پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال نوزدهم، شماره ۳، پی در پی ۹۹، صفحات ۱۱۹ تا ۱۲۴
مرداد و شهریور ۱۳۹۳

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۶/۱۳
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۵/۵

بررسی اثر محیط هیدروژلی پلی‌اتیلن‌گلیکول بر میزان حیات و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی مشتق شده از مغز استخوان

پژمان نقدی[۱]، دکتر تقی طریحی[۲]، دکتر فریبا گنجی[۳]، دکتر هادی کاظمی[۴]، دکتر طاهر طاهری[۵]، دکتر شهرام دارابی[۶]*

۱. کارشناس ارشد، گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس و مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران
۲. استاد، گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس و مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران
۳. استادیار، گروه مهندسی شیمی، دانشکده فنی و مهندسی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران
۴. دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران
۵. دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران
۶. استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین

چکیده

سابقه و هدف: سلول‌درمانی، یکی از روش‌های معالجه‌ی بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی است که بسیار مورد توجه قرار گرفته است. با این حال، به علت بقای کم سلول‌ها پس از پیوند، تحقیقات در این زمینه با مشکل مواجه شده است. ناقل‌های سلولی، باعث افزایش بقای سلول‌ها پس از پیوند می‌شوند. هیدروژل پلی‌اتیلن‌گلیکول، یک ناقل مناسب برای این هدف می‌باشد. در این مطالعه، میزان بقا و تمایز سلول‌های بنیادین عصبی مشتق شده از مغز استخوان، روی هیدروژل پلی‌اتیلن‌گلیکول مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: سلول‌های استرومایی مغز استخوان، از موش‌های صحرایی تهیه و در محیط کشت MDEM/F12 حاوی EGF، B27 و bFGF کشت داده شد تا سلول‌های بنیادین عصبی ایجاد گردد. سپس سلول‌های بنیادین عصبی به مدت ۷ روز در محیط کشت سه بعدی هیدروژل پلی‌اتیلن‌گلیکول قرار گرفت. در این مطالعه، مرگ و میر سلول‌ها بررسی شد و از مارکرهای ایمنوسیتوشیمیایی جهت بررسی تمایز سلول‌ها، استفاده گردید.

یافته‌ها: نتایج، نشان داد که بیان آنتی‌بادی‌های NF68، NF160 و NF200 پس از ۷ روز در محیط کشت ۳ بعدی هیدروژل پلی‌اتیلن‌گلیکول بیشتر از محیط کشت دو بعدی بوده و میزان بقای سلول‌ها در این محیط حدود ۹۸/۲۴٪ بود. اما میزان بیان آنتی‌بادی‌های GFAP و Nestin در محیط کشت دو بعدی بیشتر بود و میزان بقای سلول‌ها حدود ۷۱/۷۰٪ بود.

نتیجه‌گیری: این نتایج می‌تواند نشان‌دهنده‌ی اهمیت محیط‌های سه بعدی مصنوعی در افزایش میزان بقای سلول‌ها باشد که برای سلول‌درمانی استفاده می‌شوند و ممکن است بتوان از این ناقل سلولی در آینده در فرآیندهای درمانی استفاده کرد.

واژگان کلیدی: اسکافولد، سلول‌های بنیادی عصبی، پلی‌اتیلن‌گلیکول

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Naghdi P, Tiraihi T, Ganji F, Kazemi H, Taheri T, Darabi S. A study on the effects of polyethylene glycol hydrogel in survival and differentiation of neural stem cells derived bone marrow stromal cells. Pejouhandeh 2014;19(3):119–124.

مقدمه

نقص در سیستم عصبی مرکزی، علت بسیاری از بیماری‌ها به شمار می‌رود (۱). از جمله روش‌هایی که جهت درمان این بیماری‌ها پیشنهاد می‌شود، استفاده از سلول‌درمانی است. با وجود مزایای فراوان استفاده از سلول‌درمانی، از آنجا که ۲۴ ساعت پس از انتقال به بدن بیمار، تنها کمتر از ۵٪ از سلول‌های انتقال یافته زنده می‌مانند، کاربرد این روش بسیار محدود شده است (۲). یکی از روش‌هایی که میزان بقا و تقسیم سلول‌های بنیادی عصبی را پس از انتقال به داخل بدن بیمار افزایش می‌دهد، استفاده از ناقل‌های سلولی است. ناقل‌های سلولی با ایجاد حفاظت فیزیکی، سلول را در مقابل فشردگی و پاسخ‌های التهابی که بلافاصله پس از انتقال سلول‌ها در محیط دستگاه عصبی مرکزی رخ می‌دهد،

