

## واژه‌های کلیدی:

مهندسی بافت عصب  
پلیمر  
سامانه عصبی  
پلیمر طبیعی  
مصنوعی و هادی

# مروری بر پلیمرهای مورد استفاده در مهندسی بافت عصب

هانیه سادات غزالی<sup>۱</sup>، زهرا سادات غزالی<sup>۲</sup>، سید مرتضی نقیب<sup>\*۱</sup>

۱ تهران، دانشگاه علم و صنعت، گروه نانوفناوری

۲ تهران، دانشگاه امیرکبیر، گروه مهندسی پزشکی

## چکیده ...

بازسازی و ترمیم اعصاب آسیب‌دیده، به علت پیچیدگی آناتومی و عملکرد سامانه عصبی، همواره در مقایسه با ترمیم دیگر بافت‌های بدن دشوارتر بوده است. در نتیجه به علت موفقیت نسبتاً کم روش‌های کلینیکی در درمان ضایعات عصبی، روش‌های نوین و بر پایه مهندسی بافت مورد توجه قرار گرفته‌اند. هدف در مهندسی بافت تولید جایگزین‌های دارای عملکرد مناسب برای بافت و اعضای آسیب‌دیده است. به این منظور سلول‌ها قبل از کاشت در بدن، به همراه فاکتورهای رشد بر داربست‌هایی که محیط خارج سلولی را شبیه‌سازی می‌کنند، در محیط آزمایشگاه کشت داده شده، سپس به درون بدن منتقل می‌شوند. در واقع نقش داربست در مهندسی بافت، ایجاد محیط مناسب برای فعالیت و عملکرد سلول است. در میان انواع مواد زیستی مورد استفاده در مهندسی بافت عصب، پلیمرها طیف گسترده‌ای از خواص مانند شکل‌پذیری، ویژگی‌های مکانیکی و زیست‌سازگاری مناسبی را ارائه می‌دهند. در این مقاله، به مروری بر انواع پلیمرهای مورد استفاده در مهندسی بافت عصب می‌پردازیم.

\*پست الکترونیکی مسئول مکاتبات:

naghib@iust.ac.ir

## ۱ مقدمه

سامانه عصبی به دو بخش سامانه اعصاب مرکزی (Central Nervous System /CNS) و سامانه اعصاب محیطی (Peripheral Nervous System /PNS) تقسیم می‌شود. سامانه اعصاب مرکزی و محیطی از نظر آناتومی و عملکرد تفاوت‌هایی دارند. از بارزترین تفاوت‌ها بین این دو سامانه، می‌توان به نحوه پاسخ به آسیب و چگونگی بازسازی در این دو سامانه اشاره کرد. به طور خلاصه، ضایعات کوچک در سامانه اعصاب محیطی قابلیت بازسازی توسط سلول‌ها را دارند؛ درحالی‌که محدودیت‌های درمان و ترمیم سامانه اعصاب مرکزی، بسیار پیچیده‌تر و گسترده‌تر است. به طور کلی مهم‌ترین مانع در ترمیم سامانه اعصاب محیطی و مرکزی، عدم قابلیت و توانایی نورون‌های بالغ برای رشد و تکثیر در محیط درون تنی و کشت سلولی آن در محیط برون تنی است [۱].

