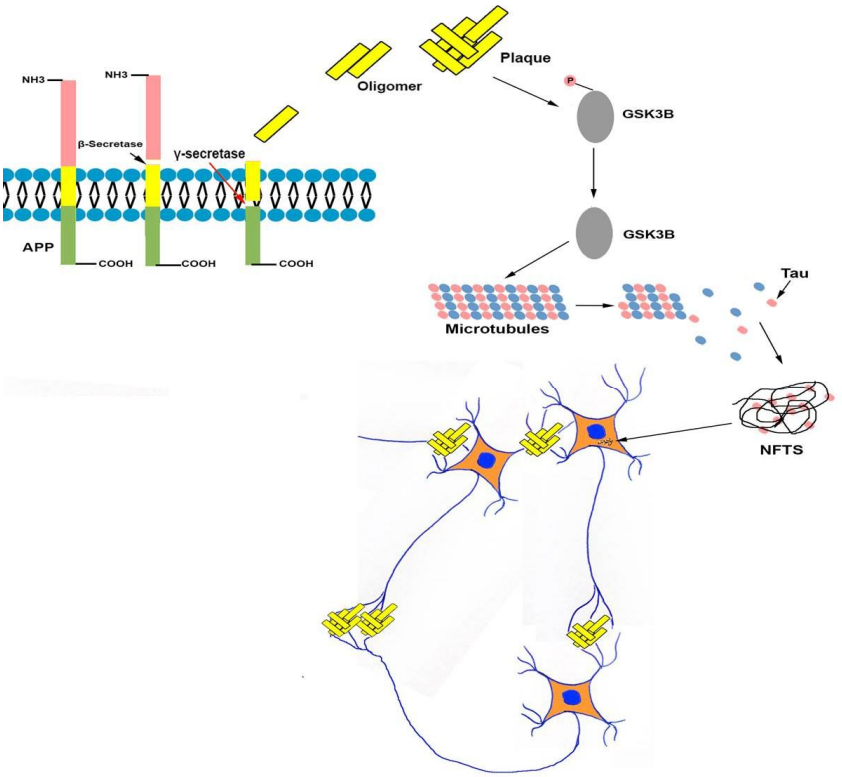
نورون‌ها، سیناپس‌ها، تکثیر سلول‌های گلیال و التهاب در ناحیه هیپوکامپ[2] و قشر گیجگاهی مغز شروع‌شده و با پیشروی به لوب پیشانی و سایر بخش‌های مغز باعث اختلال یادگیری، حافظه، رفتارهای شناختی، عدم تمرکز بر فعالیت‌های روزانه، قضاوت و تصمیم‌گیری می‌شود (۳-۶). در آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر دو یافته پاتولوژیک بسیار مهم شامل سنتز و تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا[3] در محل سیناپس‌ها و اطراف سلول‌های عصبی و انباشتگی کلاف‌های عصبی فیبری[4] تائو[5] در داخل سلول‌های عصبی مشخص شده است (۲، ۷، ۸). آمیلوئید بتا توسط آنزیم‌های سکراتاز بتا و گاما از پیش ساز آمیلوئید بتا[6] در غشای سلول‌های عصبی ساخته شده و به صورت مولکول‌های مونومر در ماتریکس خارج سلولی پخش می‌شود. در اثر تولید بیشتر آمیلوئید بتا، مولکول‌های مونومر به صورت الیگومر و فیبریل درآمده و با تجمع آن‌ها، پلاک‌های آمیلوئید بتا در فضای خارج سلولی بافت مغز رسوب‌کرده و باعث اختلال در فضای بین سیناپسی می‌شوند (۸-۱۰). این پلاک‌ها با فعال کردن آنزیم کیناز در سنتز گلیکوژن[7] موجب فسفوریلاسیون پروتئین تائو در داخل سلول‌های عصبی می شوند. در اثر تجمع پروتئین تائوی فسفوریله کلاف‌های عصبی فیبری تائو تشکیل می‌شوند (شکل ۱) (۱۱، ۱۲). این کلاف‌ها باعث از هم گسستگی زیر واحدهای میکروتوبولها شده و در نتیجه حمل‌ونقل آکسونی و انتقال واسطه‌های عصبی متوقف میگردد. انتقال اطلاعات از یک سلول عصبی به سلول دیگر نیز امکان‌پذیر نبوده و رفتارهای شناختی از قبیل یادگیری، حافظه و غیره تحت تأثیر قرارگرفته و بنابراین نشانه‌های بیماری آلزایمر تظاهر می‌یابند (شکل ۱) (۸، ۱۳-۱۵). بسیاری از تحقیقات، ارتباط نزدیک بین کاهش نورون‌زایی در هیپوکامپ را با تشکیل پلاک‌های آمیلوئید بتا و اختلال در رفتارهای شناختی مانند یادگیری، حافظه و تبادل اطلاعات بین نورونی و سیناپسی اثبات کرده‌اند (۱۶، ۱۷). بر اساس مطالعات مختلف، در حالت طبیعی نورون‌زایی[8] در دو ناحیه زیر بطنی[9] ، بطن‌های طرفی مغز و شکنج دندانه‌ای[10] هیپوکامپ صورت می‌گیرد (۱۸-۲۱). سلول‌های بنیادی عصبی می‌توانند سلول‌های عصبی بالغ از بین رفته را بازسازی کرده و با ترشح فاکتورهای نوروتروفیک و ضدالتهابی و سرکوب‌کننده آپوپتوز زمینه لازم را برای ترمیم و بازیابی عملکرد سیستم عصبی و فعالیت سیناپسی مهیا کنند (۱۶، ۲۲-۲۶). با تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا و پیشرفت بیماری آلزایمر تخریب گسترده ماتریکس خارج سلولی دیده می‌شود. بنابراین ایجاد محیط مطلوب و مناسب جهت تحریک و فراخوانی سلول‌های بنیادی عصبی با استفاده از عوامل مختلف می‌تواند نورون‌زایی و سیناپس‌زایی را افزایش داده، فرآیندهای درگیر در مرگ سلولی و التهاب را تنظیم کرده و در نتیجه باعث کاهش علائم بالینی بیماری آلزایمر و سایر اختلالات شناختی می‌شود (۲۳، ۲۵، ۲۷-۳۱).

**سلول‌های بنیادی عصبی در مغز پستانداران بالغ**

کشف و ردیابی سلول‌های بنیادی عصبی در نواحی ویژه‌ای از مغز پستانداران افق‌های جدیدی را در زمینه‌ی پزشکی بازساختی به وجود آورده است. بر اساس تحقیقات، سلول‌های بنیادی عصبی می‌توانند به عنوان بهترین کاندید درمانی در بیماری‌های سیستم عصبی در نظر گرفته شوند. سلول‌های بنیادی عصبی[11]، سلول‌های پرتوانی هستند که علاوه بر خود نوزایی[12] می‌توانند به سلول‌های عصبی و گلیال تمایز یابند (۱۸). تکوین و تولید این سلول‌ها در دوره تکامل مغز و نخاع به‌طور عمده در لوله عصبی اتفاق می‌افتد(۳۲) ولی در دوره بلوغ تولید آن‌ها کم شده و به دو ناحیه ویژه نواحی زیر بطنی بطن‌های طرفی مغز و لایه زیر گرانولار[13] شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ محدود می‌شود. ولی با این حال سلول‌های بنیادی عصبی در این دو ناحیه به‌طور مداوم تکثیر یافته و بعد از مهاجرت و تمایز در مدارهای خود قرار می‌گیرند (۳۳، ۳۴). سلول‌های بنیادی عصبی در تمام مراحل خود نوزایی، تکثیر، مهاجرت، تمایز و ادغام در مدارها و محیط پیرامون خود به‌طور مداوم و پیوسته سیگنال‌هایی از سلول‌های مجاور، فاکتورهای رشد، ماتریکس خارج سلولی و ریز محیط خود دریافت می‌کنند تا فعالیت خود را تنظیم کنند (۳۳، ۳۵، ۳۶)

2. Hypocampus
3. Amyloid β plaques
4. Neurofibrillary tangles
5. Tau
6. Amyloid precursor protein
7. Glycogen synthase kinase 3β
8. Neurogenesis
9. Subventricular zone
10. Dentate gyrus
11. Neural stem cells
12. Self-renewal
13. Subgranular zone

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021




**شکل (۱):** پپتید آمیلوئید بتا بواسطه فعال شدن آنزیمهای بتا و گاما سکرتاز از پیش ساز خود به نام پیش ساز آمیلوئید بتا APP در غشای سلول‌های عصبی ساخته‌شده و به‌صورت ذرات مونومر آمیلوئید بتا در ماتریکس خارج سلولی پخش می‌شود با دامه بیماری آلزایمر و جریان یافتن تولید بیشتر مونومرهای آمیلوئید بتا، الیگومرهای آمیلوئید بتا تشکیل شده و با تجمع الیگومرها، پلاک‌های آمیلوئید بتا در فضای خارج سلولی (فضاهای اطراف نورونی و سیناپسی) رسوب می‌کنند و ساختار سیناپس و عملکرد سیناپس را مختل می‌کنند. از سوی دیگر آمیلوئید بتا باعث عدم فسفریلاسیون GSK-3β و درنتیجه این عمل، پروتئین تائو بیش از حد فسفریله شده و کلافه‌های فیبری عصبی تائو ((NFTs در داخل سلول‌های عصبی انباشته می‌شوند در جریان این رویداد زیر واحدهای میکروتوبول‌ها از هم جدا شده و ساختار میکروتوبول از بین رفته و انتقال نوروترانسمیترها و نفل و انتقال آکسونی مختل می‌شود. علاوه بر این کلافه‌های فیبری عصبی تائو باعث از بین رفتن سلول‌های عصبی می‌شوند.

## رویکردهای درمانی مبتنی بر کاربرد سلول‌های بنـــیادی عصبـــی در بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی

تحقیقات اخیر نشان داده اند که سلول‌های بنـــیادی عصبـــی می‌توانند از طریق مکانیسم‌های متعدد از قبیل ترشح فاکتورهای نوروتروفیک، تمایز به سلول‌های عصبی، سیناپس‌زایی، تشکیل و بازآرایی میتوکندری، کاهش التهاب و مرگ سلولی و همچنین کاهش آسیب پروتئین تائو، اعمال و رفتارهای شناختی را در مدل‌های حیوانی بیماری آلزایمر بهبود و ارتقاء داده و بافت از بین رفته را بازسازی نمایند (۳۷-۴۶). در این راستا دو استراتژی مداخله‌ای و درمانی مطـــــرح شده است یکی تحریک و فراخوانی سلول‌های بنـــیادی عصبـــی درون‌زاد و دومی استفاده از پیوند سلول‌های بنـــیادی عصبـــی با منشأ خارجی به ناحیه ضایعه می‌باشد (۴۷-۵۰). هر یک از این روش‌های درمانی محـــاسن و معـــایب مخصوص به خود را دارند. در روش اول نیازی به سلول‌های بنیادی با منبع خارجی نیست و مشکلات سیستم ایمنی، رد پیوند و مسائل اخلاقی را ندارد ولی با توجه به اینکه سلول‌های بنـــیادی عصبـــی محدود به مناطق ویژه هستند قادر به بهبود کامل سلول‌های از بین رفته طی بیماری‌ها نیستند. تحقیقات نشان داده‌اند برای جبران این کمبود با روش‌های مختلف از قبیل تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی و عوامل مشتق از آن مثل فاکتورهای رشد می‌توان تا حدی بر این مشکلات فائق آمد. به منظور تقویت و بهینه‌سازی ریز محیط مطلوب برای عملکرد فعال سلول‌های بنـــیادی عصبـــی می‌توان از تزریق مواد، ترکیبات بیولوژیـــــتک و داربســـــــــت‌های مناسب نیز کمک گرفت (۴۹-۵۳).

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

**عوامل مؤثر در تحـــــریک و فراخوانی سلول‌های بنـــیادی عصبـــی درون‌زاد[1]**

**۱- سلول‌های بنـــــیادی مزانشـــــیمی[2] و فاکتورهای ترشحی**

عملکرد نورون‌زایی سلول‌های بنـــیادی عصبـــی موجود در شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ ارتباط مستقیمی با رفتارهای شناختی مخصوصاً یادگیری و حافظه دارد. جایگزینی سلول‌های از بین رفته در بیماری آلزایمر توسط این سلول‌ها می‌تواند روش درمانی مناسب و راهکاری کارآمد باشد (۱۷، ۱۸، ۳۳، ۵۱، ۵۴، ۵۵). نورون زایی یک فرآیند بیولوژیک و تکوینی است که مراحل مختلف تولید، مهاجرت، بقاء، تمایز و جایگزینی نورون‌های تمایز یافته در مدارهای عصبی از پیش موجود را در بر می‌گیرد. بنابراین در عمل تحریک و فراخوانی این سلول‌ها باید تمام مراحل فوق در نظر گرفته شود (۱۷، ۵۶) سلول‌های بنیادی مزانشیمی سلول‌های پرتوانی هستند که از منابع مختلف بافت چربی، مغز استخوان، بند ناف و غیره جداسازی شده و دارای توان تکثیر بالا و قابلیت تمایز به انواع مختلف رده‌های سلولی از قبیل سلول‌های استخوانی، غضروفی و چربی را دارند (۵۷-۶۰). با توجه به امکان جداسازی این سلول‌ها از انواع بافت‌ها و پیوند اتولوگ، مشکلات و عوارض ناشی از رد پیوند و مشکلات ایمنی و تشکیل توده‌های سرطانی به حداقل می رسد مضاف بر این که موارد اخلاقی نیز وجود ندارد. با این اوصاف، سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارای کاربردهای گوناگونی در بیماری‌های مختلف هستند (۶۱-۶۶). بسیاری از مطالعات امکان تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های عصبی بعد از تزریق به مغز را نشان داده است (۶۷-۷۱). اما اینکه این سلول‌ها بعد از تمایز، چقدر و چگونه می‌توانند ویژگی‌های عملکردی و پایدار یک نورون را نشان دهند تاکنون به‌طور دقیق مشخص نشده است. بر اساس نتایج به دست آمده از آزمایشات تجربی، میزان تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به نورون‌ها بسیار کم بوده بلکه این سلول‌ها تمایل دارند به سلول‌های گلیال تبدیل شوند.(۷۲، ۷۳) بنابراین نتایج درمانی این سلول‌ها را بیشتر به ترشح فاکتورهای نوروتروفیک، کاهش التهاب، تعدیل پاسخ‌های ایمنی و امکان ایجاد بستری مناسب برای محافظت، ترمیم و بازسازی نورون‌ها ارتباط می‌دهند (۷۴-۷۸). این سلول‌ها با ترشح فاکتورهای نوروتروفیک از طریق مکانیسم پاراکرینی باعث تکثیر، تمایز، نورون زایی، سیناپس‌زایی[3] و رگ‌زایی[4] می‌شوند و امکان تشکیل بافت همبند را به حداقل می‌رسانند (۷۹-۸۱). سلول‌های بنیادی مزانشیمی با مناطق نوروژنیک مغز تعامل برقرار کرده و از طریق مکانیسم‌های مختلف باعث تولید، بقاء و تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی می‌شوند (۸۲). یکی از مکانیسم‌های درگیر در این پدیده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سرکوب ترشح سیتوکین‌های پیش التهابی از قبیل اینترلوکین ۱ آلفا و بتا[5] و فاکتور نکروز توموری آلفا[6] و کنترل واکنش‌های التهابی و ایمنی می باشد که باعث بقاء سلول‌های بنـــیادی عصبـــی شده و محیط بسیار مناسبی را برای نورون زایی فراهم می‌کند (۸۳، ۸۴). سلول‌های میکروگلیال در بیماری آلزایمر با افزایش ترشح فاکتورهای التهابی اینترلوکین ۱ بتا و فاکتور نکروز توموری آلفا، فرآیندهای مرگ سلولی را به راه می‌اندازند (۸۵). سلول‌های بنیادی مزانشیمی با بیان مارکر ضدالتهابی اینترلوکین۴ موجب می‌شوند که سلول‌های میکروگلیال با سنتز و ترشح فاکتور رشد شبه انسولینی ۱[7] ، مسیرهای مرگ سلولی و التهاب را مهار و فاگوسیتوز آمیلوئید بتا را افزایش دهند(۸۶-۸۹). اکسید نیتریک یک مولکول بیولوژیکی فعال است که به‌وسیله سلول‌های بنیادی مزانشیمی و آنزیم سنتتاز اکسید نیتریک[8] تولید می‌شود. این فاکتور باعث کاهش تولید سلول‌های لنفوسیـــــت T می‌شود. از آنجایی‌که اکسید نیتریک مولکول ناپایدار است در زمان رهش از سلول‌های بنیادی مزانشیمی موجب مهار موضعی تکثیر لنفوسیـــــت‌های T و تولید سیتوکین‌های التهابی می‌گردد (۹۰-۹۳). علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی با مهاجرت به محل ضایعه و ترشح کموکین‌ها می‌توانند باعث فراخوانی لنفوسیـــــت‌های تنظیمی شوند. ترشح اکسید نیتریک از سلول‌های بنیادی مزانشیمی باعث سرکوب فعالیت لنفوسیـــــت‌ها، و واکنش‌های التهابی و ایمنی می‌شوند (۹۴-۹۶). نتایج مطالعات بیولوژی سلولی نشان داده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی با ترشح فاکتورهای نوروتروفیک از قبیل نوروتروفین۳[9]، فاکتور رشد آندوتلیال عروقی[10]، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز[11]، فاکتور رشد شبه انسولینی، و فاکتور رشد عصبی[12] باعث تکثیر، مهاجرت، تمایز و بقاء سلول‌های بنـــیادی عصبـــی و سایر سلول‌های