*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر تقی طریحی؛ گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران؛ صندوق پستی: ۴۸۳۸-۱۴۱۵۵، تلفن: ۸۰۱۶۵۴۴ (۰۲۱)؛ پست الکترونیک: takialtr@modares.ac.ir

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

محافظت کرده و به این ترتیب منجر به افزایش میزان حیات سلولی می‌گردند. یکی از انواع ناقل‌های سلولی شناخته شده، اسکافولدها هستند (۳).

اسکافولدها انواع گوناگونی داشته و آنها را معمولاً به شکل هیدروژل (hydrogel) تهیه می‌کنند. هیدروژل شبکه‌ی پلیمری سه بعدی نامحلولی است که توان ذخیره‌ی مقدار زیادی (بیش از ۹۰ درصد) از آب را در خود دارد (۴). مقدار زیاد آب درون هیدروژل‌ها موجب می‌شود که آنها از برخی خصوصیات فیزیکی و بیوشیمیایی ماتریکس خارج سلولی بافت‌های طبیعی پیروی کرده و در نتیجه، با توجه به ساختار فیزیکی خود، برای انتقال به بافت‌های نرم موجودات زنده مناسب باشند (۵).

از میان هیدروژل‌هایی که جهت مصارف مهندسی بافت ساخته شده‌اند، پلی‌اتیلن‌گلیکول به علت خصوصیات مناسبی از جمله ویژگی‌های مکانیکی مناسب، غیر سمی بودن، ناتوانی در برانگیختن پاسخ‌های ایمنی در بدن، خاصیت جذب و نگهداری میزان زیادی از آب در درون خود و توانایی انتقال اکسیژن و مواد غذایی و دفع مواد زاید، یکی از بهترین هیدروژل‌ها به شمار می‌رود (۶). هدف از مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر این هیدروژل بر میزان بقا و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی مشتق شده از مغز استخوان است.

مواد و روش‌ها

موش‌های صحرایی بالغ نژاد Sprague-Dawley از مؤسسه‌ی تحقیقات واکسن و سرم‌سازی رازی تهیه گردید. سلول‌های استرومایی مغز استخوان، از استخوان تیبیا و فمور موش‌های صحرایی استخراج گردید (۷). به صورت خلاصه، پس از بیهوش کردن موش صحرایی، دو انتهای استخوان در شرایط استریل، قطع گردید و مغز استخوان توسط سرنگ ۵ میلی‌لیتری آسپیره گردید، سپس به درون فلاسک ۲۵ میلی‌لیتری حاوی محیط کشت DMEM (Gibco, UK) با FBS (Gibco) ۱۰٪، پنی‌سیلین (۱۰۰ µg/ml) و استرپتومایسین (۱۰۰ µg/ml) تخلیه شد. سلول‌ها تا پاساژ ۴ در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و دی اکسید کربن ۵٪ و رطوبت ۹۸٪ قرار داده شد (۸). به منظور تولید نوروسفر، سلول‌های بنیادی مزانشیمی به دست آمده با تراکم 1×10^5 cells/cm^2، در محیط کشت نوروسفر شامل B27 (Gibco) ۲٪، DMEM/F12، ۲۰ ng/ml از BFGF (basic fibroblast growth factor)، ۲۰ ng/ml از EGF (epidermal growth factor)، پنی‌سیلین (۱۰۰ mg/ml) و استرپتومایسین (۱۰۰ mg/ml) منتقل کرده و به مدت ۷ روز در این محیط، کشت داده شدند. محیط کشت جدید به همراه فاکتورهای رشد، سه بار در هفته به محیط قبلی، اضافه شدند. به این ترتیب سلول‌های بنیادی عصبی در محیط نروسفر ایجاد گردید (۷).