با توجه به مشکلات مطرح شده، روش‌های درمان متنوعی ارائه شده‌است. درمان اعصاب محیطی به طور معمول با کمک جراحی و با اتصال دو سر عصب قطع شده به طور مستقیم انجام می‌شود که تنها در جراحات کوچک قابل استفاده است. در جراحات بزرگ‌تر، این روش به علت تنش وارده به عصب، مانع بازسازی آن خواهد شد. در نتیجه در جراحات بزرگ‌تر از گرافت اتولوگ (اتوگرافت) که از منطقه دیگری از بدن خود بیمار استخراج شده‌است، به منظور پیوند دو سر عصب آسیب دیده استفاده می‌شود. این روش مشکلاتی دارد از جمله انطباق قطر میان اتوگرافت و عصب محل پیوند، نیاز به چندین عمل جراحی، کمبود مناطقی که بتوان از آن عصب را برداشت کرد و از دست رفتن عملکرد عصب در ناحیه‌ای که اتوگرافت از آن استخراج می‌شود [۲]. بازبایی عملکرد در حالت پیوند اتوگرافت نیز به ندرت به بیش از ۸۰ درصد می‌رسد [۳]. در نتیجه چالش اصلی در بازسازی اعصاب محیطی، پیدا کردن جایگزین مناسب برای اتوگرافت و حذف عمل جراحی مورد نیاز برای استخراج آن است. از آلوگرافت‌ها و زئوگرافت‌ها نیز به عنوان جایگزین اتوگرافت‌ها استفاده شده‌است؛ اما خطر پاسخ‌های مربوط به آسیب‌شناسی و پس زدن توسط بدن، به علاوه انتقال عفونت و بیماری‌ها وجود دارد [۴].

در ضایعات اعصاب مرکزی و به خصوص نخاع،

درمان‌های کلینیکی چندان موفقیت‌آمیز نیستند. در حالتی که تکه‌های استخوان در محل جراحی وجود داشته باشد، عمل جراحی به منظور خارج کردن آن‌ها و کاهش صدمات ثانویه انجام می‌شود. داروهای ضدالتهاب نیز به منظور کاهش تورم و صدمات ثانویه استفاده می‌شود [۵]. در حال حاضر درمان قطعی برای ضایعات اعصاب مرکزی وجود ندارد و بیماران پس از جراحی، دوره‌های طولانی توان‌بخشی را طی می‌کنند. نهایتاً در نتیجه موفقیت نسبتاً کم روش‌های کلینیکی در درمان ضایعات عصبی، روش‌های نوین و بر پایه مهندسی بافت مورد توجه قرار گرفته‌اند.

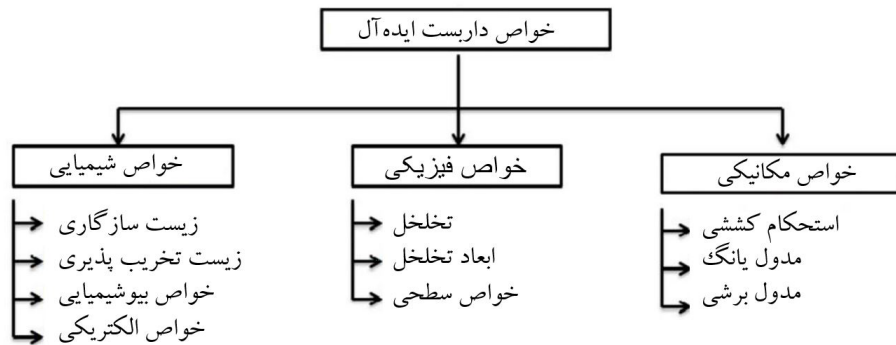
## ۲ مهندسی بافت عصب

در سال ۱۹۹۳ واکانتی و لنگر در مقاله‌ای رسمی [۶]، مهندسی بافت را چنین تعریف کردند: «مهندسی بافت، حوزه‌ای بین‌رشته‌ای است که در آن اصول مهندسی و زیستی به منظور طراحی جایگزین‌های زیستی که عملکرد بافت را تجدید، ترمیم یا حفظ می‌کند، به کار گرفته می‌شود». همچنین آن‌ها، روش‌های تولید بافت جدید را در سه گروه کلی قرار دادند: استفاده از سلول‌های منفرد یا جایگزین‌های سلولی، استفاده از مواد القاکننده بافت و استفاده از سلول‌هایی که بر یک بستر قرار دارند. در خلال دهه ۱۹۹۰ تا کنون مهندسی بافت به سرعت پیشرفت کرد. داربست، سلول و فاکتورهای رشد سه رکن اصلی مهندسی بافت را تشکیل می‌دهند [۷].