1. Endogenous
2. Mesenchymal stem cells
3. Synaptogenesis
4. Angiogenesis
5. Interleukin-1α and β
6. Tumor necrosis factor alpha
7. Insulin- like growth factor-1
8. Nitric oxide synthase
9. Neurotrophin-3
10. Vascular endothelial growth factor
11. Brain derived neurotrophic factor
12. Nerve growth factor

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

موجود در ناحیه می‌شوند و محیط بسیار مطلوبی را برای رشد آکسون‌ها، سنتز میلین و فرآیندهای ترمیم و بازسازی فراهم می‌کنند(۷۰، ۹۷-۱۰۰). سلول‌های بنیادی مزانشیمی با کاهش لنفوسیت‌های کمکی تیپ ۱[13] به‌عنوان مارکر پیش التهابی و افزایش لنفوسیت‌های T کمکی تیپ ۲[14] به‌عنوان مارکر ضدالتهابی میزان فراخوانی سلول‌های التهابی به محل ضایعه را کاهش می‌دهند (۱۰۱، ۱۰۲). ولی اینکه فاکتورهای نوروتروفیک از طریق چه مکانیسمی باعث اعمال فوق می‌شوند به‌طور دقیق مشخص نشده است. به نظر می‌رسد مسیرهای پیام رسانی PI3kinase/Akt وMAP kinase در این امر مهم نقش فعال دارند (۱۰۳-۱۰۶). یکی از عوامل بسیار مهم دیگر در بروز بیماری‌های تخریب‌کننده بافت عصبی استرس اکسیداتیو است. یون‌های سوپر اکسید، پراکسید هیدروژن، اکسیدنیتریک و پراکسی نیتریل در بیماری آلزایمر میزان و شدت واکنشهای التهابی را تحریک و باعث آسیب و تخریب گسترده بافتی می‌شوند (۱۰۷، ۱۰۸). مهار استرس اکسیداتیو توسط آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز[15] با منشاء سلول‌های بنیادی مزانشیمی نشانگر قابلیت آنتی اکسیدانی این سلول‌ها می‌باشد که می‌تواند به‌عنوان استراتژی درمانی در بیمارهای سیستم عصبی مانند آلزایمر مورد توجه قرار گیرد (۱۰۸-۱۱۰).

## ۲- ماتریکس خارج سلولی در سیستم عصبی مرکزی

در بیماری‌های مخرب سیستم عصبی از قبیل بیماری آلزایمر علاوه بر حذف سلول‌ها، ارتباطات سلولی نیز از بین می‌رود. با پیشرفت بیماری و حذف ماتریکس خارج سلولی، بافت مغز دچار آتروفی شده و دمانس یا زوال عقل ظاهر می‌گردد(۱۱۱، ۱۱۲). از سوی دیگر تجمع و رسوب آمیلوئید بتا در فضای خارج سلولی به عنوان عامل اصلی ایجاد کننده‌ی بیماری آلزایمر، ریز محیط پیرامون نورون‌ها و فضاهای سیناپسی را از بین برده و با مختل کردن خصوصیات فیزیکی و شیمیایی آن، یکپارچگی ریز محیط اطراف را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در نتیجه اغلب رفتارهای سلولی، ساختار طبیعی و عملکرد بافت مختل می‌گردد (۱۱۳).

در سیستم عصبی مرکزی ماتریکس خارج سلولی در سه بخش کاملاً سازمان یافته شکل می‌گیرد.۱- ماتریکس بینابینی عصبی[16] ۲- شبکه‌های اطراف عصبی ۳- غشاء پایه که مانند یک لایه ورقه‌ایی بین پارانشیم بافت عصبی و سلول‌های آندوتلیال قرار می‌گیرد. این لایه غنی از کلاژن، فیبرونکتین و پروتئوگلیکان پرلکان است (۱۱۴) کلاژن نوع ۴ در اتصال سلولی نقش داشته و در طی روند تکامل سیستم عصبی در فرآیندهای کموتاکسی و مهاجرت نقش به سزایی دارد. این مولکول خاصیت کشسانی زیادی به ماتریکس خارج سلولی می‌دهد (۱۱۵). پرلکان با اجزای دیگر ماتریکس خارج سلولی ارتباط برقرار کرده و باعث یکپارچگی سدخونی- مغزی می‌شود. (۱۱۶). فیبرونکتین به‌طور مستقیم اتصال سلولی را هدایت کرده و در بازآرایی ماتریکس خارج سلولی اهمیت زیادی دارد (۱۱۷). ماتریکس خارج سلولی در دوره کهولت سن و بیماری آلزایمر تغییرات زیادی پیدا می‌کند و این تغییرات پاتولوژیک رفتارهای سلولی از قبیل تکثیر، تمایز، مهاجرت و مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلولی (رخداد آپوپتوزیس) را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱۱۸، ۱۱۹). فیبرونکتین از طریق ویژگی‌های بیومکانیکی و بیوشیمیایی خود، هموستاز، یکپارچگی بافتی، تکثیر، مهاجرت و تمایز سلولی را تنظیم کرده و روند بازسازی بافت را کنترل می‌کند (۱۱۴، ۱۲۰). در بسیاری از مطالعات، ماتریکس خارج سلولی اطراف سیناپس‌ها به عنوان بخش چهارم اجزاء یک سیناپس معرفی شده است که در اطراف سیناپس‌ها و نورون‌ها وجود دارد. این بخش برای سیناپس‌زایی و بازآرایی سیناپسی در جهت انتقال نوروترانس‌میتر‌ها و اطلاعات بین نورونی بسیار قابل توجه است (۱۲۱-۱۲۴). مطالعه ارتباط، تعامل و برهم کنش ما بین سلول‌های بنیادی عصبی و ماتریکس خارج سلولی منجر به افزایش فهم و دانش بیشتری از رفتار سلول‌های بنیادی عصبی به لحاظ تکثیر، تمایز، خود نوزایی، بقاء، مهاجرت به ناحیه آسیب‌دیده در مغز و همچنین ادغام و یکپارچگی آن‌ها با سلول‌های ناحیه اطراف شده است. این اطلاعات می‌تواند به عنوان الگویی در جهت سنتز مواد زیستی و داربست‌های مناسب در زمینه‌ی ترمیم و باز سازی سیستم عصبی مورد استفاده قرار گیرد (۱۲۵).

### ۲-۱. جایگاه و ریز محیط سلول‌های بنیادی عصبی در دوران بلوغ

سلول‌های بنیادی عصبی در دو ریز محیط[17] ویژه و منحصر به فرد (نواحی زیر بطنی در بطنهای طرفی مغز و نواحی زیر گرانولی در شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ) ساکن هستند. این نواحی ویژه، اعمال و رفتار سلول‌های بنیادی عصبی را بواسطه برهم کنشهای فیزیکی، شیمیایی و مکانیکی کنترل می‌کند (۳۶). در این نواحی سلول‌های بنیادی عصبی در حالت سکون بوده و ویژگی-های بنیادی را حفظ کرده تا با پیشرفت فرآیند پیری و گذشت زمان

[13]. Helper T lymphocyte 1

[14]. Helper T lymphocyte 2

[15]. Superoxide dismutase

[16]. Neuronal interstitial matrix

[17]. Microenviroment

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

دچار کاهش جمعیت سلولی نشوند. بنابراین یک منبع سلولی برای نورون زایی را در طول زندگی فراهم می‌آورند. در طراحی ریزمحیط برای این سلول‌ها، باید توجه شود که سلول‌های بنـــیادی عصبـــی بتوانند به تحریکات فیزیولوژیکی به طور مناسب پاسخ داده و به انواع رده‌های سلولی تمایز یابند(۳۶).

**۲،۱،۱. ناحیه زیر بطنی در بطنهای طرفی مغز**

این ناحیه شامل یک لایه نازک و ورقه مانندی است که در دیواره کناری بطنهای جانبی مغز قرار دارد. انواع مختلفی از سلول‌ها از قبیل سلول‌های اپاندیمی[۱۸]، سلول‌های بنـــیادی عصبـــی، سلول‌های پیش نوروبلاستی با توان تکثیر بالا[۱۹] ، سلول‌های پیش ساز عصبی[۲۰] (نوروبلاست‌ها) و سلول‌های آستروسیت در این ناحیه وجود دارند (۱۲۶). همه این سلول‌ها از یکدیگر بوجود نمی‌آیند بلکه با یکدیگر ارتباط فیزیکی برقرارمی‌کنند. سلول‌های بنـــیادی عصبـــی به‌صورت سکون باقی می‌مانند و مارکر سلول‌های پیش ساز رادیال جنینی[۲۱] و آستروسیتی به نام مارکر پروتئین اسیدی فیبری گلیال[۲۲] را بیان می‌کنند. سلول‌های بنـــیادی عصبـــی، سلول‌های پیش نوروبلاستی با توان تکثیر بالا را بوجود می‌آورند و اینها نیز نوروبلاستها را تشکیل داده که به‌صورت زنجیر وار در داخل غلاف‌های آستروسیتی به ناحیه پیاز بویایی مهاجرت می‌کنند و در مدارهای نورونی قرار می‌گیرند. بعضی از سلول‌های بنـــیادی عصبـــی و سلول‌های پیش نوروبلاستی با توان تکثیر بالا با عروق خونی ارتباط برقرار کرده و سیگنال‌های مهمی از سیستم عروقی دریافت می‌کنند (۱۲۷). سلول‌های آندوتلیال در عروق خونی با ترشح فاکتورهای محلول باعث تکثیر و خود نوزایی سلول‌های بنـــیادی عصبـــی می‌شوند و آن‌ها را در حالت نامتمایز نگه می‌دارند (۱۲۷).

**۲،۱،۲. ناحیه زیر گرانولی در شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ**

ناحیه مذکور به‌عنوان مرکز نورون زایی هیپوکامپ، محدود به ناحیه زیر گرانولار شکنج دندانه‌ای است. در این ناحیه سلول‌های بنـــیادی عصبـــی معمولاً در سراسر طول عمر تکثیر یافته و سلول‌های پیش ساز عصبی و نورون‌های بالغ را بوجود می‌آورند. این سلول‌ها نیز مشابه ناحیه زیر بطنی در مجاورت عروق خونی و تحت تأثیر فاکتورهای آزاد شده از عروق خونی قرار دارند. ارتباط با ماتریکس خارج سلولی اطراف حالت چند توانی این سلول‌ها را حفظ کرده و باعث تکثیر سلولی می‌گردد. این سلول‌ها فاصله کوتاهی را طی و در مدار نورونی تشکیلات هیپوکامپ ادغام می‌شوند و در اعمال رفتاری یادگیری، حافظه و شناخت نقش بسزایی دارند (۱۲۸-۱۳۲).

**۲،۱،۳ ناحیه ریز محیط مربوط به نواحی زیر بطنی و زیر گرانولی**

جزء غیر سلولی این نواحی، همان ماتریکس خارج سلولی است که به‌عنوان لنگرگاهی برای اتصال سلول‌های بنـــیادی عصبـــی عمل می‌کند. ماتریکس خارج سلولی یک ریز محیط مناسب برای تحریک سلول‌ها و با ترشح فاکتورها و ایجاد سیگنال-های فیزیکی و شیمیایی رفتار سلول‌های وجود در ناحیه مذکور را کنترل و تنظیم می‌نماید (۳۶). گلیکوپروتئین‌های اتصالی، گلیکوزآمینوگلیکان‌ها و یونها از اجزای اصلی ماتریکس خارج سلولی هستند. فضای بینابینی این ریز محیط شامل شبکه‌ای از گلیکوزآمینوگلیکان اسید هیالورونیک، پروتئوگلیکان‌های خانواده لکتیکان[۲۳] (برویکان[۲۴]، آگرکان[۲۵]، نوروکان[۲۶] و ورسیکان[۲۷]) و پروتئین‌های اتصالی تناسین‌ها برای اتصال به سطوح سلولی است. اسید هیالورونیک به عنوان داربست و اسکلت اصلی ماتریکس خارج سلولی عمل کرده و با اتصال به پروتئوگلیکان‌ها[۲۸] و تناسین‌ها شبکه کاملاً سازمان یافته‌ای را در اطراف سلول‌ها درست می‌کند (۱۳۳). لامینین[۲۹] با داشتن سه زیر واحد (آلفا، بتا و گاما) در غشای پایه ماتریکس خارج سلولی می‌تواند در انتقال سیگنال‌ها و فاکتورها نقش حیاتی داشته باشد. این پروتئین زوائد انگشت مانندی را از غشای پایه عبور داده و با سلول‌های عصبی ارتباط برقرار می‌کند. مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی از قبیل گلیکوپروتئین‌های تناسین C[۳۰] و پروتئوگلیکان‌های کندرویتین سولفات[۳۱] و هپاران سولفات[۳۲] نقش مهمی در تکثیر، مهاجرت و تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی دارند (۱۳۴).