محلول اولیه هیدروژل با مخلوط کردن پلی‌اتیلن‌گلیکول دی‌اکریلیت با وزن مولکولی ۳۴۰۰ g/mol و واکنش دهنده‌ی photoinitiator Irgacure 2959 (I2959) (۰/۰۵ ٪ w/v) با وزن مولکولی ۲۲۴ g/mol آماده شد. سلول‌های بنیادی عصبی به نسبت 1×10^7 cell/ml با محلول اولیه، مخلوط شدند و سوسپانسیون سلولی حاصل، در معرض فوتون‌های ماورای بنفش با شدت ۴ mW/cm^2 و طول موج ۳۶۵ nm به مدت ۱۰ دقیقه قرار گرفتند. سپس، هیدروژل ایجاد شده همانند سلول‌های قرار گرفته در محیط دو بعدی، به پلیت‌های حاوی محیط کشت نروسفر به همراه ۱۰٪ سرم جنین گاوی (FBS) انتقال یافته و به مدت ۷ روز در این محیط، کشت داده شد (۳). فنوتیپ سلول‌های قرار گرفته در محیط سه بعدی هیدروژل پلی‌اتیلن‌گلیکول و ویژگی‌های ریختی سلول‌های بنیادی عصبی قرار گرفته در هیدروژل پلی‌اتیلن‌گلیکول طی روزهای مختلف آزمون، از طریق میکروسکوپ اینورت مورد بررسی قرار گرفت.

جهت تعیین میزان حیات سلولی (viability test) در هر دو محیط کشت، از Live dead assay kit استفاده شد. به طور خلاصه، سلول‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در معرض محلول DMEM، ethidium homodimer (EthD) (۴ mM) و calcein-AM (۲ mM) در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. آنزیم استراز درون سلول‌های زنده باعث تبدیل Calcein از حالت غیر فلورسنت به حالت فلورسنت گشته و با استفاده از میکروسکوپ فلورسانت به رنگ سبز دیده شدند. بر خلاف Calcein که توانایی عبور از غشای سلولی را دارد، Ethidium homodimer تنها از سلول‌هایی که غشای آنها آسیب دیده، عبور کرده و با اتصال به هسته‌ی سلول‌های مرده توسط میکروسکوپ فلورسانت به رنگ قرمز نمایان می‌گردد. میزان حیات سلولی، حاصل تقسیم تعداد سلول‌های زنده (سلول‌های سبز رنگ) شمارش شده بر تعداد کل سلول‌ها است (۹).

برای رنگ‌آمیزی‌های ایمونوسیتوشیمی، هیدروژل به مدت ۳۰ دقیقه در پارافرمالدئید ۴ درصد، تثبیت شده و پس از شستشو توسط محلول PBS، به مدت یک ساعت در محلول PBS و OCT (Optimum Cutting Temperature) به

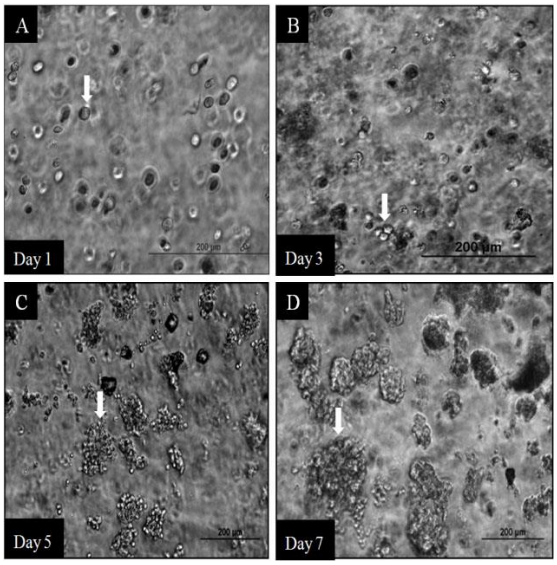
[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

نسبت ۵۰:۵۰ قرار گرفت. سپس به مدت ۲ ساعت نیز در محلول ۱۰۰٪ OCT قرار گرفت. پس از آن، هیدروژل در نیتروژن مایع، فریز و با استفاده از دستگاه کرایوستات، برش‌های ۴۰ µm از نمونه تهیه شد. سپس، روش ایمونوسیتوشیمی معمول جهت رنگ‌آمیزی با استفاده از آنتی‌بادی‌های اولیه‌ی Nestin، NF68، NF160، NF200 و GFAP که به میزان ۱:۳۰۰ رقیق شده بود و آنتی‌بادی ثانویه‌ی FITC (Fluorescein isothiocyanate) (۱:۵۰۰) روی مقاطع تهیه شده از هیدروژل و یا سلول‌های کشت داده شده روی پلیت‌های دو بعدی صورت گرفت. جهت رنگ‌آمیزی هسته‌ای نیز از اتیدیوم بروماید (۱:۱۰۰۰۰) استفاده شد (۹-۷).