مانند دیگر موارد در مهندسی بافت، گرافت عصبی مهندسی شده از داربستی فیزیکی تشکیل شده‌است که سلول‌ها و فاکتورهای رشد و دیگر عوامل دلخواه بر روی آن قرار می‌گیرند. به منظور داشتن کاربری مناسب در سطح کلینیکی لازم است داربست عصبی به راحتی تولید و سترون شده، با روش‌های جراحی معمول قابل کار گذاشتن در بدن باشد. تا به حال گستره وسیعی از مواد زیستی طبیعی و مصنوعی همراه با روش‌های تولید گوناگون با ساختارهای مختلف برای داربست‌های عصبی به کار گرفته شده‌اند که در اکثر آن‌ها ساختار کانالی، ساختار پایه است [۸].

## ۳ ویژگی‌های لازم داربست ایده‌آل

داربست عصبی ایده‌آل، به خواص متنوعی همچون زیست‌سازگاری، زیست‌تخریب‌پذیری، نفوذپذیری، خواص

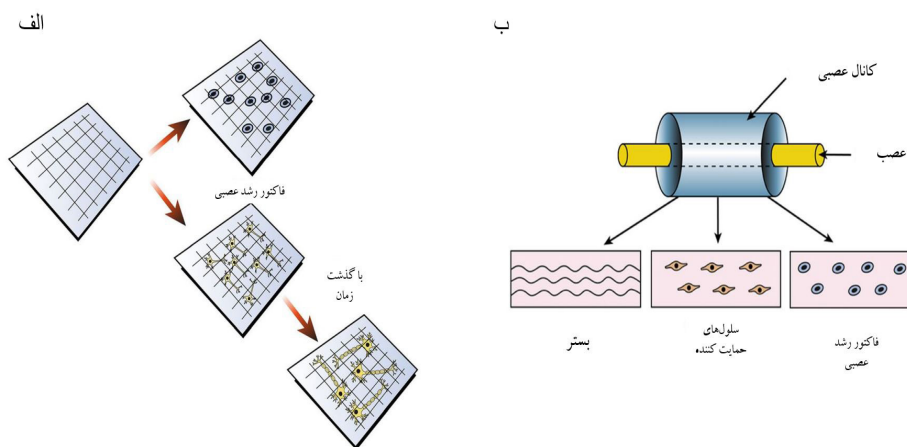


شکل ۱ خواص داربست ایده آل بافت عصبی [۹]

#### ۴ کاربرد پلیمرها در مهندسی بافت عصب

استفاده از داربست به همراه سلول یا بدون سلول، یکی از چالش‌های مهندسی بافت است. بازسازی موفق عصب، نیازمند داربست مهندسی بافت است که نه تنها امکان حمایت مکانیکی از نوریت در حال رشد را فراهم سازد و مانع از افزایش رشد بافت‌های اسکار شود، بلکه توانایی ارسال علائم زیستی را نیز برای هدایت رشد آکسون دارا باشد. پلیمرها موادی هستند که به طور گسترده‌ای برای ساخت داربست مناسب برای بافت عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرند [۱۰]. در شکل ۲(الف و ب)، طرح‌واره عملکرد داربست‌های پلیمری مورد استفاده در مهندسی بافت، قابل مشاهده است. در

زیست مکانیکی، تخلخل و ابعاد تخلخل‌ها و خواص سطحی احتیاج دارد تا بتواند شرایط مناسبی برای علامت‌رسانی مولکولی و مکانیکی برای بازسازی عصب بدون ایجاد آثار مخرب بر سلول و بافت عصبی، تخریب مناسب و کنترل شده داربست بدون ایجاد مواد سمی حاصل از تخریب، سینتیک تخریب منطبق با نرخ بازسازی عصب، نفوذپذیری کافی برای عبور مواد غذایی و گازها و مدول یانگ نزدیک به بافت عصبی فراهم آورد. همچنین داربست باید به گونه‌ای باشد که چسبندگی سلول را حمایت کند. عمده این خواص توسط جنس و ساختار داربست تعیین می‌شود [۹]. در شکل ۱، خواص داربست ایده‌آل آورده شده است.