**۲،۱،۴. داریســـــــت‌ها: کاربردها و ویژگی‌ها**

18. Ependymal cells
19. Transit-Amplifying Cells
20. Neuroblasts
21. Embryonic radial precursors
22. Glial fibrillary acidic protein
23. Lectican
24. Brevican
25. Aggrecan
26. Neurocan
27. Versican
28. Proteoglycans
29. Laminin
30. Tenascin C
31. Chondroitin sulfate
32. Heparan sulfate

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

دانش، طراحی و کاربرد داربست‌ها یک زمینه تحقیقاتی نوپا در پزشکی بازساختی است. در گذشته داربست‌ها به‌عنوان مواد غیر حیاتی محسوب می‌شدند و کاربرد آن‌ها را به وسایل و تجهیزات پزشکی محدود می‌کردند. ولی امروزه داربست‌ها به موادی اطلاق می‌گردد که با تمام بافت‌های بدن تعامل و ارتباط برقرار کرده و عملکردهای بسیار مهمی از خود نشان داده بدون اینکه اثرات جانبی زیادی به همراه داشته باشند (۱۳۵، ۱۳۶). علاوه بر نقش داربست‌ها در مطالعه آسیب‌شناسی بیماری‌ها، می توان از آنها در پزشکی بازساختی نیز استفاده کرد. مهم‌ترین مزیت داربست‌ها در تقلید ریز محیط ماتریکس خارج سلولی است. داربست‌ها را می‌توان به‌صورت مصنوعی سنتز و تهیه کرد. داربست‌ها رشد انواع رده‌های سلولی را کنترل می‌کنند و به عنوان حامی سلول‌های درون‌زاد و پیوندی هستند. داربست‌ها را می‌توان به شکل هیدروژل‌های حامل مواد بیولوژیک فعال در درمان بیماری‌های تخریب سیستم عصبی استفاده کرد (۱۳۷). در منابع علمی ارزیابی داربست‌ها بیشتر بر اساس ایمنی و عملکرد آن‌ها استوار است. داربست‌ها باید خصوصیات و ویژگی‌های زیست سازگاری[۳۳]، زیستی عملکردی[۳۴]، تخریب پذیری[۳۵] و قابلیت استریل کردن[۳۶] را داشته باشند (۱۳۵، ۱۳۸، ۱۳۹).

در داربست‌های زیست‌سازگارپذیر متابولیت‌های حاصل از تخریب موضعی، اثرات جانبی و سیمت بر روی سلول‌ها و بافت‌ها ندارند و همچنین پاسخ التهابی و شیمیایی در بافت میزبان ایجاد نمی‌کنند. عملکرد بیولوژیک به معنی این است که داربست‌ها از لحاظ عملکرد بالینی باید اثرات مفید و کارآمدی چه در محیط برون تنی[۳۷] و چه در محیط درون تنی[۳۸] داشته باشند (۱۳۹، ۱۴۰). انتخاب داربست مناسب براساس ویژگی‌های بیوفیزیک (رطوبت-پذیری، زبری، نرمی و ترکیب شیمیایی)، بیوشیمیایی (ویژگی‌های سایشی و گروه‌های عملکردی سطحی)، مکانیکی (انعطاف‌پذیری، استحکام کششی، عملکردی و مقاومت در برابر فشار) و بیولوژیک استور است (۱۳۹).

### ۲،۱،۴،۱. ویژگی‌های داربست‌ها، رفتار و سرنوشت سلول‌های بنیادی عصبی، تحریک و فراخوانی آن‌ها به ناحیه آسیب‌دیده در مغز

سلول‌ها و عروق خونی موجود در نواحی مذکور و همچنین ماتریکس خارج سلولی باهم سرنوشت سلول‌های بنیادی عصبی را تعیین می‌کنند. پارامترهای بیوفیزیکی و بیوشیمیایی متعدد به عنوان دو عامل تنظیم کننده رفتار سلول‌های بنیادی عصبی است. پارامترهای فیزیکی خصوصیات مکانیکی داشته و ساختار شبیه ماتریکس خارج سلولی را فراهم می‌کنند. پارامترهای بیوشیمیایی بواسطه سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد مشتق از سلول‌های موجود در محل، مولکول‌های اتصال سلولی و ماتریکس خارج سلولی باعث تولید عوامل شیمیایی متعدد می‌گردد که در سرنوشت و مهاجرت سلول‌های بنیادی عصبی نقش اصلی را بازی می‌کنند. بایستی همه این پارامترها و ویژگی‌ها در ساخت ماتریکس خارج سلولی مصنوعی مورد توجه قرار گیرد (۱۲۵، ۱۴۱، ۱۴۲).

### ۲،۱،۴،۲. ویژگی‌های بیوفیزیکی مؤثر در داربست‌ها

در طی تکامل سیستم عصبی و در تمام دوره زندگی، سلول‌های بنیادی عصبی در معرض سیگنال‌های بیوفیزیکی متنوعی از قبیل کشش، فشار، نیروهای اسمزی و مایعات مختلف قرار دارند که این فاکتورها به‌طور مستقیم رفتار پویا و بازآرایی سلول‌های بنیادی عصبی را تحریک می‌کنند (۱۴۳). ویژگی‌های توپوگرافی و مکانیکی مواد زیستی بر رفتار سلول‌ها اثر می‌گذارند. برای مثال کشش ماتریکس خارج سلولی باعث کشیده شدن اسکلت سلولی و هسته از طریق اتصالات موضعی شده در حالی‌که تحت فشار قرار دادن ماتریکس خارج سلولی باعث تغییر غلظت یونی و تراکم موضعی فشار از طریق تغییر حساسیت کانال‌های یونی می‌شود (۱۴۴). ویژگی‌های توپوگرافی مانند قطر، طول، نحوه جهت‌گیری فیبرهای داربست‌ها و سطوح آن‌ها در اندازه‌ی میکرو و نانو بر رفتار و شکل سلول‌های بنیادی عصبی اثر می‌گذارند. بواسطه فعال شدن مسیرهای پیام‌رسان سلولی، عملکرد سلول‌ها از قبیل تکثیر، اتصال، مهاجرت و تمایز تحت تأثیر قرار می‌گیرند (۱۴۵).

#### ۲،۱،۴،۲،۱. شاخص‌های توپوگرافی داربست‌ها

مطالعات نشان داده است که ویژگی‌های توپوگرافی سطوح داربست‌ها می‌توانند نقش مهمی در اعمال سلول‌های بنیادی عصبی مانند تکثیر، اتصال، مهاجرت و تمایز داشته باشند. برای مثال در یک مطالعه اخیر، سلول‌های بنیادی عصبی موش صحرایی بر روی داربست نانوفیبر شبکه مانند پلی اترسولفون[۳۹] کشت داده شدند و اثر قطر نانوفیبرها بر روی تمایز این سلول‌ها بررسی شد. مشاهده شد که سلول‌های بنیادی عصبی

[33]. Biocompatibility
[34]. Biofunctionality
[35]. Biodegradability
[36]. Sterilizability
[37]. In vitro
[38]. In vivo
[39]. Polyethersulfone

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

کشت داده شده بر روی نانوفیبر با قطر ۲۸۳ نانومتر به سلول‌های الیگودندروسیت تمایز پیدا می‌کنند در حالیکه نانوفیبرها با قطر ۷۴۹ نانومتر باعث تمایز سلول‌ها به سمت نورونی می‌گردد. در همین مطالعه نشان داده شد که سلول‌های بنـــیادی عصبـــی تحت تأثیر داربست پلی اترسولفون با قطر ۱۴۵۲ نانومتر بقاء و زنده‌مانی پایینی دارند (۱۴۶-۱۴۹). علاوه بر قطر، جهت و چینش فیبرهای موجود در داربست بر مورفولوژی و تمایز نورونی سلول‌های بنـــیادی عصبـــین نیز اثر دارد. سلول‌های بنیادی عصبی کشت داده شده روی نانوفیبرهای منظم در مقایسه با الگوی فیبری تصادفی (نامنظم) تمایز نورونی، رشد نوریت‌ی و زوائد سیتویلاسمی بیشتری را از خود نشان می‌دهند (۱۵۰).

### ۲،۱،۴،۲،۲. شاخص‌های مکانیکی داربست‌ها

عروق خونی، لایه‌های مختلف سلولی، اسکار سلول‌های گلیال و همجنین ماده خاکستری و سفید مغز قدرت و توان مکانیکی متغیری دارند. بنابراین سلول‌های بنـــیادی عصبـــی در معرض ریز محیط‌هایی مختلف با توان و سفتی متفاوت $۱۰^{۳}$ الی $۱۰^{۲}$ پاسکال هستند و باید بر اساس ریزمحیط موجود مورفولوژی و رفتار متناسب را نشان دهند (۱۵۱-۱۵۳). به‌طورکلی اگر سلول‌های بنـــیادی عصبـــی روی داربست نرم با قدرت مکانیکی مشابه بافت مغزی کشت داده شوند تمایز آن‌ها به نورون بیشتر می‌شود. بر این اساس، ساها[40] و همکاران بیومتریال هیدروژلی با دامنه توان و سفتی (۱۰-۱۰۰۰۰ پاسکال) طراحی کردند تا رفتار سلول‌های بنـــیادی عصبـــی را بررسی نمایند. آن‌ها مشاهده کردند که در هیدروژل با سفتی و مقاومت ۵۰۰ پاسکال مشابه توان مقاومتی بافت مغز، سلول‌های بنـــیادی عصبـــی به نورون تمایز پیدا کردند. در داربست هیدروژلی با دامنه سفتی (۱۰۰-۵۰۰ پاسکال) این سلول‌ها به رده نورونی تمایز می‌یابند ولی سفتی بالاتر (۱-۱۰ کیلو پاسکال) سلول‌ها را به سمت سلول‌های گلیال تمایز می‌دهد. مشخص شد که هیدروژل با دامنه تقریباً ۱۰ پاسکال باعث مهار گسترش سلول‌های بنـــیادی عصبـــی شده و تمایز و توان خودنوزایی آن‌ها مهار می‌شود (۱۵۴).

### ۲،۱،۴،۳. ویژگی‌های بیوشیمیایی مؤثر در داربست‌ها

در ریز محیط سلول‌های بنـــیادی عصبـــی، مجموعه‌ای از فاکتورهای بیوشیمیایی رفتار و سرنوشت این سلول‌ها را تنظیم می‌کنند. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های بنـــیادی عصبـــی به فاکتورهای بیوشیمیایی محیط پیرامون خود حساس بوده و در مقابل آن‌ها تغییرات مورفولوژیکی را نشان می‌دهند. برای مثال عامل سولفونیک[41] سلول‌های بنـــیادی عصبـــی را به الیگودندروسیت سوق می‌دهد. درحالی‌که عوامل متیل[42]، سولفانیل[43]، آزانید[44] و کربوکسیل[45] سلول‌های مذکور را به نورون، آستروسیت و الیگودندروسیت تمایز می‌دهند (۱۵۵، ۱۵۶). فاکتورهای قابل حل در آب مولکول‌های پروتئینی کوچکی هستند که در تکامل سیستم عصبی و در فرآیندهای تکثیر، بقاء، تمایز، ترمیم و بازسازی نقش فعال دارند (۱۵۷، ۱۵۸). فاکتور رشد مشتق از پلاکت[46] و کاردیوتروفین[47] موجب تمایز نورونی، فاکتور نوروتروفیک مژگانی[48] باعث تمایز آستروسیتی و هورمون رشد تیروئیدی، سلول‌های بنـــیادی عصبـــی را به الیگودندروسیت‌ها سوق می‌دهد. در حالی که فاکتور رشد فیبروبلاستی[49] فرآیند تمایز را مهار می‌کند (۱۵۹، ۱۶۰). پروتئین شکل‌دهنده استخوان باعث تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی به دودمان سلول‌های مزانشیمی می‌شود (۱۶۱). فاکتورهای مهاری که از آستروسیت‌های فعال‌شده در محل ضایعه ترشح می‌شوند تشکیل زوائد عصبی و فرآیند ترمیم را مهار می‌کنند (۱۶۲). در ریز محیط سلول‌های بنـــیادی عصبـــی، ماتریکس خارج سلولی یک فاکتور حیاتی مهم دیگری برای رشد و تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی است به‌طوری‌که این محیط ویژه برای هدایت سلول‌های بنـــیادی عصبـــی به ناحیه صدمه‌دیده و بازسازی بافت ضروری است. پس مطالعه و بررسی تعامل ماتریکس خارج سلولی و سلول‌های بنـــیادی عصبـــی موضوع ارزشمندی در مهندسی بافت عصب است(۱۶۳). به نظر می‌رسد که بازسازی و فراهم کردن یک ساختار سه‌بعدی مشابه فضای خارج سلولی با استفاده از داربست‌ها می‌تواند یک روش درمانی مفید و مؤثر درزمینه‌ی پزشکی بازساختی مورد توجه قرار گیرد.(۱۶۴-۱۶۶).

## ۳. داربست‌های طبیعی

بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که داربست‌ها می‌توانند به‌عنوان مولکول‌های ناقل سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز عصبی در سلول درمانی به کار گرفته شوند و همچنین این مواد برای تحریک و فراخوانی سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز عصبی به محل ضایعه و بازسازی ناحیه تخریب‌شده مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۴۱،

40. Saha et al
41. Sulfonic acid ($-SO_3H$)
42. Methyl ($-CH_3$)
43. Sulfanyl (–SH)
44. Azanide (–NH2)
45. Carboxyl (–COOH)
46. Platelet-derived growth factor
47. Cardiotrophin-1
48. Ciliary neurotrophic factor
49. Fibroblast growth factor

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

۱۶۷). برخی از اولین کاربرد داربست‌ها به ۳۰۰۰ سال قبل از میلاد مسیح برمی‌گردد که در آن زمان از پوسته‌های نارگیل برای درمان زخم‌های جمجمه استفاده می‌شد (۱۶۸). با توجه به اینکه داربست‌های طبیعی می‌توانند اعمال بیولوژیکی و مکانیکی ماتریکس خارج سلولی هر بافتی در بدن را تقلید کنند بنابراین در سنتز و ساخت داربست‌های کارآمد و متعدد به عنوان استراتژی مهم مهندسی بافت در نظر گرفته می‌شوند (۱۶۸).

**۳،۱. تقسیم‌بندی داربست‌های طبیعی و انواع آن**

داربست‌های طبیعی بر اساس منشأ خود بیشتر در دو گروه عمده بر پایه پروتئین از قبیل (کلاژن، ژلاتین، فیبرین و سیلک) و بر پایه پلی‌ساکارید مانند (سلولز، کیتوسان، آلژینات و گلیکوزآمینوگلیکان‌ها از قبیل اسید هیالورونیک، کندرویتین سولفات، درماتان سولفات، هپاران سولفات و کراتان سولفات) تقسیم‌بندی می‌شوند. داربست‌های مشتق از مواد طبیعی به خاطر ویژگی‌های منحصربه‌فرد خود مانند زیست‌سازگاری، تخریب‌پذیری و انعطاف‌پذیری از اهمیت ویژه‌ای در اهداف و استراتژی‌های مهندسی بافت برخوردار هستند (۱۶۸).

**۳،۱،۱. داربست‌های طبیعی بر پایه پروتئین مؤثر در ترمیم سیستم عصبی**

**الف- کلاژن**

کلاژن به‌عنوان پروتئین اصلی ساختاری بیشتر بافت‌های بدن باعث برقراری هموستاز و یکپارچگی ماتریکس خارج سلولی شده و سلول‌ها و بافت‌ها را حمایت می‌کند. کلاژن ۲۵ تا ۳۵ درصد از پروتئین‌های بدن را به خود اختصاص می‌دهد. کلاژن مهم‌ترین داربست طبیعی در مهندسی بافت عصب بوده که از آن برای پر کردن شکاف بین دو انتهای اعصاب محیطی بریده یا له شده در شرایط آزمایشگاهی استفاده می‌شود (۱۶۹، ۱۷۰). اخیراً از کلاژن به‌عنوان داربست کانال‌های عصبی برای هدایت رشد آکسون‌ها در ضایعات سیستم عصبی محیطی استفاده شده است (۱۷۱). کلاژن در سیستم عصبی مرکزی در غشای پایه عروق خونی مغز قرار دارد و سلول‌ها و بافت عصبی را حمایت کرده و دارای ویژگی‌های منحصر به فرد بیوشیمیایی، ایمونولوژیکی، زیست‌سازگار، تخریب‌پذیری است (۱۷۲). سد خونی- مغزی یک سد ساختاری و عملکردی بین بافت عصبی و عروق خونی است و غشای پایه‌ی عروق خونی و غنی از کلاژن در ایجاد این سد مذکور نقش مهمی را بازی می‌کند (۱۷۳، ۱۷۴). در بیماری آلزایمر یکپارچگی این سد از بین رفته و سلول‌های ایمنی و التهابی وارد بافت عصبی می‌شوند. متعاقب این تغییرات و تهاجم سلول‌های ایمنی، تکثیر سلول‌های بنـــیادی عصبـــی مختل شده و آسیب بافت عصبی و نقایص شناختی از قبیل یادگیری و حافظه به وجود می‌آید. پس یکی از مداخلات درمانی، ترمیم این غشای پایه عروق خونی در ریز محیط مربوطه با استفاده از مواد زیستی مثل کلاژن است (۱۷۵-۱۷۸). هیدروژل کلاژن به خاطر نرمی و خصوصیات الاستیسیته مشابه با بافت مغز می‌تواند برای ترمیم بافت عصبی به‌کاربرده شود. علاوه بر این، می توان از کلاژن به‌عنوان ناقل بیولوژیکی جهت رساندن مواد دارویی و فاکتورهای رشد به مغز استفاده نمود (۱۷۹-۱۸۱).