اطلاعات حاصل در بررسی ایمونوسیتوشیمی آنتی‌بادی‌های مختلف و همچنین بررسی Viability سلول‌ها و شمارش سلولی، با روش ANOVA و Tukey post hoc و به وسیله‌ی نرم افزار SPSS (نگارش ۱۳) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار (MEAN±SD) گزارش گردید. سطح معنی‌داری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

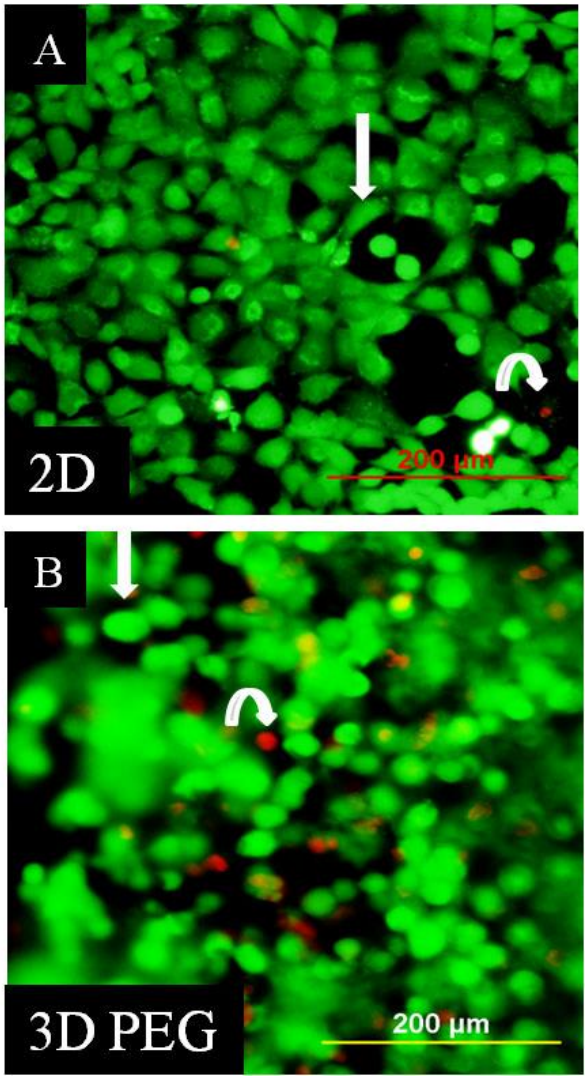
یافته‌ها

در محیط هیدروژلی پلی‌اتیلن‌گلیکول، در روز نخست سلول‌ها به صورت منفرد و کروی شکل در تمامی نقاط هیدروژل پراکنده گردیدند. پس از ۳ روز، تجمعات سلولی کوچکی در بعضی از نقاط هیدروژل مشاهده گردید. اندازه‌ی این تجمعات سلولی، رفته رفته افزایش یافته، به طوری که در روز پنجم، تجمعات سلولی بزرگتری در نقاط مختلف هیدروژل مشاهده گردید. به این ترتیب که در روز هفتم، تجمعات سلولی با اندازه‌ی بیش از ۲۰۰ میکرومتر در تمامی قسمت‌های هیدروژل پدیدار گردید (شکل ۱).



شکل ۱. بررسی فنوتیپ سلول‌های بنیادی عصبی قرار گرفته در هیدروژل پلی‌اتیلن‌گلیکول در روزهای ۱ (A)، ۳ (B)، ۵ (C) و ۷ (D). تجمعات سلولی با پیکان نمایش داده شده است.

ارزیابی میزان حیات سلولی در محیط‌های کشت گوناگون، به وسیله‌ی رنگ آمیزی مستقیم سلول‌های زنده و مرده، در شکل ۲ نشان داده شده است. نتایج حاصل از viability test پس از هفت روز نشان داد که میزان حیات سلولی در محیط دو بعدی، ۹۸/۲۴٪ و در محیط کشت سه بعدی هیدروژلی پلی‌اتیلن‌گلیکول ۷۱/۷۰٪ بود.