شکل ۲ طرح‌واره عملکرد داربست پلیمری در مهندسی بافت عصب [۱۱]

## ۵ پلیمرهای طبیعی در مهندسی بافت عصبی

در مهندسی بافت عصب، استفاده از پلیمرهای طبیعی به دلیل زیست‌سازگاری بالا و سینتیک زیست تخریب پذیری مناسب همراه با خواص قابل تنظیم شیمیایی بسیار مفید است. استفاده از پلیمرهای طبیعی موجب به حداقل رساندن خطر سمیت و واکنش آسیب شناسانه بدن بعد از کاشت می‌شود. علاوه بر این، پلیمرهای طبیعی مورد استفاده در مهندسی بافت عصب، می‌توانند به راحتی در نقص‌هایی با هندسه فیزیولوژیک دشوار مانند آسیب‌های نخاعی تنظیم شوند. پلیمرهای طبیعی اعمال شده در مهندسی بافت عصب، ریشه‌های مختلفی از جمله پلیمرهای مشتق شده از اجزای ماتریس خارج سلولی (ECM)، مانند کلاژن، پلیمرهای مشتق شده از زندگی دریایی، مانند آلژینات، پلیمرهای مشتق شده از سخت‌پوستان مانند کیتوسان و پلیمرهای مشتق شده از حشرات مانند ابریشم دارند. با این حال، خواص مکانیکی ضعیف آن‌ها به علت ساختارهای شیمیایی پیچیده، حساسیت حرارتی و مشکلات پردازش که اغلب نیاز به استفاده از حلال‌ها دارند، مانع از کارایی پلیمرهای طبیعی شده، محققان را واداشته تا آن‌ها را با پلیمرهای مصنوعی ترکیب کنند [۱۱]. در جدول ۱، خلاصه‌ای از پلیمرهای اصلی طبیعی مورد استفاده در مهندسی بافت عصب و کاربردهای آن‌ها ذکر شده است.



شکل ۳ برخی از انواع پلیمرهای مورد استفاده در مهندسی بافت عصب [۱۲]

این ساختار، داربست پلیمری به همراه فاکتور رشد عصبی، با حمایت لازم، باعث رشد نوریت‌ها می‌شوند تا به نورون بالغ تبدیل شود [۱۱]. برخی از انواع پلیمرهایی که عمدتاً در مهندسی بافت عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرند، شامل گروه‌های مصنوعی، طبیعی و هادی هستند که در شکل ۳ خلاصه شده‌اند.

جدول ۱ انواع پلیمرهای طبیعی مورد استفاده در مهندسی بافت عصب و کاربردهایشان [۹]

کاربرد داربست طبیعی در سامانه عصبی بدن	پلیمر شناخته شده
رشد و تمایز سلول‌های عصبی-بازسازی و رشد آکسون‌های تخریب شده-انتقال ژن و سلول‌ها در بافت آسیب‌دیده و جایگزینی آن‌ها در بافت.	کلاژن
بهبود اتصالات عصبی/عضلانی و افزایش آکسون‌های میلیه شده.	فیبرونکتین
هدایت آکسونی در نواحی آسیب‌دیده سامانه عصبی مرکزی- برای انتقال سلول(به صورت کپسول).	آلژینات
رشد آکسون‌ها و کاهش اتصال سلول‌های عصبی- داربست مناسب سلولی برای ایجاد بستر مناسب برای سلول‌های پیوندی(در آسیب‌های نخاعی و مغزی).	هیالورونیک‌اسید
افزایش مهاجرت سلول‌ها، داروها و مولکول‌های زیستی -به عنوان لوله حاوی سلول عصبی برای ارتقای بقا و تمایز سلول‌های عصبی، مورد استفاده قرار می‌گیرد.	کیتوسان
افزایش میزان اتصال و تکثیر سلولی-افزایش سلول‌های بنیادی عصبی-افزایش استحکام ساختار عصبی در ناحیه آسیب‌دیده.	PHB