**ب- ژلاتین**

ژلاتین به‌عنوان یک داربست زیست‌سازگار و تخریب‌پذیر از هیدرولیز کلاژن به وجود می‌آید و به خاطر فعالیت بیولوژیک بالا، حلالیت در سیستم‌های فاز آبی، در دسترس بودن، قیمت مناسب و خاصیت ایمنی‌زایی پایین، بیشتر مورد توجه قرارگرفته است. از این داربست به شکل‌های میکرو و نانو ذرات و اسکافولدهای سه بعدی و نانوفیبر استفاده می‌شود. ژلاتین توانایی بالایی برای اتصال به مواد بیولوژیک و فاکتورهای رشد را دارد. این ترکیب باعث اتصال سلولی، تکثیر و رشد زوائد نورونی و ترمیم بافت عصبی می‌شود (۱۸۲-۱۸۴). در بسیاری از مطالعات، ژلاتین به‌عنوان داربست مناسب با عرضه توالی آرژینین- گلایسین- آسپارتات به سلول‌های بنـــیادی عصبـــی، باعث تکثیر و بقاء و فعالیت مستمر سلول‌ها می‌شود (۱۸۵-۱۸۸)

**ج- سیلک**

سیلک[50] با دارا بودن ساختار پروتئین فیبروزی دارای خواص زیست‌سازگاری، تخریب‌پذیری کنترل‌شده، کشش مکانیکی مناسب، و ایمنی‌زایی پایین است. نبود سمیت سلولی باعث شده است که این ماده به‌عنوان داربست مؤثر در مهندسی بافت مورد استفاده قرار گیرد (۱۸۹). بواسطه‌ی نرمی و پایداری ساختار یکپارچه سیلک، می‌توان از آن برای ترمیم و بازسازی سیستم عصبی استفاده کرد. به واسطه‌ی بقاء طولانی‌مدت سلول‌ها بر روی داربست-های حاوی سیلک، از هیدروژل سیلک برای هدایت رشد آکسون‌ها، تکثیر و تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی استفاده می‌شود (۱۹۰، ۱۹۱). داربست‌های حاوی سیلک توانایی آزادسازی منظم فاکتورهای رشد را دارند. در مطالعات مختلف از داربست‌های حاوی سیلک برای انسجام مورفولوژی سلولی برای کنترل رفتار و تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی استفاده شده است. داربست سیلک باعث تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی به رده‌ی نورونی می‌شود و بالعکس تمایز آستروسیتی و گلیالی را متوقف می‌کند. به نظر می‌رسد که این

[50].Silk

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

خاصیت با ویژگی‌های مکانیکی و توپوگرافی سیلک مرتبط باشد (۱۹۰، ۱۹۲-۱۹۶).

**۳،۱،۲. داربست‌های طبیعی بر پایه پلی‌ساکاریدی درترمیم سیستم عصبی**

**الف- کیتوسان**

کیتوسان[۵۱] با زیست‌سازگاری و تخریب‌پذیری مناسب، سمیت سلولی و ایمنی‌زایی پایین، قدرت نفوذ و چسبندگی بالا، ویژگی‌های فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد و ایجاد محیط هموستاز طبیعی مشابه شرایط درون‌تنی مورد توجه محققین قرارگرفته است (۱۹۷-۱۹۹). نشان داده شده است که کیتوسان قدرت سازگاری بالایی با سلول‌های بنـــیادی عصبـــی دارد و می‌تواند تمایز این سلول‌ها را به رده‌ی نورونی افزایش دهد (۲۰۰، ۲۰۱). داربست‌های حاوی کیتوسان موجب افزایش بقاء سلولی، و خودنوزایی سلول‌های بنـــیادی عصبـــی می‌شوند. ترکیب فاکتورهای نوروتروفیک با داربست‌های حاوی کیتوسان در کنترل رفتار سلول‌های بنـــیادی عصبـــی، ترمیم و بازسازی نقش موثّرتری دارد (۲۰۲، ۲۰۳). از مشتقات کیتوسان به نام شیمیایی متاآکریل آمید[۵۲] با توان الاستیسیته متغیر بین ۱ تا ۳۰ کیلو پاسکال به طور گسترده بر رفتار سلول‌های بنـــیادی عصبـــی در جهت ترمیم بافت مغز و نخاع مورد استفاده قرار گرفته است. سلول‌های بنـــیادی عصبـــی در الاستیسیته زیر ۱۰ کیلو پاسکال تکثیر می‌یابند و الاستیسیته ۳/۵ کیلو پاسکال بیشترین تاثیر را بر تقسیم سلولی نشان داده است. این سلول‌ها در سطوح نرم، کمتر از ۱ کیلو پاسکال، به رده‌ی نورونی تمایز می‌یابند. جالب توجه اینکه، سطوح با الاستیسیته بالاتر از ۷ کیلو پاسکال سلول‌های بنـــیادی عصبـــی را به سمت رده‌ی الیگودندروسیتی سوق می‌دهد. بر اساس نتایج آزمایشگاهی، تمایز آستروسیتی در فاصله سطوح با میزان الاستیسیته بین ۱ تا ۳/۵ کیلو پاسکال به وقوع می‌پیوندد. داربست‌های حاوی کیتوسان با داشتن عوامل آمینی متعدد و به‌واسطه مولکول‌های پیام‌رسان بیوشیمیایی می‌توانند بر رفتار سلول‌های بنـــیادی عصبـــی اثر بگذارند (۲۰۳، ۲۰۴).

**ب- آلژینات[۵۳]**

آلژینات می‌تواند به‌صورت داربست سه‌بعدی به شکل‌های میکروسفر، میکروکپسول، نانوفیبر و هیدروژل سنتز گردد. آلژینات به واسطه‌ی تشابه با ساختار ماتریکس خارج سلولی از طریق روش‌های مختلفی اتصال متقابل با سلول‌ها ایجاد می‌نماید. این ماده در مطالعات گسترده برای بهبود سیستم عصبی استفاده شده است (۲۰۵، ۲۰۶). تحقیقات مختلف نشان داده است که آلژینات به علت الاستیسیته مشابه با بافت مغز و ویژگی مکانیکی پایدار قابل مقایسه، باعث تکثیر، تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی به رده نورونی و رشد آکسونی مناسب می‌شود. می‌توان از آلژینات به عنوان حامل بیولوژیکی برای رساندن فاکتورهای نوروتروفیک به مغز استفاده کرد (۲۰۷-۲۱۰).

**ج- اسید هیالورونیک[۵۴]**

اسید هیالورونیک یک مولکول بیولوژیک بزرگ متشکل از واحدهای تکراری دی ساکاریدی (N- استیل گلوکز آمین[۵۵] و گلوکورونیک اسید[۵۶]) بخش بزرگی از ماتریکس خارج سلولی مغز و نخاع را تشکیل می‌دهد(۲۱۱). اسید هیالورونیک در مغز جوندگان در دوران جنین ۲۵ درصد مغز را تشکیل می‌دهد که نشان‌دهنده نقش آن در تکامل و بلوغ مغز است(۲۱۲). این مولکول بزرگ به‌عنوان مهم‌ترین و بزرگ‌ترین ساختار در ماتریکس خارج سلولی به همراه گلیکوپروتئین‌ها و گلیکوزآمینوگلیکان‌های مختلف مانند نوروکان[۵۷]، برویکان[۵۸]، ورسیکان[۵۹] می‌باشد. اسید هیالورونیک در دوران جنینی با تناسین C و در دوران بلوغ با تناسین R ساختار شبکه‌ای را ایجاد می‌کند (۲۱۳، ۲۱۴). تشکیل شبکه اطراف نورونی[۶۰] به عنوان یک بخش تکامل‌یافته‌ای از ماتریکس خارج سلولی در اطراف جسم سلولی نورون‌ها، بخش ابتدایی دندریت‌ها و فضاهای سیناپسی از دیگر وظایف اسید هیالورونیک است (۱۲۰، ۲۱۵، ۲۱۶). علاوه بر این، ماده مذکور در اعمال مختلفی مانند کاهش استرس اکسیداتیو، التهاب، افزایش رگ‌زایی، نورون‌زایی، هموستاز، ترمیم بافت عصبی، بازسازی و بازآرایی ماتریکس خارج سلولی نقش دارد. اسید هیالورونیک در کنترل رفتار سلول‌های بنـــیادی عصبـــی دخالت داشته و باعث تکثیر، مهاجرت و تمایز این سلول‌ها می‌شود (۲۱۷، ۲۱۸). در ریز محیط نواحی نورون‌زایی، اسید هیالورونیک می‌تواند جمعیت سلول‌های بنـــیادی عصبـــی را محافظت کند. انعطاف‌پذیری و نورون‌زایی پایدار و بازسازی سیستم عصبی و بهبود رفتارهای شناختی از نقش‌های زیستی دیگر اسید هیالورونیک است (۲۱۷، ۲۱۹-۲۲۱).

---

51.Chitosan: [poly)beta-(1, 4)-2-amino-2-deoxy-D-glucose and poly beta-(1, 4)-D-glucosamine

52. Methacrylamide

53. Alginate

54. Hyaluronic acid

55. N-acetylglucosamine

56. Glucouronic acid

57. Neurocan

58 . Brevican

59. Versican

۶۰:ineuronal nets (جدول شماره ۱)

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

**جدول (۱):** پاره‌ای از مطالعات و پژوهش‌های مربوط در تحریک و فراخوانی سلول‌های بنـــیادی عصبـــی در بیماری آلزایمر

| حیطه مطالعه | نوع پژوهش | گردآورندگان | سال چاپ | نتایج | منابع |
|---|---|---|---|---|---|
| اثر سلوهای بنیادی مزانشیمی بر تمایز سلول‌های بنیادی عصبی و ترمیم بافتی | مروری | Phinney و همکاران | ۲۰۰۷ | ۱- تمایز به سلول‌های عصبی<br>۲- ترمیم بافت عصبی | (71) |
| اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر توان نورون زایی سلول‌های بنیادی عصبی دورن زاد در مدل موش | تحقیقی | Munoz و همکاران | ۲۰۰۵ | ۱- افزایش نورون زایی<br>۲- ترشح فاکتورهای نوروتروفیک<br>۳- کاهش التهاب و تعدیل پاسخ‌های ایمنی | (74) |
| اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی بندناف بر تمایز و تکثیر سلول های بنیادی عصبی | تحقیقی | Teixeira و همکاران | ۲۰۱۵ | ۱- افزایش تکثیر و تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی درون‌زاد<br>۲- ترشح فاکتورهای نوروتروفیک<br>۳- فراهم آوردن بستری مناسب برای فرآیندهای محافظتی، ترمیم و بازسازی | (75) |
| اثر فاکتورهای ترشحی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر تمایز نورونی و گلیالی سلول-های عصبی | تحقیقی | Ribeiro و همکاران | ۲۰۱۱ | ۱- ترشح فاکتورهای نوروتروفیک<br>۲- افزایش تمایز نورونی<br>۳- افزایش سیناپس‌زایی | (77) |
| اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی به عنوان واسطه‌های فاکتورهای تغذیه ای | مروری | Caplan و همکاران | ۲۰۰۶ | ۱- ترشح فاکتورهای نوروتروفیک<br>۲- افزایش بقاء سلول‌های عصبی<br>۳- کاهش فاکتورهای التهابی | (78) |
| اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر صدمات و ضایعات بافت عصبی در مدل آسیب بافت مغزی | تحقیقی | Chen و همکاران | ۲۰۰۲ | ۱- افزایش فاکتورهای رشد<br>۲- افزایش بقاء سلول‌های عصبی | (79) |
| اثر تنظیمی سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر رفتار و سرنوشت سلول‌های بنیادی عصبی | تحقیقی | Bai و همکاران | ۲۰۰۷ | ۱- افزایش تکثیر سلول‌های بنـــیادی عصبـــی<br>۲- تمایز نورونی سلول‌های بنـــیادی عصبـــی<br>۳- افزایش سیناپس‌زایی | (80) |
| اثر سلول‌های بنیادی عصبی در درمان آسیب بافت عصبی | تحقیقی | Chopp و همکاران | ۲۰۰۲ | ۱- افزایش رگ‌زایی<br>۲- بازسازی و ترمیم بافت<br>۳- تعدیل واکنش‌های التهابی و ایمنی | (81) |
| اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر نورون زایی هیپوکامپ و رفتارهای افسردگی | تحقیقی | Tfilin و همکاران | ۲۰۱۰ | ۱- افزایش نورون زایی<br>۲- کاهش پلاک‌های آمیلوئید بتا<br>۳- ایجاد ریز محیط مناسب<br>۴- افزایش و بهبود رفتارهای شناختی<br>۵- کاهش علائم افسردگی | (82) |
| بررسی اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی در سرکوب واکنشهای ایمنی | مروری | Xu و همکاران | ۲۰۰۷ | ۱- کاهش واکنش‌های ایمنی<br>۲- کاهش ریز محیط التهابی<br>۳- کاهش التهاب | (83) |
| بررسی تاثیر سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر سرکوب سیستم ایمنی از طریق کموکین-های ترشحی و اکسید نیتریک | تحقیقی | Ren و همکاران | ۲۰۰۸ | ۱- کاهش التهاب و واکنش‌های ایمنی<br>۲- فراهم کردن بستر مناسب<br>۳- افزایش فعالیت سلول‌های بنـــیادی عصبـــی<br>۴- نورون زایی | (84) |