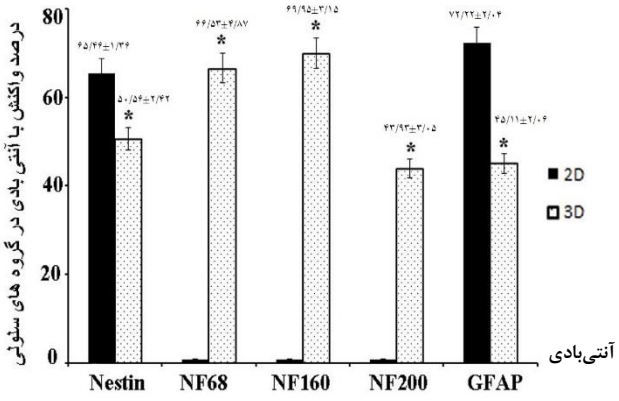
شکل ۲. ارزیابی میزان حیات سلولی با استفاده از رنگ آمیزی فلورسنت سلول‌های زنده و مرده. تست حیات در سلول‌های بنیادی عصبی قرار گرفته در محیط دو بعدی (A)، محیط هیدروژل پلی‌اتیلن‌گلیکول (B). سلول‌های زنده به رنگ سبز توسط پیکان مستقیم و سلول‌های مرده به رنگ قرمز توسط پیکان خمیده نشان داده شده است.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

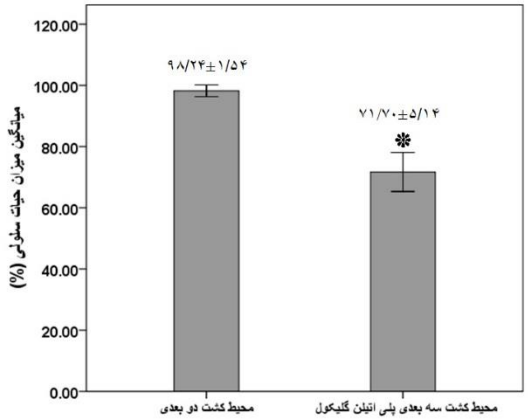
مقایسه‌ی درصد میزان حیات سلولی در دو گروه، نشان‌دهنده‌ی وجود تفاوت معنی‌دار در میزان حیات سلولی در محیط دو بعدی نسبت به محیط کشت سه بعدی پلی‌اتیلن‌گلیکول است (نمودار ۱). این تفاوت، بیانگر کاهش میزان حیات سلول‌های بنیادی عصبی قرار گرفته در محیط سه بعدی هیدروژلی پلی‌اتیلن‌گلیکول نسبت به محیط دو بعدی است.

نتایج حاصل از ایمونوسیتوشیمی در محیط کشت دو بعدی پس از یک هفته نشان داد که آنتی‌بادی nestin، نشانگر سلول‌های بنیادی عصبی، با ۶۵/۴۶٪ از سلول‌ها واکنش نشان‌داده بود، در حالی که هیچ واکنشی با نشانگرهای عصبی از قبیل NF68، NF160 و NF200 مشاهده نشد. این سلول‌ها با GFAP نشانگر آستروسیت‌ها به میزان ۷۲/۲۲٪ واکنش نشان دادند. بررسی‌های ایمونوسیتوشیمی در محیط هیدروژلی پلی‌اتیلن‌گلیکول نشان داد که سلول‌های موجود در این محیط، به میزان ۵۰/۵۶٪ با آنتی‌بادی Nestin، ۶۶/۵۳٪ با آنتی‌بادی NF68، ۶۹/۹۵٪ با آنتی‌بادی NF160، ۴۳/۹۳٪ با آنتی‌بادی NF200 و ۱۱/۴۵٪ با آنتی‌بادی GFAP واکنش داشتند (شکل ۳).