## ۵-۱- کلاژن

استفاده قرار می‌گیرد. در اثر افزایش نمک‌های کاتیونی چندظرفیتی مانند نمک‌های کلسیم و منیزیم که باعث ایجاد اتصال یونی میان گروه‌های کربوکسیل زنجیره‌های پلیمری می‌شود، به صورت ژل در می‌آید. از این ترکیب برای پر کردن حفره‌های ناشی از آسیب‌های مغز و نخاع استفاده شده‌است. از آلژینات برای هدایت آکسونی و کاهش آستروگلیوزیس در نواحی آسیب‌دیده سامانه عصبی مرکزی استفاده شده‌است. علاوه بر آن بررسی‌ها نشان داده که آلژینات در کشت سه‌بعدی نوروسفرهای مشتق از هیپوکامپ و انتقال آن‌ها به ناحیه آسیب‌دیده در نخاع مؤثر است [۱۲].

## ۵-۴ هیالورونیک اسید (HA)

درشت مولکولی قندی است که به صورت طبیعی در مهره‌داران و حتی گیاهان یافت می‌شود. ترکیبی از N-استیل گلوکزآمین و اسیدگلوکورونیک است. تعداد دی‌ساکاریدهای آن در هر زنجیره می‌تواند به ۲۵۰۰ عدد برسد. به دلیل چگالی بالای بار منفی، به شدت آب دوست است. این ترکیب حجم وسیعی را نسبت به وزن خود اشغال می‌کند و در غلظت‌های پایین به صورت ژل است و دارای انعطاف پذیری بالایی است. بررسی‌های آزمایشگاهی متعدد حاکی از این امر است که این ترکیب، غیرسمی و تجزیه‌پذیر است. این ترکیب در درمان آسیب‌های سامانه عصبی محیطی مورد استفاده قرار گرفته، نتایج نشان داده که باعث رشد آکسون‌ها و کاهش اتصال سلول‌های عصبی می‌شود. در بررسی دیگری از سلول‌های بنیادی جنین از اسید هیالورونیک استفاده شد و نتایج، بهبود روند حرکتی را نشان داد [۱۲]. در پژوهشی، از هیالورونیک اسید به همراه پلی‌کاپرولاکتون که در بخش بعدی به طور کامل تشریح خواهد شد به عنوان داربستی برای سلول‌های عصبی نوروبلاستوما استفاده شده است که ترکیب بهینه هیالورونیک اسید و پلی‌کاپرولاکتون خواص شیمیایی، مکانیکی و زیستی مناسب‌تری از پلی‌کاپرولاکتون از خود نشان داد (شکل ۴) [۱۶].

## ۵-۵ پلی‌بتا هیدرکسی بوترات (PHB)

پلی‌بتا هیدرکسی بوترات، پلی‌استری زیستی و گرمانرم است. وزن مولکولی بالا، سازگاری با محیط و سنتز آن توسط ریزاندام‌واره‌ها از ویژگی‌های این پلیمر است.