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| بررسی تاثیر اینترلوکین ۴ بر واکنشهای خودایمنی، التهاب و رفتار سلول‌های میکروگلیا | تحقیقی | Ponomarev و همکاران | ۲۰۰۷ | ۱- تعدیل واکنش‌های التهاب و ایمنی<br>۲- کاهش و پالایش پلاک‌های آمیلوئید بتا | (86) |
| بررسی اثر بیوشیمیایی اکسید نیتریک و شکل‌های فعال آن بر استرس اکسیداتیو | مروری | Stamler و همکاران | ۱۹۹۲ | ۱- کاهش استرس اکسیداتیو<br>۲- کاهش التهاب و ریز محیط التهابی | (90) |
| بررسی اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی از طریق اکسید T نیتریک بر مهار تکثیر لنفوسیتهای کشنده | تحقیقی | Sato و همکاران | ۲۰۰۷ | ۱T- سرکوب لنفوسیت‌های<br>۲- کاهش واکنش‌های التهابی | (93) |
| بررسی سلول‌های بنیادی مزانشیمی از جنبه های فنوتیپی، توان تمایزی، ضد التهابی و لانه‌گیری | مروری | Chamberlain و همکاران | ۲۰۰۷ | ۱- ترشح اکسید نیتریک<br>۲- کاهش التهاب و محیط التهابی<br>۳- کاهش واکنش‌های ایمنی | (95) |
| بررسی اثر فاکتور ناگین و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز بر تولید نورون از سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز عصبی در نواحی زیر بطنی | تحقیقی | Chmielnicki و همکاران | ۲۰۰۴ | ۱- افزایش تکثیر و بقاء سلول‌های بنیادی عصبی<br>۲- افزایش مهاجرت و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی<br>۳- فراهم کردن ریز محیط مطلوب<br>۴- افزایش رشد آکسون‌ها<br>۵- افزایش سنتز میلین<br>۶- افزایش بازسازی و ترمیم | (97) |
| بررسی اثر پیوند غیر همسان و غیر گونه ای سلولهای بنیادی مزانشیمی بر واکنش‌های ایمنی و التهابی | تحقیقی | Rossignol و همکاران | ۲۰۰۹ | ۱- فقدان پاسخهای ایمنی و رد پیوند<br>۲- کاهش واکنشای التهابی | (101) |
| مقایسه اثر فاکتور رشد شبه انسولینی ۱ و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز بر رفتار و بقاء سلول‌های بنیادی عصبی | تحقیقی | Zheng و همکاران | ۲۰۰۴ | ۱- افزایش فعالیت سلول‌های بنیادی عصبی<br>۲- افزایش بقاء سلول‌های بنیادی عصبی | (105) |
| بررسی مکانیسم‌های مهار و پیشرفت بیماری آلزایمر | مروری | Mattson و همکاران | ۲۰۰۴ | ۱- مهار استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد<br>۲- مهار واکنش‌های التهابی<br>۳- بازسازی بافت | (108) |
| بررسی اثر سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر استرس اکسیداتیو از طریق فعالیت آنتی اکسیدانی | تحقیقی | Lanza و همکاران | ۲۰۰۹ | ۱- افزایش فعالیت‌های آنتی اکسیدانی<br>۲- سرکوب استرس اکسیداتیو<br>کاهش محیط التهابی | (109) |
| بررسی اثر فاکتورهای رشد و ماتریکس خارج سلولی بر کنترل رفتار سلول‌های بنیادی عصبی | مروری | Discher و همکاران | ۲۰۰۹ | ۱-تأثیر بر سرنوشت سلول‌های عصبی<br>۲-تأثیر بر مهاجرت و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی | (125) |
| بررسی اثر الاستیسیته ماتریکس خارج سلولی بر سرنوشت و تمایز جهت دار سلول-های بنیادی مزانشیمی | تحقیقی | Engler و همکاران | ۲۰۰۶ | بیومتریال با درجه سفتی پایین و نرم موجب تمایز سلول‌های مزانشیمی به سلول‌های شبیه نورون می‌شود و با درجه سفتی بالا موجب تمایز به سلول‌های استئوبلاست می‌شود. | (145) |
| بررسی اثر میدان‌های الکتریکی مستقیم بر مهاجرت سلول‌های بنیادی عصبی | تحقیقی | Li و همکاران | ۲۰۰۸ | باعث مهاجرت سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز عصبی می‌شود. | (143) |
| بررسی اثر تعامل سلول‌های بنیادی با ماتریکس خارج سلولی بر رفتار و سرنوشت سلول‌های بنیادی | مروری | Guilak و همکاران | ۲۰۰۹ | ماتریکس خارج سلولی از طریق ارتباطات فیزیکی، بیو مکانیکی و شیمیایی روی رفتار سلولی اثر می‌گذارد. | (144) |
| بررسی اثر قطر فیبرهای نانو بر تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی. | تحقیقی | Christopherson و همکاران | ۲۰۰۹ | قطر فیبرها تمایز و سرنوشت سلول‌های بنیادی عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. | (146) |

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| بررسی اثر قطر فیبرها در حد نانو و میکرو پلی ال- لاکتیک اسید در مهندسی یافت | تحقیقی | Yang و همکاران | ۲۰۰۶ | فیبرهای میکرو و نانو بیومتریال پلی ال- لاکتیک اسید بازسازی و ترمیم بافت را افزایش می‌دهند. | (147) |
| مقایسه PLGA , PLGA-PEG داربست‌های برسیناپس زایی و رشد نوریتی در سلول‌های نوروبلاستومای انسانی | تحقیقی | Kazemi و همکاران | ۲۰۲۰ | PlGA-PEG نسبت به PLGA باعث سیناپس‌زایی و نوریت گسترده می‌شود | (148) |
| بررسی اثر میکروریبونیهای لاکتیک - گلیکولیک و گرافن در مهندسی بافت عصبی | تحقیقی | Aval و همکاران | ۲۰۱۹ | این میکرو ریبون باعث افزایش نورون زایی و تکثیر سلول‌های عصبی انسانی می‌شود. | (149) |
| بررسی اثر نانوفیبرهای با جهات منظم در تمایز جهت دار سلول‌های بنیادی عصبی | تحقیقی | Lim و همکاران | ۲۰۱۰ | نانوفیبرهای جهت دار نسبت به نانوفیبرهای نامنظم بیشتر باعث تمایز نورونی و رشد آکسونی می‌شوند. | (150) |
| مقایسه اثر داربست‌های سنتزی و ماتریکس خارج سلولی بافت عصبی بر رفتار سلول‌های بنیادی عصبی | مروری | Georges و همکاران | ۲۰۰۶ | داربست‌های سنتزی با سفتی و قوام مشابه با ماتریکس خارج سلولی مغز رفتارهای سلول‌های بنـــیادی عصبـــی را تنظیم می‌کنند. | (153) |
| بررسی اثر سفتی و قوام داربست‌ها بر رفتار سلول‌های بنیادی عصبی | تحقیقی | Saha و همکاران | ۲۰۰۸ | داربست‌های با قوام نرم سلول‌های بنـــیادی عصبـــی را به نورون و با سفتی و قوام بالا این سلول‌ها را به سلول‌های گلیال تمایز می‌دهند. | (154) |
| بررسی اثر عوامل شیمیایی داربستها بر تمایز سلول‌های بنیادی عصبی | تحقیقی | Ren و همکاران | ۲۰۰۹ | ۱- عامل سولفونیک سلول‌های بنیاد عصبی را به الیگودندروسیت سوق می‌دهد.<br>۲- عوامل متیل، سولفانیل، آزانید و کربوکسیل سلولهای مذکور را به نورون، آستروسیت و الیگودندروسیت تمایز می‌دهند | (156) |
| بررسی اثر تعامل داربست‌ها با سلول‌های بنیادی عصبی در جهت ترمیم بافت عصبی از بین رفته | تحقیقی | Park و همکاران | ۲۰۰۲ | ۱- سلول‌های بنـــیادی عصبـــی با داربست‌ها تعامل برقرار کرده و همچنین داربست با ماتریکس خارج سلولی ارتباط برقرار می‌کند<br>۲- بازسازی و ترمیم بافت | (163) |
| بررسی اثر ماتریژل بر تمایز سلول‌های بنیادی جنینی به پیش سازهای عصبی | تحقیقی | Uemura و همکاران | ۲۰۱۰ | ۱- بقاء سلول‌های پیوند شده<br>۲- تمایز نورونی سلول‌های بنیادی جنینی | (164) |
| بررسی ساخت ماتریکس خارج سلولی مصنوعی با استفاده از مواد زیستی | مروری | Rice و همکاران | ۲۰۱۳ | ۱- بازسازی بافت عصبی تخریب‌شده<br>۲- تولید و بازسازی ریز محیط سلول‌های بنـــیادی عصبـــی و بخش‌های ویژه سیستم عصبی | (166) |
| بررسی پیشرفتهای جدید در داربستها به منظور استفاده آنها در پیوند سلول‌های بنیادی عصبی | مروری | Skop و همکاران | ۲۰۱۴ | ۱- کاربرد مواد زیستی به‌عنوان حامل سلول‌ها و پیش‌سازهای عصبی<br>۲- پیوند سلول‌های بنـــیادی عصبـــی در بیماری‌های تخریب‌کننده بافت عصبی | (167) |
| بررسی اثر داربستهای طبیعی به عنوان داربست‌های جدید در مهندسی بافت و پزشکی بازساختی | مروری | Brovold و همکاران | ۲۰۱۸ | ۱- استفاده از داربست‌های طبیعی در مهندسی بافت<br>۲- سازگاری داربست‌های طبیعی با بافتهای بدن | (168) |
| بررسی اثر ترکیبی پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی مانند کلاژن و داربست کیتوسان | تحقیقی | Gonzalez-Perez و همکاران | ۲۰۱۷ | ۱- پر کردن شکاف بین دو انتهای اعصاب محیطی بریده<br>۲- به عنوان کانال برای هدایت رشد آکسونی<br>۳- ترمیم اعصاب محیطی | (171) |
| بررسی اثر داربستهای برپایه کلاژن در ترمیم بافتهای نرم | مروری | Pachence و همکاران | ۱۹۹۶ | ترمیم و بازسازی بافت نرم مانند بافت عصبی | (172) |

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| بررسی اثر ساختاری و عملکردی سد خونی – مغزی و پیامدهای آن در بروز بیماری آلزایمر | مروری | Erickson و همکاران | ۲۰۱۳ | کلاژن در غشای پایه سلول‌های آندوتلیال موجب یکپارچگی سد خونی – مغزی می‌شود. | (178) |
| بررسی اثر مواد زیستی و داربست‌های هیدروژلی پیشرفته در ترمیم سیستم عصبی | مروری | Khaing و همکاران | ۲۰۱۴ | هیدروژل کلاژن به‌عنوان ناقل مواد دارویی و فاکتورهای رشد | (180) |
| بررسی اثر ژلاتین به عنوان یک داربست در ترمیم بافت | مروری | Echave و همکاران | ۲۰۱۷ | اتصال مناسب به داربست‌ها و فاکتورهای رشد و سلول‌ها | (182) |
| بررسی اثر ترکیبی داربست‌های ژلاتین و کیتوسان در مهندسی بافت عصب | تحقیقی | Wang و همکاران | ۲۰۱۷ | ۱- تکثیر و تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی<br>۲- رشد نوریت‌ها و آکسون‌ها | (184) |
| بررسی اثر داربست‌های مهندسی بافت در سیستم‌های میکرو به منظور کنترل رفتار سلولی | مروری | Lantada و همکاران | ۲۰۱۶ | ۱- تکثیر و بقاء سلول‌ها<br>۲- حمایت طولانی مدت سلول‌ها<br>۳- ایجاد ریز محیط مطلوب برای سلول‌ها و بافت عصبی | (185) |
| بررسی اثر داربست‌های سه بعدی بر پایه ژلاتین بر حفظ بنیادی ماندن سلول‌های بنیادی مزانشیمی و انعطاف پذیری تمایز نورونی این سلول‌ها | تحقیقی | Martin و همکاران | ۲۰۱۹ | ۱- تکثیر و تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی<br>۲- افزایش انعطاف‌پذیری نورونی و سیناپسی | (188) |
| بررسی اثر هیدروژل فیبرهای نانو سیلک در رفتار و کنترل سلول‌های بنیادی عصبی | تحقیقی | Bai و همکاران | ۲۰۱۴ | ۱- تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی<br>۲- هدایت رشد آکسونی | (190) |
| بررسی اثر هیدروژل سیلک همراه با پپتید IKVAVدر بقاء و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی | تحقیقی | Sun و همکاران | ۲۰۱۷ | ۱- تکثیر و بقائ سلول‌های بنـــیادی عصبـــی<br>۲- حمایت ساختاری سلول‌های بنـــیادی عصبـــی<br>۳- ترمیم بافت عصبی | (191) |
| بررسی اثر ویژگی‌های تغذیه ای و مجاورتی داربست کانالی سیلک در ترمیم ضایعات اعصاب محیطی | تحقیقی | Madduri و همکاران | ۲۰۱۰ | ۱- آزاد کردن فاکتورهای رشد به‌صورت کنترل شده<br>۲- نگهداری طولانی مدت مورفولوژی خود<br>۳- هدایت رشد آکسونی | (195) |
| بررسی اثر زیست سازگاری فیبرهای داربست سیلک در سلول‌های هیپوکامپ | تحقیقی | Zhao و همکاران | ۲۰۱۳ | ۱ زیســـت سازگاری بالا برای کنترل رفتار و سرنوشت سلول‌های بنـــیادی عصبـــی<br>۲- افزایش تمایز نورونی سلول‌های بنـــیادی عصبـــی<br>۲- کاهش تمایز گلیالی سلول‌های بنـــیادی عصبـــی | (196) |
| بررسی تعامل سلول‌های بنیادی عصبی و داربست‌ها | مروری | Cui و همکاران | ۲۰۱۱ | ۱- قدرت سازگاری بالایی با سلول‌های بنـــیادی عصبـــی<br>۲- باعث تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی به نورون می‌شود. | (200) |
| بررسی اثرات ذارات نانو کیتوسان در درمان بیماری‌های سیستم عصبی | مروری | Yu و همکاران | ۲۰۱۹ | ۱- عدم سمیت سلولی<br>۲- کاهش واکنش‌های ایمنی و التهابی<br>۳- ترمیم و بازسازی بافت عصبی در بیماری‌های سیستم مغز و اعصاب | (201) |
| بررسی اثر داربست کیتوسان مخلوط شده با نوروتروفین ۳ در تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی | تحقیقی | Li و همکاران | ۲۰۰۹ | ۱- افزایش تکثیر، خود نوزایی و بقاء سلول‌های بنـــیادی عصبـــی<br>۲- هدایت تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی<br>۳- به صورت ترکیب با فاکتور رشد نوروتروفین ۳ باعث افزایش‌ترمیم و باز سازی می‌شود. | (202) |
| بررسی اثر سفتی و قوام داربستها در رفتار سلول‌های بنیادی عصبی | تحقیقی | Leipzig و همکاران | ۲۰۰۹ | ۱- سلول‌های بنـــیادی عصبـــی در کیتوسان با درجه سفتی ۳/۵ کیلو پاسکال تکثیر می‌یابند. | (204) |

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | ۲- در حد ۱ کیلو پاسکال به پایین به نورون تمایز می‌یابند.<br>۳- در حد ۷ کیلو پاسکال و بالاتر به الیگودندروسیت تمایز می‌یابند.<br>۴- در فاصله ما بین ۱ و ۳/۵ کیلو پاسکال به آستروسیت تمایز می‌یابند. | |
| بررسی پیوند سلول‌های بنیادی عصبی کشت داده شده در داربست کیتوسان در مدل ضایعه نخاعی | تحقیقی | Hosseini و همکاران | ۲۰۱۶ | ۱- الاستیسیته مشابه با مغز<br>۲- ویژگی مکانیکی پایدار<br>۳- باعث تکثیر و تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی به نورون می‌شود | (208) |
| بررسی اثر تمایز نورونی سلول‌های پرتوان در داربست سه بعدی آلژینات | تحقیقی | Bozza و همکاران | ۲۰۱۴ | ۱- تمایز نورونی، رشد آکسونی و ترمیم سیستم عصبی مرکزی<br>۲- به عنوان ناقل برای رساندن فاکتورهای نوروتروفیک به مغز | (209) |
| بررسی اسید هیالورونیک به عنوان پلی ساکارید ساده با اعمال زیستی متنوع | مروری | Dicker و همکاران | ۲۰۱۴ | ۱- کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب<br>۲- افزایش رگ‌زایی، نورون زایی و هموستاز<br>۳- ترمیم و بازسازی بافت عصبی<br>۴- بازآرایی ماتریکس خارج سلولی<br>۵-کنترل رفتار سلول‌های بنـــیادی عصبـــی<br>۶- تکثیر، مهاجرت و تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی | (217) |
| بررسی اثر مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی در انعطاف پذیری سیناپسی و فرآیندهای یادگیری و حافظه | مروری | Senkov و همکاران | ۲۰۱۴ | ۱- افزایش نورون‌زایی<br>۲- افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی<br>۳- بهبود رفتارهای شناختی مانند یادگیری و حافظه | (219) |
| بررسی ویژگی‌های محافظتی ماتریکس خارج سلولی سیستم عصبی | مروری | Suttkus و همکاران | ۲۰۱۶ | ۱- ایجاد ریز محیط نواحی نورون‌زایی<br>۳- ایجاد شبکه‌های حمایتی در اطراف سیناپس‌ها و نورون‌ها<br>۲- حفظ منبع سلول‌های بنـــیادی عصبـــی | (220) |
| بررسی ویژگی‌ها و اثرات سلول‌های بنیادی عصبی و اسید هیالورونیک در طراحی داربست‌های جدید | مروری | Khaing و همکاران | ۲۰۱۵ | ۱- افزایش تکثیر، بقاء و خود نوزایی سلول‌های بنـــیادی عصبـــی<br>۳- هدایت تمایز سلول‌های بنـــیادی عصبـــی<br>۳- هموستاز و رگ‌زایی<br>۴- سیناپس‌زایی و انعطاف‌پذیری سیناپسی | (221) |
| اسید هیالورونیک و پزشکی بازساختی: چشم انداز و رویکرد جدید در درمان استروک | مروری | Shahi و همکاران | ۲۰۲۰ | ۱- سازگاری بالا<br>۲- کاهش واکنش‌های التهابی و ایمنی<br>۳- رگ زایی<br>۴- حمایت ساختاری و عملکردی<br>۵- کنترل رفتار سلول‌های بنـــیادی عصبـــی | (218) |