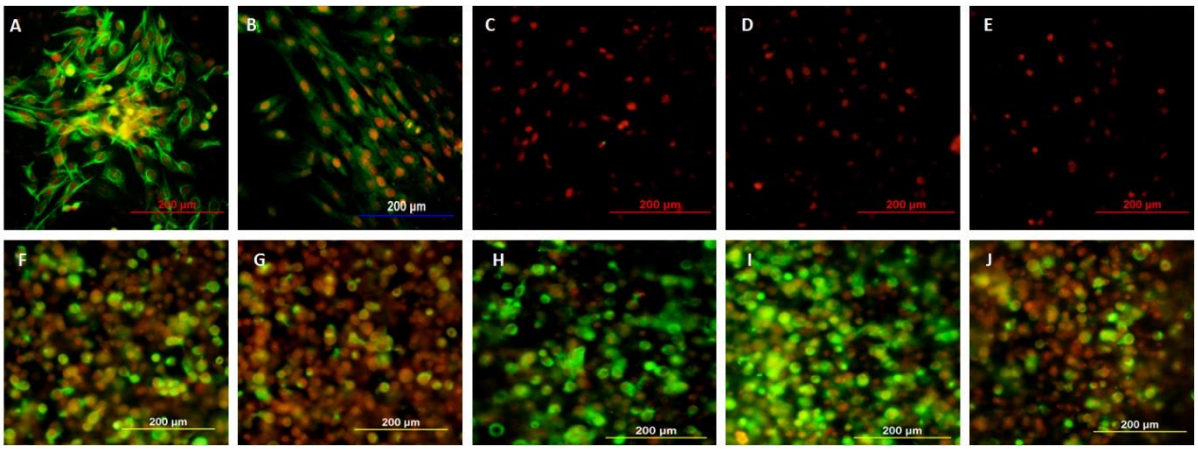
همچنین، نتایج نشان داد که درصد سلول‌های دارای واکنش مثبت با آنتی‌بادی‌های ذکر شده در گروه‌های مختلف، متفاوت بوده است. در همین ارتباط، یافته‌ها بیانگر وجود تفاوت معنادار در بیان نشانگرهای عصبی NF68، NF160 و NF200 در محیط هیدروژلی پلی‌اتیلن‌گلیکول نسبت به محیط کشت دو بعدی بوده است. این تفاوت، بیانگر افزایش میزان تمایز عصبی در سلول‌های بنیادی عصبی قرار گرفته در محیط سه بعدی نسبت به دو بعدی است (نمودار ۲).



نمودار ۱. مقایسه میزان حیات سلولی در دو گروه محیط کشت سه‌بعدی پلی‌اتیلن‌گلیکول و محیط کشت دو بعدی. *P<۰/۰۵



نمودار ۲. مقایسه میزان واکنش مثبت سلول‌های بنیادی عصبی قرار گرفته در محیط کشت دو بعدی و سه بعدی (پلی‌اتیلن‌گلیکول) پس از ۷ روز با استفاده از آنتی‌بادی‌های Nestin، گلیال فیبریلار اسیدیک پروتئین (GFAP)، نوروفیلامنت ۶۸ کیلو دالتون (NF68)، نوروفیلامنت ۱۶۰ کیلو دالتون (NF160) و نوروفیلامنت ۲۰۰ کیلو دالتون (NF200). *P<۰/۰۵



شکل ۳. رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسنت سلول‌های بنیادی عصبی قرار گرفته در محیط کشت دو بعدی (A تا E) و محیط هیدروژلی پلی‌اتیلن‌گلیکول (F تا J) با استفاده از آنتی‌بادی Nestin (A و F)، آنتی بادی GFAP (B و G)، NF68 (C و H)، NF160 (D و I)، NF200 (D و J). جهت شمارش سلولی، هسته‌ها با اتیدیوم برماید رنگ‌آمیزی شده‌اند.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد که سلول‌های بنیادی عصبی مشتق شده از مغز استخوان می‌توانند در محیط هیدروژلی پلی‌اتیلن‌گلیکول بدون استفاده از القاگرهای عصبی به سلول‌های عصبی و گلیالی تبدیل شوند. همچنین، نتایج این آزمون نشان داد که پلی‌اتیلن‌گلیکول حتی پس از یک هفته، توانایی حفظ حیات سلول‌های بنیادی عصبی قرار گرفته در این محیط را دارا می‌باشد. تا کنون هیدروژل‌های متنوعی جهت کاربرد در سیستم عصبی مرکزی مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند که هدف از ساخت تمامی آنها، الگوبرداری از شرایط بیوفیزیکی و بیوشیمیایی بافت عصبی است (۹ و ۱۰). ویژگی‌های فیزیکی و بیوشیمیایی این هیدروژل‌ها شامل سختی، ویژگی‌های ریختی، ساختار و تغییرات بیولوژیکی ایجاد شده می‌تواند رفتارهایی از قبیل میزان حیات، اتصال و چسبندگی سلول‌ها، رشد زواید عصبی، تقسیم و تمایز سلول‌ها را شدیداً تغییر دهد (۱۱).