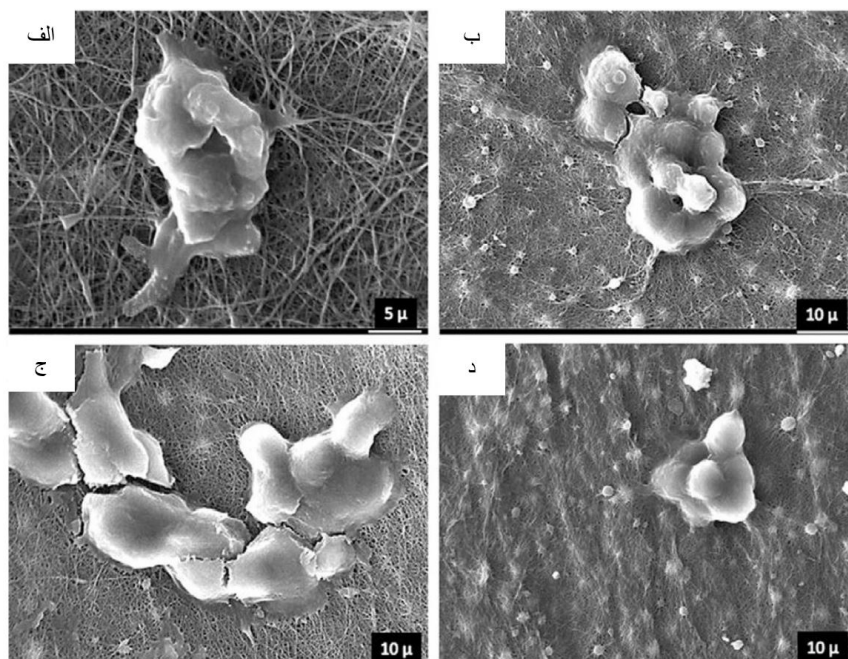
از پروتئین‌های اصلی ماتریس خارج سلولی بوده، از سه زنجیره پلی‌پپتیدی آلفا با یک یا چندین دنباله مارپیچ سه‌تایی تشکیل شده‌است. از پوست، زردپی، غضروف و استخوان حیوانات استخراج می‌شود. این ساختار، تجزیه پذیر بوده، ظرف یک هفته تا یک ماه در بدن تجزیه می‌شود. به علت خصوصیات عنوان شده در این پلی‌آمید، از آن به عنوان ماتریس در مهندسی بافت، ترمیم نواحی آسیب‌دیده و حمل‌کننده پروتئینی استفاده می‌شود. بررسی‌های انجام شده در ضایعات نخاعی نشان داد که این ترکیب در ناحیه آسیب به صورت پل عمل کرده، منجر به ساخت عروق خونی و به دنبال آن رشد آکسونی می‌شود. همچنین در مطالعه‌ای نیز از محیط سه‌بعدی کلاژنی، برای رشد سلول‌های بنیادی عصبی و سلول‌های پیش‌ساز عصبی استفاده شد و برای این منظور از فاکتور نروتروفیک مغز نیز استفاده شد. در این مطالعه رشد و مهاجرت سلول‌ها در این ماتریس طبیعی تأیید شد [۱۳].

## ۵-۲ فیبرونکتین

ترکیب گلیکوپروتئینی در ماتریس خارج سلولی است که در بسیاری از فرایندهای سلولی شامل ترمیم بافت، جنین‌شناسی، لخته شدن خون و اتصال و مهاجرت سلول‌ها نقش دارد. این ساختارها با ایجاد دیمرهای پروتئینی به ماتریس سلول اتصال پیدا می‌کنند. در بررسی‌های آزمایشگاهی از این ساختار گلیکوپروتئینی برای ترمیم آسیب‌های نخاعی و اعصاب محیطی استفاده کردند [۱۴]. در پژوهشی، کانال عصبی متخلخلی از ابریشم و نانولوله کربنی تک‌جداره به روش خشک‌سازی انجمادی ساخته شد که خواص فیزیکی و شیمیایی یکنواخت و خواص الکتریکی مناسب از خود نشان داد. به منظور افزایش چسبندگی سلولی و زیست‌فعالی ساختار اولیه، از نانوالیاف حاوی فیبرونکتین در این کانال هدایت عصبی استفاده شد. در نتیجه، کانال‌های حاوی فیبرونکتین در مقایسه با ساختار اولیه، موجب بهبود میلین‌سازی آکسون و چسبندگی سلولی شدند [۱۵].

## ۵-۳ آلژینات

پلی‌ساکارید خطی است که از جلبک دریایی استخراج می‌شود. به طور معمول به صورت نمک سدیم مورد



شکل ۴ چسبندگی سلول‌های نوروبلاستوما به داربست نانولیفی PCL/HA (الف) ۹۵:۵ PCL/HA (ب) ۹۰:۱۰ PCL/HA (ج) ۸۵:۱۵ PCL/HA و (د) ۸۰:۲۰ PCL/HA [۱۶]

بدون سمیت تجزیه شده، باعث رگ‌زایی در ناحیه آسیب می‌شود [۱۸]. در پژوهشی نیز نشان داده شد که داربست نانوکامپوزیت هم‌راستای پلی‌هیدروکسی بوتیرات/کیتوسان، خواص بسیار مناسبی از جمله آب‌دوستی، ریزساختار و خواص مکانیکی بهینه در زمینه مهندسی بافت عصب را فراهم می‌کند [۱۹].