## نتیجه‌گیری

جایگزینی سلول‌ها و بافت از بین رفته در بیماری آلزایمر یکی از نیازهای ضروری پزشکی بازساختی محسوب می‌شود. به‌طورکلی تحریک و فراخوانی سلول‌های بنـــیادی عصبـــی درون‌زاد و هدایت آن‌ها به سمت ناحیه آسیب‌دیده با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی، فاکتورهای رشد و احیای ریز محیط و ماتریکس خارج سلولی مطلوب مبتنی بر داربست‌ها جهت فعالیت پویای سلول‌های بنـــیادی عصبـــی می‌تواند رویکردهای درمانی نوین و کارآمدی را در درمان بیماری‌های تخریب‌کننده بافت عصبی مانند بیماری آلزایمر باشد. این راهکار باعث کاهش هزینه‌های سنگین درمان و

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

توان‌بخشی در بیماران مبتلا به آلزایمر شده و موجب افزایش امید به زندگی در میان مردم و جامعه می‌گردد. سلول درمانی در بیماری آلزایمر بر اساس مطالعات بایستی در مراحل اولیه انجام شود تا از تخریب بافتی گسترده و حذف ذخیره سلولی موجود در بافت مغز جلوگیری کند. کنترل رفتار سلول‌های بنـــیادی عصبـــی درون‌زاد به عوامل مختلفی از قبیل ریز محیط، محیط التهابی، غلظت فاکتورهای رشد و ارتباطات فیزیکی و بیوشیمیایی با سلول‌های مجاور و ریز محیط بستگی دارد. تنظیم و کنترل هر یک از این متغیرها یکی از نکات بسیار اساسی در زمینه‌ی پزشکی بازساختی در بیماری‌های تخریب‌کننده بافت عصبی است. البته مطالعات مختلفی در رابطه هر یک از این عوامل به‌صورت جداگانه انجام‌گرفته ولی تاکنون تحقیقات همه‌جانبه با در نظر گرفتن تمام عوامل فوق بر اساس تحقیق ما در این مطالعه انجام نشده است. امید است در آینده نزدیک شاهد مطالعات کامل‌تری در مورد کاربرد سلول بنیادی و خواص ترمیمی آن‌ها در بیماری آلزایمر باشیم.

## References:


1. Selkoe DJ. The molecular pathology of Alzheimer's disease. Neuron 1991;6(4):487.
2. Alzheimer’s A. Alzheimer's disease facts and figures, Alzheimer's Dement. J Alzheimer's Assoc 2015;11(3.(
3. Rogers J, Webster S, Lue LF, Brachova L, Civin WH, Emmerling M, et al. Inflammation and Alzheimer's disease pathogenesis. Neurobiol Aging 1996;17(5):681-6.
4. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, DeKosky ST, Mufson EJ. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Neurology 2007;68(18):1501-8.
5. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiol Rev 2001;81(2):741-66.
6. Martins RN, Villemagne V, Sohrabi HR, Chatterjee P, Shah TM, Verdile G, et al. Alzheimer’s disease: a journey from amyloid peptides and oxidative stress, to biomarker technologies and disease prevention strategies—gains from AIBL and DIAN cohort studies. J Alzheimers Dis 2018;62(3):965-92.
7. Huang HC, Jiang ZF. Accumulated amyloid-beta peptide and hyperphosphorylated tau protein: relationship and links in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2009;16(1):15-27.
8. Crews L, Masliah E. Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. Hum Mol Genet 2010;19(R1):R12-R20.
9. Hernández F, de Barreda EG, Fuster-Matanzo A, Lucas JJ, Avila J. GSK3: a possible link between beta amyloid peptide and tau protein. Exp Neurol 2010;223(2):322-5.
10. Fraser S, Suh Y, Djamgoz M. Ionic effects of the Alzheimer's disease β-amyloid precursor protein and its metabolic fragments. Trends Neurosci 1997;20(2):67-72.
11. Hooper C, Killick R, Lovestone S. The GSK3 hypothesis of Alzheimer’s disease. J Neurochem 2008;104(6):1433-9.
12. De Felice FG, Wu D, Lambert MP, Fernandez SJ, Velasco PT, Lacor PN, et al. Alzheimer's disease-type neuronal tau hyperphosphorylation induced by Aβ oligomers. Neurobiol Aging 2008;29(9):1334-47.
13. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. Science 2002;297(5580):353-6.
14. Querfurth HW, LaFerla FM. Mechanisms of disease. N Engl J Med 2010;362(4):329-44.
15. Ali T, Kim MO. Melatonin ameliorates amyloid beta-induced memory deficits, tau hyperphosphorylation and neurodegeneration via PI 3/Akt/GS k3β pathway in the mouse hippocampus. J Pineal Res 2015;59(1):47-59.
16. Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. Cell 2008;132(4):645-60.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

17. Thuret S, Toni N, Aigner S, Yeo GW, Gage FH. Hippocampus-dependent learning is associated with adult neurogenesis in MRL/MpJ mice. Hippocampus 2009;19(7):658-69.
18. Gage FH. Mammalian neural stem cells. Science 2000;287(5457):1433-8.
19. Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian central nervous system. Annu Rev Neurosci 2005;28:223-50.
20. Gage F, Kempermann G, Song H. Adult neurogenesis: CSHL Press; 2008.
21. Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. Neuron 2011;70(4):687-702.
22. Jagasia R, Song H, Gage FH, Lie DC. New regulators in adult neurogenesis and their potential role for repair. Trends Mol Med 2006;12(9):400-5.
23. Lee J-P, Jeyakumar M, Gonzalez R, Takahashi H, Lee P-J, Baek RC, et al. Stem cells act through multiple mechanisms to benefit mice with neurodegenerative metabolic disease. Nat Med 2007;13(4):439-47.
24. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders. Nature 2006;441(7097):1094-6.
25. Becker M, Lavie V, Solomon B. Stimulation of endogenous neurogenesis by anti-EFRH immunization in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104(5):1691-6.
26. Nasrolahi A, Mahmoudi J, Akbarzadeh A, Karimipour M, Sadigh-Eteghad S, Salehi R, et al. Neurotrophic factors hold promise for the future of Parkinson’s disease treatment: is there a light at the end of the tunnel? Rev Neurosci 2018;29(5):475-89.
27. Boese AC, Hamblin MH, Lee J-P. Neural stem cell therapy for neurovascular injury in Alzheimer's disease. Exp Neurol2020;324:113112.
28. Esfandiary E, Karimipour M, Mardani M, Alaei H, Ghannadian M, Kazemi M, et al. Novel effects of Rosa damascena extract on memory and neurogenesis in a rat model of Alzheimer's disease. J Neurosci Res 2014;92(4):517-30.
29. Esfandiary E, Karimipour M, Mardani M, Ghanadian M, Alaei HA, Mohammadnejad D, et al. Neuroprotective effects of Rosa damascena extract on learning and memory in a rat model of amyloid-β-induced Alzheimer's disease. Adv Biomed Res 2015;4.
30. Karimipour M, Rahbarghazi R, Tayefi H, Shimia M, Ghanadian M, Mahmoudi J, et al. Quercetin promotes learning and memory performance concomitantly with neural stem/progenitor cell proliferation and neurogenesis in the adult rat dentate gyrus. Int J Dev Neurosci 2019;74:18-26.
31. Nasrolahi A, Mahmoudi J, Karimipour M, Akbarzadeh A, Sadigh-Eteghad S, Salehi R, et al. Effect of cerebral dopamine neurotrophic factor on endogenous neural progenitor cell migration in a rat model of Parkinson's disease. EXCLI J 2019;18:139.
32. Wilson PG, Stice SS. Development and differentiation of neural rosettes derived from human embryonic stem cells. Stem Cell Rev 2006;2(1):67-77.
33. Gage FH, Kempermann G, Palmer TD, Peterson DA, Ray J. Multipotent progenitor cells in the adult dentate gyrus. J Neurobiol 1998;36(2):249-66.
34. Quiñones-Hinojosa A, Sanai N, Gonzalez-Perez O, Garcia-Verdugo JM. The human brain subventricular zone: stem cells in this niche and its organization. Neurosurg Clin N Am 2007;18(1):15-20.
35. Sun J, Zhou W, Ma D, Yang Y. Endothelial cells promote neural stem cell proliferation and differentiation associated with VEGF activated Notch and Pten signaling. Dev Dyn 2010;239(9):2345-53.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

36. Miller FD, Gauthier-Fisher A. Home at last: neural stem cell niches defined. Cell Stem Cell 2009;4(6):507-10.
37. Heese K, Low JW, Inoue N. Nerve growth factor, neural stem cells and Alzheimer's disease. Neurosignals 2006;15(1):1-12.
38. Wang Q-h, XU R-X, NAGAO S. Transplantation of cholinergic neural stem cells in a mouse model of Alzheimer's disease. Chin Med J 2005;118(6):508-11.
39. Oliveira J, Alcyr A, Hodges HM. Alzheimer's disease and neural transplantation as prospective cell therapy. Curr Alzheimer Res 2005;2(1):79-95.
40. Wang Q, Matsumoto Y, Shindo T, Miyake K, Shindo A, Kawanishi M, et al. Neural stem cells transplantation in cortex in a mouse model of Alzheimer's disease. J Med Invest 2006;53(1, 2):61-9.
41. Yamasaki TR, Blurton-Jones M, Morrissette DA, Kitazawa M, Oddo S, LaFerla FM. Neural stem cells improve memory in an inducible mouse model of neuronal loss. J Neurosci 2007;27(44):11925-33.
42. Zhang W, Wang P-J, Sha H-y, Ni J, Li M-h, Gu G-j. Neural stem cell transplants improve cognitive function without altering amyloid pathology in an APP/PS1 double transgenic model of Alzheimer's disease. Mol Neurobiol 2014;50(2):423-37.
43. Zhang Q, Wu Hh, Wang Y, Gu Gj, Zhang W, Xia R. Neural stem cell transplantation decreases neuroinflammation in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. J Neurochem 2016;136(4):815-25.
44. Hampton DW, Webber DJ, Bilican B, Goedert M, Spillantini MG, Chandran S. Cell-mediated neuroprotection in a mouse model of human tauopathy. J Neurosci 2010;30(30):9973-83.
45. Zhang W, Gu G-J, Shen X, Zhang Q, Wang G-M, Wang P-J. Neural stem cell transplantation enhances mitochondrial biogenesis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease–like pathology. Neurobiology of aging 2015;36(3):1282-92.
46. Kim J, Ha S, Shin K, Kim S, Lee K, Chong Y, et al. Neural stem cell transplantation at critical period improves learning and memory through restoring synaptic impairment in Alzheimer's disease mouse model. Cell Death Dis 2015;6(6):e1789-e.
47. Jin K, Peel AL, Mao XO, Xie L, Cottrell BA, Henshall DC, et al. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci USA 2004;101(1):343-7.
48. Taupin P. Adult neurogenesis, neural stem cells and Alzheimer's disease: developments, limitations, problems and promises. Curr Alzheimer Res 2009;6(6):461-70.
49. Limke TL, Rao MS. Neural stem cell therapy in the aging brain: pitfalls and possibilities. J Hematother Stem Cell Res 2003;12(6):615-23.
50. Kulbatski I, Mothe A, Nomura H, Tator C. Endogenous and exogenous CNS derived stem/progenitor cell approaches for neurotrauma. Curr Drug Targets 2005;6(1):111-26.
51. Jin K, Peel AL, Mao XO, Xie L, Cottrell BA, Henshall DC, et al. Increased hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2004;101(1):343-7.
52. Bernal GM, Peterson DA. Neural stem cells as therapeutic agents for age-related brain repair. Aging cell 2004;3(6):345-51.
53. Kallos M, Sen A, Behie L. Large-scale expansion of mammalian neural stem cells: a review. Med Biol Eng Comput 2003;41(3):271-82.
54. Gould E, Tanapat P, Hastings NB, Shors TJ. Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. Trends Cogn Sci 1999;3(5):186-92.
55. Gross CG. Neurogenesis in the adult brain: death of a dogma. Nat Rev Neurosci 2000;1(1):67-73.
56. Ge S, Goh EL, Sailor KA, Kitabatake Y, Ming GL, Song H. GABA regulates synaptic integration of

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

newly generated neurons in the adult brain. Nature 2006;439(7076):589-93.

57. Lee OK, Kuo TK, Chen W-M, Lee K-D, Hsieh S-L, Chen T-H. Isolation of multipotent mesenchymal stem cells from umbilical cord blood. Blood 2004;103(5):1669-75.
58. Panepucci R. Siufi JLC Silva WA Proto-Siquiera R Neder L Orellana M Rocha V Covas DT Zago MA. Comparison of Gene Expression of Umbilical Cord Vein and Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells. Stem Cells 2004;22:1263-78.
59. Ra JC, Shin IS, Kim SH, Kang SK, Kang BC, Lee HY, et al. Safety of intravenous infusion of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in animals and humans. Stem Cells Dev 2011;20(8):1297-308.
60. Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. Science 1997;276(5309):71-4.
61. Zipori D. Mesenchymal stem cells: harnessing cell plasticity to tissue and organ repair. Blood Cells Mol Dis 2004;33(3):211-5.
62. Pittenger MF, Martin BJ. Mesenchymal stem cells and their potential as cardiac therapeutics. Circ Res 2004;95(1):9-20.
63. Rojas M, Xu J, Woods CR, Mora AL, Spears W, Roman J, et al. Bone marrow–derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. Am J Respir Cell Mol Biol 2005;33(2):145-52.
64. Le Blanc K, Rasmusson I, Sundberg B, Götherström C, Hassan M, Uzunel M, et al. Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. Lancet 2004;363(9419):1439-41.
65. Chen J, Li Y, Wang L, Zhang Z, Lu D, Lu M, et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. Stroke 2001;32(4):1005-11.
66. Kan I, Melamed E, Offen D. Autotransplantation of bone marrow-derived stem cells as a therapy for neurodegenerative diseases. Bone Marrow-Derived Progenitors: Springer; 2007. p. 219-42.
67. Kopen GC, Prockop DJ, Phinney DG. Marrow stromal cells migrate throughout forebrain and cerebellum, and they differentiate into astrocytes after injection into neonatal mouse brains. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96(19):10711-6.
68. Li Y, Chen J, Wang L, Lu M, Chopp M. Treatment of stroke in rat with intracarotid administration of marrow stromal cells. Neurology 2001;56(12):1666-72.
69. Przyborski SA, Hardy SA, Maltman DJ. Mesenchymal stem cells as mediators of neural differentiation. Curr Stem Cell Res Ther 2008;3(1):43-52.
70. Park D, Yang G, Bae DK, Lee SH, Yang YH, Kyung J, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells improve cognitive function and physical activity in ageing mice. J Neurosci Res 2013;91(5):660-70.
71. Phinney DG, Prockop DJ. Concise review: mesenchymal stem/multipotent stromal cells: the state of transdifferentiation and modes of tissue repair—current views. Stem Cells 2007;25(11):2896-902.
۷۲. Lee J, Kuroda S, Shichinohe H, Ikeda J, Seki T, Hida K, et al. Migration and differentiation of nuclear fluorescence-labeled bone marrow stromal cells after transplantation into cerebral infarct and spinal cord injury in mice. Neuropathology 2003;23(3):169-80.
73. Chen J, Li Y, Wang L, Lu M, Zhang X, Chopp M. Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. J Neurol Sci 2001;189(1-2):49-57.
74. Munoz JR, Stoutenger BR, Robinson AP, Spees JL, Prockop DJ. Human stem/progenitor cells from bone

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

marrow promote neurogenesis of endogenous neural stem cells in the hippocampus of mice. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102(50):18171-6.