بنابراین در طراحی یک هیدروژل مناسب جهت انتقال به سیستم عصبی، موارد گوناگونی را باید مورد توجه قرار داد. اولین و مهمترین نکته آن است که سیستم طراحی شده، توانایی حفظ حیات و عملکرد سلول‌های عصبی را داشته باشد. نکته‌ی مهم جهت اثبات زیست سازگار (biocompatible) بودن و در نتیجه مناسب بودن یک ماده‌ی زیستی (biomaterial) جهت انتقال به سیستم عصبی، حفظ حیات سلول‌های قرار گرفته در این محیط است. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که هیدروژل پلی‌اتیلن‌گلیکول قادر به حفظ حیات سلول‌های بنیادی عصبی حتی پس از یک هفته، تا حدود ۷۲٪ است که نشانگر زیست سازگار بودن این هیدروژل می‌باشد.

تمایز سلولی نیز در محیط هیدروژل، تحت تأثیر عوامل گوناگون می‌تواند تغییر کند. تا کنون عناصر مختلفی شناسایی شده‌اند که در صورت اتصال به محیط هیدروژلی موجب تمایز سلول‌های بنیادی عصبی می‌گردند (۱۲ و ۱۳). به عنوان مثال، اتصال NT3 به محیط هیدروژلی کیتوزان، موجب افزایش تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به سلول عصبی شد (۱۴). افزودن FGF2 به محیط هیدروژلی پلی‌اتیلن‌گلیکول حتی در حضور محیط کشت مخصوص تمایز عصبی، موجب حفظ سلول‌های بنیادی عصبی در حالت تمایز نیافتگی شد (۱). فاکتور مهم دیگری که در تمایز سلول‌های بنیادی عصبی تأثیرگذار است، میزان سختی و الاستیسیته‌ی هیدروژل است (۱۶ و ۱۷). الاستیسیته‌های گوناگون ماتریکس موجب تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به سلول عصبی، آستروسیت و الیگودندروسیت می‌شود. انگلر و همکاران در سال ۲۰۰۶ نشان دادند که میزان الاستیسیته‌ی هیدروژل در سرنوشت سلول‌های قرار گرفته در این محیط، تأثیرگذار است. این مطالعه نشان داد که قرار دادن سلول‌های بنیادی مزانشیمی در هیدروژل با الاستیسیته‌ی ۰/۱ تا ۱ کیلوپاسکال، منجر به تمایز این سلول‌ها به سلول عصبی، الاستیسیته‌ی ۱۱ کیلوپاسکال منجر به تمایز به میوبلاست و الاستیسیته‌ی ۳۴ کیلوپاسکال، منجر به تولید استخوان می‌گردد (۱۸). اخیراً مکانیسم مولکولی دخیل در این فرآیند توسط یوبینگ‌سان توضیح داده شده است (۱۹). این محقق نشان داد که مهم‌ترین مسیر پیام‌رسانی که در درک خصوصیات بیوفیزیکی محیط توسط سلول فعال است، واکنش انقباض‌پذیری اکتومیوزین وابسته به RhoA است. یوبینگ‌سان نشان داد که حتی در حضور تمام فاکتورهای لازم برای استخوان سازی، اگر مسیر پیام‌رسانی RhoA به طریقی مهار شود، سلول‌های بنیادی مزانشیمی تبدیل به ادیپوسیت می‌گردند. عکس این روند نیز صادق است؛ یعنی در حضور تمامی عناصر مورد نیاز جهت تولید آدیپوسیت از سلول‌های بنیادی مزانشیمی، در صورتی که مسیر RhoA به طریقی فعال شود، استخوان‌سازی صورت می‌گیرد. به عبارتی، این مسیر پیام‌رسان، مسیر غالبی است که حتی با وجود سایر مسیرهای پیام‌رسان نیز توانایی تعیین سرنوشت سلول‌های بنیادی را دارا می‌باشد. مطالعات صورت گرفته توسط محققان دیگر نیز نشان دهنده‌ی آن است که بهترین شرایط جهت تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به سلول عصبی، در هیدروژلی که الاستیسیته‌ی آن در حدود الاستیسیته‌ی بافت عصبی است، پدید می‌آید (۲۲-۲۰).

نتایج این تحقیق نیز در تأیید نتایج تحقیقات قبلی که تأثیر الاستیسیته‌ی ماتریکس را بر سرنوشت سلول‌های گوناگون مورد بررسی قرار داده است، عصب‌زایی را در هیدروژل پلی‌اتیلن‌گلیکول با الاستیسیته‌ی ۰/۸کیلوپاسکال نشان داد. این نتایج بیانگر آن است که ممکن است بتوان از این هیدروژل همراه با سلول‌های بنیادی عصبی مشتق شده از مغز استخوان، در آینده در امور درمانی بهره برد. به هر حال، آزمایشات بیشتر در تأیید این نظریه مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

با تشکر از ریاست، مدیریت و پرسنل محترم مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا بیمارستان خاتم الانبیاء که ما را در انجام مراحل عملی این پژوهش یاری کردند.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]

REFERENCES

1. Onifer SM, Rabchevsky AG, Scheff SW. Rat models of traumatic spinal cord injury to assess motor recovery. ILAR J 2007;48(4):385–95.