### ۶ پلیمرهای مصنوعی

پلیمرهای مصنوعی که برای کاربردهای عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرند، می‌توانند زیست‌تخریب‌پذیر یا غیرقابل تجزیه باشند. پلی‌استرهای اسیدلاکتیک و گلیکولیک و کوپلیمر آن‌ها، زیست‌تخریب‌پذیر هستند در حالی که مواد زیستی حاوی متاکریلات اغلب غیرقابل تجزیه زیستی هستند. استفاده از پلیمرهای مصنوعی یا غیرطبیعی در مهندسی بافت عصب به دلیل قدرت مکانیکی و انعطاف‌پذیری آن‌ها همراه با سهولت اصلاح و قابلیت انطباق رایج است، چراکه خواص ساختاری آن‌ها می‌تواند از طریق روش‌های مختلف، از جمله ترکیب و کوپلیمر سازی، اصلاح شود [۱۱]. در جدول ۲ پلیمرهای مصنوعی اصلی در مهندسی بافت عصب خلاصه شده‌است.

از این ترکیب، برای ترمیم اعصاب محیطی به‌عنوان داربست یا ماتریس استفاده شده‌است. در مطالعات انجام شده از سلول‌های شوان نشان داده شده که در بستری از PHB قرار داده شده بود، برای ترمیم پارگی عصب سیاتیک استفاده شد که نتیجه آن بهبود علائم حرکتی بود. در بررسی دیگر از ترکیب هیدروژل، فیبرونکتین و PHB همراه با سلول‌های شوان برای ترمیم آسیب نخاع استفاده شد [۱۷].

### ۵-۶ کیتوسان

کیتوسان پلیمری زیستی است که در اثر فرایند استیل‌زدایی کیتین به دست می‌آید و هرچه درجه استیل‌زدایی بالاتر باشد تخریب‌پذیری آن افزایش می‌یابد. درجه استیل‌زدایی روی چگالی شارژ محلول‌های کیتوسان در ماتریس‌های کشت سه‌بعدی اثر می‌گذارد. اختلافی کم‌تر از ۱۰٪ در استیل‌زدایی، تأثیر به‌سزایی بر چسبندگی و رشد سلول‌ها در ماتریس‌های ساخته شده دارد. کیتوسان سازگار با محیط، غیرسمی و تجزیه‌پذیر است و بدون بروز پاسخ‌های التهابی می‌تواند بستر مناسبی برای سلول ایجاد کند. این ساختار در سامانه‌های کشت سه‌بعدی



جدول ۲ انواع پلیمرهای مصنوعی مورد استفاده در مهندسی بافت عصب و کاربردهایشان [۹]

کاربرد داربست های مصنوعی در مهندسی بافت عصب	پلیمر شناخته شده
به عنوان ساختارهای لوله‌ای شکل برای برقراری ارتباط بین نواحی آسیب‌دیده-ترمیم مسیرهای اعصاب محیطی(در ترکیب با مواد زیستی طبیعی مانند کلاژن و فیبرونکتین)	PLA
انتقال سلول‌های بنیادی عصبی به ناحیه آسیب‌دیده-باعث بقا، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی می‌شود.	PLGA
انتقال فاکتور رشد عصبی و بهبود ترمیم آکسونی-مورد استفاده در اختلالات TBI و قطع نخاع به صورت مسیر هدایتی.	PCL
حفاظت عصبی-کاهش مرگ سلولی-افزایش رشد سلول‌های عصبی-ترمیم آکسونی	PEG

### ۶-۱ پلی لاکتیک اسید (PLA)

پلی لاکتیک اسید با روش‌های شیمیایی و فرایندهای زیستی از منابع تجدیدپذیری همچون نشاسته و شکر تولید می‌شود. این پلیمر، تجزیه شده و به وسیله ریزاندام‌اره‌ها به آب و دی‌اکسیدکربن تبدیل می‌شود. پلی لاکتیک اسید، پلی استری زیست تخریب پذیر با مقاومت حرارتی بالا است [۱۲].