75. Teixeira FG, Carvalho MM, Neves-Carvalho A, Panchalingam KM, Behie LA, Pinto L, et al. Secretome of mesenchymal progenitors from the umbilical cord acts as modulator of neural/glial proliferation and differentiation. Stem Cell Rev Rep 2015;11(2):288-97.
76. Chen J, Chopp M. Neurorestorative treatment of stroke: cell and pharmacological approaches. NeuroRx 2006;3(4):466-73.
77. Ribeiro C, Salgado A, Fraga J, Silva N, Reis R, Sousa N. The secretome of bone marrow mesenchymal stem cells-conditioned media varies with time and drives a distinct effect on mature neurons and glial cells (primary cultures). J Tissue Eng Regen Med 2011;5(8):668-72.
78. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. J Cell Biochem 2006;98(5):1076-84.
79. Chen X, Katakowski M, Li Y, Lu D, Wang L, Zhang L, et al. Human bone marrow stromal cell cultures conditioned by traumatic brain tissue extracts: growth factor production. J Neurosci Res 2002;69(5):687-91.
80. Bai L, Caplan A, Lennon D, Miller RH. Human mesenchymal stem cells signals regulate neural stem cell fate. Neurochem Res 2007;32(2):353-62.
81. Chopp M, Li Y. Treatment of neural injury with marrow stromal cells. Lancet Neurol 2002;1(2):92-100.
82. Tfilin M, Sudai E, Merenlender A, Gispan I, Yadid G, Turgeman G. Mesenchymal stem cells increase hippocampal neurogenesis and counteract depressive-like behavior. Mol Psychiatry 2010;15(12):1164-75.
83. Xu G, Zhang L, Ren G, Yuan Z, Zhang Y, Zhao RC, et al. Immunosuppressive properties of cloned bone marrow mesenchymal stem cells. Cell Res 2007;17(3):240-8.
84. Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. Cell Stem Cell 2008;2(2):141-50.
85. Halle A, Hornung V, Petzold GC, Stewart CR, Monks BG, Reinheckel T, et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid-β. Nat Immunol 2008;9(8):857.
86. Ponomarev ED, Maresz K, Tan Y, Dittel BN. CNS-derived interleukin-4 is essential for the regulation of autoimmune inflammation and induces a state of alternative activation in microglial cells. J Neurosci 2007;27(40):10714-21.
87. Koenigsknecht-Talboo J, Landreth GE. Microglial phagocytosis induced by fibrillar β-amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines. J Neurosci 2005;25(36):8240-9.
88. Butovsky O, Koronyo-Hamaoui M, Kunis G, Ophir E, Landa G, Cohen H, et al. Glatiramer acetate fights against Alzheimer's disease by inducing dendritic-like microglia expressing insulin-like growth factor 1. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103(31):11784-9.
89. Zhao W, Xie W, Xiao Q, Beers DR, Appel SH. Protective effects of an anti-inflammatory cytokine, interleukin-4, on motoneuron toxicity induced by activated microglia. J Neurochem 2006;99(4):1176-87.
90. Stamler JS, Singel DJ, Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. Science 1992;258(5090):1898-902.
91. Hoffman RA, Mahidhara RS, Wolf-Johnston AS, Lu L, Thomson AW, Simmons RL. Differential modulation of CD4 and CD8 T-cell roliferation by induction of nitric oxide synthesis in anigen presenting cells1. Transplantation 2002;74(6):836-45.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

92. Niedbala W, Cai B, Liew F. Role of nitric oxide in the regulation of T cell functions. Ann Rheum Dis 2006;65(suppl 3):iii37-iii40.
93. Sato K, Ozaki K, Oh I, Meguro A, Hatanaka K, Nagai T, et al. Nitric oxide plays a critical role in suppression of T-cell proliferation by mesenchymal stem cells. Blood 2007;109(1):228-34.
94. Kawada H, Fujita J, Kinjo K, Matsuzaki Y, Tsuma M, Miyatake H, Muguruma Y, Tsuboi K, Itabashi Y, Ikeda Y, Ogawa S, Okano H, Hotta T, Ando K, Fukuda K. Nonhematopoietic mesenchymal stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction. . Blood 2004;104:3581-7.
95. Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. Stem Cells 2007;25(11):2739-49.
96. Schenk S, Mal N, Finan A, Zhang M, Kiedrowski M, Popovic Z, et al. Monocyte chemotactic protein-3 is a myocardial mesenchymal stem cell homing factor. Stem Cells 2007;25(1):245-51.
97. Chmielnicki E, Benraiss A, Economides AN, Goldman SA. Adenovirally expressed noggin and brain-derived neurotrophic factor cooperate to induce new medium spiny neurons from resident progenitor cells in the adult striatal ventricular zone. J Neurosci 2004;24(9):2133-42.
98. Galvão RP, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Brain-derived neurotrophic factor signaling does not stimulate subventricular zone neurogenesis in adult mice and rats. J Neurosci 2008;28(50):13368-83.
99. Griffiths I, Klugmann M, Anderson T, Yool D, Thomson C, Schwab MH, et al. Axonal swellings and degeneration in mice lacking the major proteolipid of myelin. Science 1998;280(5369):1610-3.
100. Lappe-Siefke C, Goebbels S, Gravel M, Nicksch E, Lee J, Braun PE, et al. Disruption of Cnp1 uncouples oligodendroglial functions in axonal support and myelination. Nat Genet 2003;33(3):366-74.
101. Rossignol J, Boyer C, Thinard R, Remy S, Dugast AS, Dubayle D, et al. Mesenchymal stem cells induce a weak immune response in the rat striatum after allo or xenotransplantation. J Cell Mol Med 2009;13(8b):2547-58.
102. Vendrame M, Gemma C, Mesquita DD, Collier L, Bickford PC, Sanberg CD, et al. Anti-inflammatory effects of human cord blood cells in a rat model of stroke. Stem Cells Dev2005;14(5):595-604.
103. Goldberg JL, Barres BA. The relationship between neuronal survival and regeneration. Annu Rev Neurosci 2000;23(1):579-612.
104. Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. Curr Opin Neurobiol 2000;10(3):381-91.
105. Zheng WH, Quirion R. Comparative signaling pathways of insulin-like growth factor-1 and brain-derived neurotrophic factor in hippocampal neurons and the role of the PI3 kinase pathway in cell survival. J Neurochem 2004;89(4):844-52.
106. Vaillant A, Mazzoni I, Tudan C, Boudreau M, Kaplan D, Miller F. Depolarization and neurotrophins converge on the phosphatidylinositol 3-kinase–Akt pathway to synergistically regulate neuronal survival. J Cell Biol 1999;146(5):955-66.
107. Sayre LM, Perry G, Smith MA. Oxidative stress and neurotoxicity. Chem Res Toxicol 2008;21(1):172-88.
108. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. Nature 2004;430(7000):631-9.
109. Lanza C, Morando S, Voci A, Canesi L, Principato MC, Serpero LD, et al. Neuroprotective mesenchymal stem cells are endowed with a potent antioxidant effect in vivo. J Neurochem 2009;110(5):1674-84.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

110. Ratnam DV, Ankola D, Bhardwaj V, Sahana DK, Kumar MR. Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. J Control Release 2006;113(3):189-207.
111. Bertram L, Tanzi RE. The genetic epidemiology of neurodegenerative disease. J Clin Invest 2005;115(6):1449-57.
112. Syková E, Voříšek I, Antonova T, Mazel T, Meyer-Luehmann M, Jucker M, et al. Changes in extracellular space size and geometry in APP23 transgenic mice: a model of Alzheimer's disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102(2):479-84.
113. Ajmo JM, Bailey LA, Howell MD, Cortez LK, Pennypacker KR, Mehta HN, et al. Abnormal post-translational and extracellular processing of brevican in plaque-bearing mice over-expressing APPsw. J Neurochem 2010;113(3):784-95.
114. Lau LW, Cua R, Keough MB, Haylock-Jacobs S, Yong VW. Pathophysiology of the brain extracellular matrix: a new target for remyelination. Nat Rev Neurosci 2013;14(10):722-9.
115. Rozario T, DeSimone DW. The extracellular matrix in development and morphogenesis: a dynamic view. Dev Biol 2010;341(1):126-40.
116. Farach-Carson MC, Warren CR, Harrington DA, Carson DD. Border patrol: insights into the unique role of perlecan/heparan sulfate proteoglycan 2 at cell and tissue borders. Matrix Biol 2014;34:64-79.
117. Frantz C, Stewart KM, Weaver VM. The extracellular matrix at a glance. J Cell Sci 2010;123(24):4195-200.
118. Kurtz A, Oh S-J. Age related changes of the extracellular matrix and stem cell maintenance. Prev Med 2012;54:S50-S6.
119. Morawski M, Filippov M, Tzinia A, Tsilibary E, Vargova L. ECM in brain aging and dementia. Progress in brain research. 214: Elsevier; 2014. p. 207-27.
120. Dityatev A, Schachner M, Sonderegger P. The dual role of the extracellular matrix in synaptic plasticity and homeostasis. Nat Rev Neurosci 2010;11(11):735-46.
121. Harris KM, Weinberg RJ. Ultrastructure of synapses in the mammalian brain. Cold Spring Harb Perspect Biol 2012;4(5):a005587.
122. Howell MD, Gottschall PE. Lectican proteoglycans, their cleaving metalloproteinases, and plasticity in the central nervous system extracellular microenvironment. Neuroscience 2012;217:6-18.
123. Wang D, Fawcett J. The perineuronal net and the control of CNS plasticity. Cell Tissue Res 2012;349(1):147-60.
124. Soleman S, Filippov M, Dityatev A, Fawcett J. Targeting the neural extracellular matrix in neurological disorders. Neuroscience 2013;253:194-213.
125. Discher DE, Mooney DJ, Zandstra PW. Growth factors, matrices, and forces combine and control stem cells. Science 2009;324(5935):1673-7.
126. Mirzadeh Z, Merkle F, Soriano-Navarro M. garcia-Verdugo JM, alvarez-Buylla a: Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. Cell Stem Cell 2008;3:265-78.
127. Fuentealba LC, Obernier K, Alvarez-Buylla A. Adult neural stem cells bridge their niche. Cell Stem Cell 2012;10(6):698-708.
128. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? Nat Rev Neurosci 2010;11(5):339-50.
129. Seaberg RM, Van Der Kooy D. Adult rodent neurogenic regions: the ventricular subependyma contains neural stem cells, but the dentate gyrus contains restricted progenitors. J Neurosci 2002;22(5):1784-93.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

130. Seri B, García-Verdugo JM, Collado-Morente L, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Cell types, lineage, and architecture of the germinal zone in the adult dentate gyrus. J Comp Neurol 2004;478(4):359-78.
131. Becq H, Jorquera I, Ben-Ari Y, Weiss S, Represa A. Differential properties of dentate gyrus and CA1 neural precursors. J Neurobiol 2005;62(2):243-61.
132. Gould E, Tanapat P, Hastings NB, Shors TJ. Neurogenesis in adulthood: a possible role in learning. Trends in cognitive sciences 1999;3(5):186-92.
133. Ruoslahti E. Brain extracellular matrix. Glycobiology 1996;6(5):489-92.
134. Kazanis I, ffrench-Constant C. Extracellular matrix and the neural stem cell niche. Dev Neurobiol 2011;71(11):1006-17.
135. Masaeli R, Zandsalimi K, Tayebi L. Biomaterials Evaluation: Conceptual Refinements and Practical Reforms. Ther Innov Regul Sci 2019;53(1):120-7.
136. Williams DF. On the nature of biomaterials. Biomaterials 2009;30(30):5897-909.
137. Maclean FL, Rodriguez AL, Parish CL, Williams RJ, Nisbet DR. Integrating biomaterials and stem cells for neural regeneration. Stem Cells Dev 2016;25(3):214-26.
138. Rai R, Tallawi M, Roether JA, Detsch R, Barbani N, Rosellini E, et al. Sterilization effects on the physical properties and cytotoxicity of poly (glycerol sebacate). Mater Lett 2013;105:32-5.
139. Dos Santos V, Brandalise RN, Savaris M. Engineering of biomaterials: Springer; 2017.
140. Wang Y-X, Robertson JL, Spillman WB, Claus RO. Effects of the chemical structure and the surface properties of polymeric biomaterials on their biocompatibility. Pharm Res 2004;21(8):1362-73.
141. Yao S, Liu X, Wang X, Merolli A, Chen X, Cui F. Directing neural stem cell fate with biomaterial parameters for injured brain regeneration. Prog Nat Sci 2013;23(2):103-12.
142. Vafaei A, Rahbarghazi R, Kharaziha M, Avval NA, Rezabakhsh A, Karimipour M. Polycaprolactone fumarate acts as an artificial neural network to promote the biological behavior of neural stem cells. J Biomed Mater Res B Appl Biomater 2021 ;109(2):246-56.
143. Li L, El-Hayek YH, Liu B, Chen Y, Gomez E, Wu X, et al. Direct-current electrical field guides neuronal stem/progenitor cell migration. Stem Cells 2008;26(8):2193-200.
144. Guilak F, Cohen DM, Estes BT, Gimble JM, Liedtke W, Chen CS. Control of stem cell fate by physical interactions with the extracellular matrix. Cell Stem Cell 2009;5(1):17-26.
145. Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. Cell 2006;126(4):677-89.
146. Christopherson GT, Song H, Mao H-Q. The influence of fiber diameter of electrospun substrates on neural stem cell differentiation and proliferation. Biomaterials 2009;30(4):556-64.
147. Yang F, Murugan R, Wang S, Ramakrishna S. Electrospinning of nano/micro scale poly (L-lactic acid) aligned fibers and their potential in neural tissue engineering. Biomaterials 2005;26(15):2603-10.
148. Kazemi L, Rahbarghazi R, Salehi R, Abedelahi A, Niari SA, Karimipour M, et al. Superior synaptogenic effect of electrospun PLGA-PEG nanofibers versus PLGA nanofibers on human neural SH-SY5Y cells in a three-dimensional culture system. J Mol Neurosci 2020:1-10.
149. Aval NA, Emadi R, Valiani A, Kharaziha M, Karimipour M, Rahbarghazi R. Nano-featured poly (lactide-co-glycolide)-graphene microribbons as a promising substrate for nerve tissue engineering. Composites Part B: Eng 2019;173:106863.
150. Lim SH, Liu XY, Song H, Yarema KJ, Mao H-Q. The effect of nanofiber-guided cell alignment on the

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

STAT pathway to regulate fate choice in CNS stem cells. J Cell Biol 2003;161(5):911-21.