2. Emgård M, Karlsson J, Hansson O, Brundin P. Patterns of cell death and dopaminergic neuron survival in intrastriatal nigral grafts. Exp Neurol 1999;160(1):279–88.

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

4. Marklein RA, Burdick JA. Controlling stem cell fate with material design. Adv Mater 2010;22(2):175–89.

5. Mahoney MJ, Anseth KS. Contrasting effects of collagen and bFGF-2 on neural cell function in degradable synthetic PEG hydrogels. J Biomed Mater Res A 2007;81(2):269–78.

6. Hutson CB, Nichol JW, Aubin H, Bae H, Yamanlar S, Al-Haque S, *et al*. Synthesis and characterization of tunable poly (ethylene glycol): gelatin methacrylate composite hydrogels. Tissue Eng Part A 2011;17(13–14):1713–23.

7. Darabi S, Tiraihi T, Ruintan A, Abbaszadeh h, Delshad A, Taheri T. polarized neural stem cells derived from adult bone marrow stromal cells develop a rosette- like structure. In Vitro Cell Dev Biol Animal 2013 Sep;49(8):638-52.

8. Darabi S, Tiraihi T, Delshad A, Sadeghizadeh M. A new multistep induction protocol for the transdifferentiation of bone marrow stromal stem cells into GABAergic neuron-like cells. Iran Biomed J 2013;17(1):8–14.

9. Li X, Katsanevakis E, Liu X, Zhang N, Wen X. Engineering neural stem cell fates with hydrogel design for central nervous system regeneration. Prog Polym Sci 2012;37:1105–29.

10. Hermann A, Gastl R, Liebau S, Popa MO, Fiedler J, Boehm BO, *et al*. Efficient generation of neural stem cell-like cells from adult human bone marrow stromal cells. J Cell Sci 2004;117(19):4411–22.

11. Seki T. Expression patterns of immature neuronal markers PSA-NCAM, CRMP-4 and NeuroD in the hippocampus of young adult and aged rodents. J Neurosci Res 2002;70(3):327–34.

12. Straley KS, Foo CWP, Heilshorn SC. Biomaterial design strategiesfor the treatment of spinal cord injuries. J Neurotrauma 2010;27:1–19.

13. Nomura H, Tator CH, Shoichet MS. Bioengineered strategies forspinal cord repair. J Neurotrauma 2006;23:496–507.

14. 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;5:17–26.

15. Freudenberg U, Hermann A, Welzel PB, Stirl K, Schwarz SC, Grimmer M, *et al*. A star-PEG-heparin hydrogel platform to aid cell replacement therapies for neurodegenerative diseases. Biomaterials 2009;30:5049–60.

16. Saha K, Keung AJ, Irwin EF, Li Y, Little L, Schaffer DV, *et al*. Substrate modulus directs neural stem cell behavior. Biophys J 2008;95:4426–38.

17. Yang Z, Duan H, Mo L, Qiao H, Li X. The effect of the dosage of NT-3/chitosan carriers on the proliferation and differentiation of neural stem cells. Biomaterials 2010;31:4846–54.

18. Thonhoff JR, Lou DI, Jordan PM, Zhao X, Wu P. Compatibility of human fetal neural stem cells with hydrogel biomaterials in vitro. Brain Res 2008;1187:42–51.

19. Leipzig ND, Shoichet MS. The effect of substrate stiffness on adult neural stem cell behavior. Biomaterials 2009; 30:6867–78.

20. Hynes SR, Rauch MF, Bertram JP, Lavik EB. A library of tunable poly(ethylene glycol)/poly(l-lysine) hydrogels to investigate the material cues that influence neural stem cell differentiation. J Biomed Mater Res A 2009;89:499–509.

21. Engler AJ, Sen S, Sweeney HL, Discher DE. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. Cell 2006; 126(4):677–89.

22. Sun Y, Chen CS, Fu J. Forcing stem cells to behave: a biophysical perspective of the cellular microenvironment. Annu Rev Biophys 2012;41:519–42.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-14]