161. Johe KK, Hazel TG, Muller T, Dugich-Djordjevic MM, McKay R. Single factors direct the differentiation of stem cells from the fetal and adult central nervous system. Genes Dev1996;10(24):3129-40.
162. Mueller BK, Mueller R, Schoemaker H. Stimulating neuroregeneration as a therapeutic drug approach for traumatic brain injury. Br J Pharmacol 2009;157(5):675-85.
163. Park KI, Teng YD, Snyder EY. The injured brain interacts reciprocally with neural stem cells supported by scaffolds to reconstitute lost tissue. Nat Biotechnol 2002;20(11):1111-7.
164. 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.
165. Stratton S, Shelke NB, Hoshino K, Rudraiah S, Kumbar SG. Bioactive polymeric scaffolds for tissue engineering. Bioact Mater 2016;1(2):93-108.
166. Rice JJ, Martino MM, De Laporte L, Tortelli F, Briquez PS, Hubbell JA. Engineering the regenerative microenvironment with biomaterials. Adv Healthc Mater 2013;2(1):57-71.
167. Skop NB, Calderon F, Cho CH, Gandhi CD, Levison SW. Improvements in biomaterial matrices for neural precursor cell transplantation. Mol Cell Ther 2014;2(1):19.
168. Brovold M, Almeida JI, Pla-Palacín I, Sainz-Arnal P, Sánchez-Romero N, Rivas JJ, et al. Naturally-derived biomaterials for tissue engineering applications. Novel Biomaterials for Regenerative Medicine: Springer; 2018. p. 421-49.
169. Archibald S, Shefner J, Krarup C, Madison R. Monkey median nerve repaired by nerve graft or preferential differentiation of neural stem cells. Biomaterials 2010;31(34):9031-9.
151. Lu Y-B, Franze K, Seifert G, Steinhäuser C, Kirchhoff F, Wolburg H, et al. Viscoelastic properties of individual glial cells and neurons in the CNS. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103(47):17759-64.
152. Gefen A, Margulies SS. Are in vivo and in situ brain tissues mechanically similar? J Biomech 2004;37(9):1339-52.
153. Georges PC, Miller WJ, Meaney DF, Sawyer ES, Janmey PA. Matrices with compliance comparable to that of brain tissue select neuronal over glial growth in mixed cortical cultures. Biophys J 2006;90(8):3012-8.
154. Saha K, Keung AJ, Irwin EF, Li Y, Little L, Schaffer DV, et al. Substrate modulus directs neural stem cell behavior. Biophys J 2008;95(9):4426-38.
155. Mrksich M. Using self-assembled monolayers to model the extracellular matrix. Acta Biomater 2009;5(3):832-41.
156. Ren Y-J, Zhang H, Huang H, Wang X-M, Zhou Z-Y, Cui F-Z, et al. In vitro behavior of neural stem cells in response to different chemical functional groups. Biomaterials 2009;30(6):1036-44.
157. Kokovay E, Shen Q, Temple S. The incredible elastic brain: how neural stem cells expand our minds. Neuron 2008;60(3):420-9.
158. Ellis-Behnke RG, Liang Y-X, You S-W, Tay DK, Zhang S, So K-F, et al. Nano neuro knitting: peptide nanofiber scaffold for brain repair and axon regeneration with functional return of vision. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;103(13):5054-9.
159. Hermanson O, Jepsen K, Rosenfeld MG. N-CoR controls differentiation of neural stem cells into astrocytes. Nature 2002;419(6910):934-9.
160. Rajan P, Panchision DM, Newell LF, McKay RD. BMPs signal alternately through a SMAD or FRAP–

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

collagen nerve guide tube. J Neurosci 1995;15(5):4109-23.

170. Mackinnon SE, Dellon AL. A study of nerve regeneration across synthetic (Maxon) and biologic (collagen) nerve conduits for nerve gaps up to 5 cm in the primate. J Reconstr Microsurg 1990;6(02):117-21.
171. Gonzalez-Perez F, Cobianchi S, Heimann C, Phillips JB, Udina E, Navarro X. Stabilization, rolling, and addition of other extracellular matrix proteins to collagen hydrogels improve regeneration in chitosan guides for long peripheral nerve gaps in rats. Neurosurgery 2017;80(3):465-74.
172. Pachence JM. Collagen-based devices for soft tissue repair. J Biomed Mater Res 1996;33(1):35-40.
173. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte–endothelial interactions at the blood–brain barrier. Nat Rev Neurosci 2006;7(1):41.
174. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood–brain barrier. Neurobiol Dis 2010;37(1):13-25.
175. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. Neuron 2008;57(2):178-201.
176. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. Nat Rev Neurosci 2011;12(12):723-38.
177. Deane R, Zlokovic BV. Role of the blood-brain barrier in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res 2007;4(2):191-7.
178. Erickson MA, Banks WA. Blood–brain barrier dysfunction as a cause and consequence of Alzheimer's disease. J Cereb Blood Flow Metab 2013;33(10):1500-13.
179. Hoare TR, Kohane DS. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. Polymer 2008;49(8):1993-2007.
180. Khaing ZZ, Thomas RC, Geissler SA, Schmidt CE. Advanced biomaterials for repairing the nervous system: what can hydrogels do for the brain? Mater Today 2014;17(7):332-40.
181. Lee CH, Singla A, Lee Y. Biomedical applications of collagen. Int J Pharm 2001;221(1-2):1-22.
182. C Echave M, S Burgo L, L Pedraz J, Orive G. Gelatin as biomaterial for tissue engineering. Curr Pharm Des 2017;23(24):3567-84.
183. Su K, Wang C. Recent advances in the use of gelatin in biomedical research. Biotechnol Lett 2015;37(11):2139-45.
184. Wang S, Sun C, Guan S, Li W, Xu J, Ge D, et al. Chitosan/gelatin porous scaffolds assembled with conductive poly (3, 4-ethylenedioxythiophene) nanoparticles for neural tissue engineering. J Mater Chem B 2017;5(24):4774-88.
185. Lantada AD, Mayola EC, Deschamps S, Sánchez BP, Ruíz JPG, Iniesta HA. Tissue Engineering Scaffolds for Repairing Soft Tissues. Microsystems for Enhanced Control of Cell Behavior: Springer; 2016. p. 301-30.
186. Mansour HM, Sohn M, Al-Ghananeem A, DeLuca PP. Materials for pharmaceutical dosage forms: molecular pharmaceutics and controlled release drug delivery aspects. Int J Mol Sci 2010;11(9):3298-322.
187. Langer R, Vacanti J. Advances in tissue engineering. J Pediatr Surg 2016;51(1):8-12.
188. Martin CA, Radhakrishnan S, Nagarajan S, Muthukoori S, Dueñas JM, Ribelles JLG, et al. An innovative bioresorbable gelatin based 3D scaffold that maintains the stemness of adipose tissue derived stem cells and the plasticity of differentiated neurons. RSC Adv 2019;9(25):14452-64.
189. Kundu B, Kurland NE, Bano S, Patra C, Engel FB, Yadavalli VK, et al. Silk proteins for biomedical applications: Bioengineering perspectives. Prog Polym Sci 2014;39(2):251-67.
190. Bai S, Zhang W, Lu Q, Ma Q, Kaplan DL, Zhu H. Silk nanofiber hydrogels with tunable modulus to

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

regulate nerve stem cell fate. J Mater Chem B 2014;2(38):6590-600.

191. Sun W, Incitti T, Migliaresi C, Quattrone A, Casarosa S, Motta A. Viability and neuronal differentiation of neural stem cells encapsulated in silk fibroin hydrogel functionalized with an IKVAV peptide. J Tissue Eng Regen Med 2017;11(5):1532-41.
192. Kasoju N, Bora U. Silk fibroin in tissue engineering. Adv Healthc Mater 2012;1(4):393-412.
193. Kundu B, Rajkhowa R, Kundu SC, Wang X. Silk fibroin biomaterials for tissue regenerations. Adv Drug Deliv Rev 2013;65(4):457-70.
194. Yang Y, Ding F, Wu J, Hu W, Liu W, Liu J, et al. Development and evaluation of silk fibroin-based nerve grafts used for peripheral nerve regeneration. Biomaterials 2007;28(36):5526-35.
195. Madduri S, Papaloizos M, Gander B. Trophically and topographically functionalized silk fibroin nerve conduits for guided peripheral nerve regeneration. Biomaterials 2010;31(8):2323-34.
196. Zhao Y, Zhao W, Yu S, Guo Y, Gu X, Yang Y. Biocompatibility evaluation of electrospun silk fibroin nanofibrous mats with primarily cultured rat hippocampal neurons. Biomed Mater Eng 2013;23(6):545-54.
197. Jin H-J, Park J, Valluzzi R, Cebe P, Kaplan DL. Biomaterial films of Bombyx M ori silk Fibroin with Poly (ethylene oxide). Biomacromolecules 2004;5(3):711-7.
198. Moataza MS. Chelating ability of the chitosan-glucan complex from aspergillus niger NRRL595 biomass recycling in citric acid production. Res J Agric Biol Sci 2006;2(3):132-6.
199. Rassu G, Soddu E, Cossu M, Gavini E, Giunchedi P, Dalpiaz A. Particulate formulations based on chitosan for nose-to-brain delivery of drugs. A review. J Drug Deliv Sci Technol 2016;32:77-87.
200. Cui F-Z, Deng H, Fang C-F, Wei Y-T, Shen X-C. A Mini Review on Interactions Between Neural Stem Cells and Biomaterials. Recent Pat Regen Med 2011;1(1):19-29.
201. Yu S, Xu X, Feng J, Liu M, Hu K. Chitosan and chitosan coating nanoparticles for the treatment of brain disease. Int J Pharm 2019;560:282-93.
202. Li X, Yang Z, Zhang A. The effect of neurotrophin-3/chitosan carriers on the proliferation and differentiation of neural stem cells. Biomaterials 2009;30(28):4978-85.
203. Wang Y, Tan H, Hui X. Biomaterial scaffolds in regenerative therapy of the central nervous system. Biomed Res Int 2018;2018.
204. Leipzig ND, Shoichet MS. The effect of substrate stiffness on adult neural stem cell behavior. Biomaterials 2009;30(36):6867-78.
205. Thomas S. Alginate dressings in surgery and wound management—Part 1. J Wound Care 2000;9(2):56-60.
206. Pawar K, Prang P, Müller R, Caioni M, Bogdahn U, Kunz W, et al. Intrinsic and extrinsic determinants of central nervous system axon outgrowth into alginate-based anisotropic hydrogels. Acta Biomater 2015;27:131-9.
207. des Rieux A, De Berdt P, Ansorena E, Ucakar B, Damien J, Schakman O, et al. Vascular endothelial growth factor-loaded injectable hydrogel enhances plasticity in the injured spinal cord. J Biomed Mater Res A 2014;102(7):2345-55.
208. Hosseini SM, Sharafkhah A, Koohi-Hosseinabadi O, Semsar-Kazerooni M. Transplantation of neural stem cells cultured in alginate scaffold for spinal cord injury in rats. Asian Spine J 2016;10(4):611.
209. Bozza A, Coates EE, Incitti T, Ferlin KM, Messina A, Menna E, et al. Neural differentiation of pluripotent cells in 3D alginate-based cultures. Biomaterials 2014;35(16):4636-45.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

210. Purcell EK, Singh A, Kipke DR. Alginate composition effects on a neural stem cell–seeded scaffold. Tissue Eng Part C Methods 2009;15(4):541-50.

211. AA SRA. Sugahara KN. Hyaluronan fragments: an information-rich system. Eur J Cell Biol 2006;85:699-715.

212. Margolis R, Margolis R, Chang L, Preti C. Glycosaminoglycans of brain during development. Biochemistry 1975;14(1):85-8.

213. Rauch U. Extracellular matrix components associated with remodeling processes in brain. Cell Mol Life Sci 2004;61(16):2031-45.

214. Zimmermann DR, Dours-Zimmermann MT. Extracellular matrix of the central nervous system: from neglect to challenge. Histochem Cell Biol 2008;130(4):635-53.

215. Celio MR, Blumcke I. Perineuronal nets—a specialized form of extracellular matrix in the adult nervous system. Brain Res Rev 1994;19(1):128-45.

216. Celio M. Spreafico R, De Biasi S, Vitellaro-Zuccarello L. Perineuronal nets: past and present Trends Neurosci 1998;21:510-5.

217. Dicker KT, Gurski LA, Pradhan-Bhatt S, Witt RL, Farach-Carson MC, Jia X. Hyaluronan: a simple polysaccharide with diverse biological functions. Acta Biomater 2014;10(4):1558-70.

218. Shahi M, Mohammadnejad D, Karimipour M, Rasta SH, Rahbarghazi R, Abedelahi A. Hyaluronic Acid and Regenerative Medicine: New Insights into the Stroke Therapy. Curr Mol Med 2020.

219. Senkov O, Andjus P, Radenovic L, Soriano E, Dityatev A. Neural ECM molecules in synaptic plasticity, learning, and memory. Progress in brain research. 214: Elsevier; 2014. p. 53-80.

220. Suttkus A, Morawski M, Arendt T. Protective properties of neural extracellular matrix. Mol Neurobiol 2016;53(1):73-82.

221. Khaing ZZ, Seidlits SK. Hyaluronic acid and neural stem cells: implications for biomaterial design. J Mater Chem B 2015;3(40):7850-66.

Original Article

# STIMULATION AND RECRUITMENT OF HIPPOCAMPUS NEURAL STEM CELLS AS A NOVEL AND EFFICIENT THERAPEUTIC STRATEGY IN THE TREATMENT OF ALZHEIMER'S DISEASE: A REVIEW STUDY

*Reza Rahbarghazi[1, 3], Mohammad Karimipour[1, 2]**

*Received: 26 June, 2020; Accepted: 28 October, 2020*

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 3:10 +0430 on Saturday September 18th 2021

## Abstract

***Background & Aims*:** The promotion of Alzheimer's disease contributes to the brain cell (neuron) death and synaptic dysfunction in the hippocampus. These changes continue with the neural tissue degeneration and behavioral deficits such as learning disabilities, memory loss, and cognitive impairment which coincided with the reduction of neurogenesis. As a matter of fact, applying novel therapeutic strategies have focused on neural stem cell therapies. Due to the short-time survival rate, lack of transplantation efficiency and differentiation capacity, the use of suitable microenvironment is mandatory in order to stimulate dynamic growth of neural stem cells and regeneration rate.

***Materials & Methods:*** In the present study, articles indexed in PubMed, ISI, and Scopus databases about the application of neural stem cells in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease were reviewed. Besides, different approaches to activate and increase the recruitment of neural stem cells via mesenchymal stem cells, growth factors, scaffolds and extracellular matrix were described in the context of neuro-regeneration.

***Results*:** Several studies revealed that mesenchymal stem cells stimulated proliferation, recruitment, and neural differentiation of neural stem cells and improved synaptic plasticity by the production of neurotrophic factors, chemokine, and extracellular matrix. In addition, mesenchymal stem cells decreased the apoptosis phenomenon and increased cell viability via the secretion of anti-inflammatory and anti-apoptotic factors. It has been shown that the fabrication of scaffolds from natural biomaterials provides suitable and biocompatible artificial microenvironments that are comparable to the naïve brain extracellular matrix with the potential to promote cell migration and differentiation. These approaches could alleviate the neural tissue degeneration and diminish the cognitive impairment.

***Conclusion*** The stimulation of endogenous neural stem cells recruitment using mesenchymal stem cells and different cell-related products, extracellular matrix, natural and artificial materials could protect the individuals against Alzheimer's disease and reduce the progression of neurodegeneration, and restoration of behavioral deficits.

***Keywords***: Alzheimer's disease, Neural stem cells, Recruitment, Mesenchymal stem cells, Scaffolds

***Address***: Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, and Tabriz, Iran
***Tel***: +984133342086
***Email***: karimipourm@tbzmed.ac.ir, karimipourm@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2020: 31(10): 791 ISSN: 2717-008X

[1] *Department of Applied Cell Sciences, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*
[2] *Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Corresponding Author)*
[3] *Stem Cell Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*