### ۶-۲ کوپلیمر (لاکتیک-کو-گلیکولیک) اسید (PLGA)

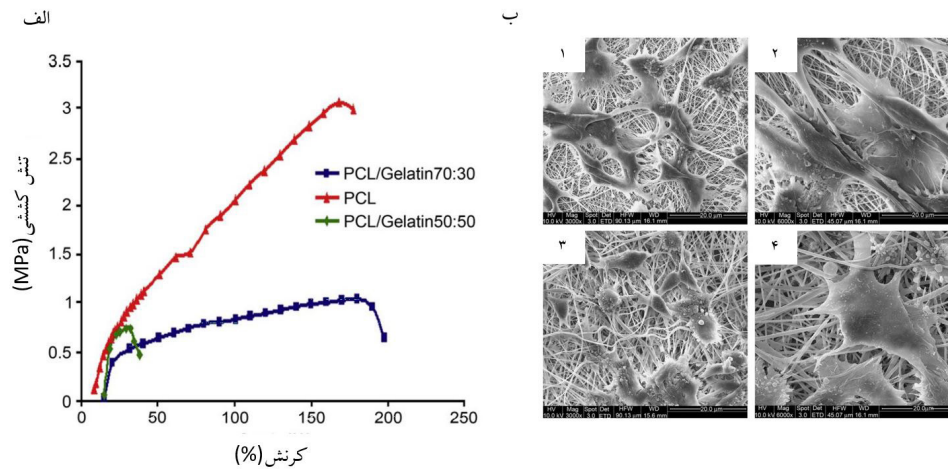
کوپلیمر پلی (لاکتیک-کو-گلیکولیک) اسید از خانواده پلی استرهای خطی و پلیمرهای زیستی سنتزی هستند که به علت خاصیت زیست تخریب پذیری، قابل کنترل و تأیید در موسسه غذا و داروی آمریکا در ساخت داربست‌های موقت مهندسی بافت مورد استفاده قرار می‌گیرند. این پلیمرها چه در حالت ترکیبی، چه به تنهایی دارای خاصیت غضروف سازی هستند و از این رو در ساخت داربست‌های مهندسی بافت غضروف به کار می‌روند. در مطالعه‌ای از این ترکیب پلیمری که به روش الکتروریسی تهیه شده بود به عنوان محیط القایی برای تمایز سلول‌های بنیادی مشتق از آندومتر انسانی به سلول‌های شبه عصبی حرکتی استفاده شد. بررسی‌ها نشان داد که این داربست نانوالیافی، محیط مناسبی برای رشد و بقای سلول‌های شبه عصبی حرکتی است؛ به همین دلیل می‌توان از این ترکیب برای پیوندهای سلول‌های عصبی همراه با سلول درمانی استفاده کرد [۲۰، ۱۲].

### ۶-۳ پلی کاپرولاکتون (PCL)

پلی کاپرولاکتون نسبت به PLA، PLGA و PGA سرعت تخریب پذیری آهسته تری دارد. از این رو از این داربست پلیمری برای کاشت‌تنی‌های طولانی‌مدت و رهایش کنترل شده طولانی‌مدت استفاده می‌شود. این ترکیب نیز دارای خاصیت غضروف سازی بوده، در مهندسی بافت کاربرد دارد. این ترکیب به علت سرعت تخریب پذیری پایین، معمولاً در ترکیب با سایر پلیمرها همچون PLGA مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱۲، ۲۱]. در پژوهشی توسط قاسمی مبارکه و همکاران داربست نانولیفی PCL / ژلاتین با وزن ۵۰:۵۰ و ۳۰:۷۰ ساخته شد. نتایج گزارش شده در این مطالعه نشان داد که خواص داربست‌های نانولیفی، شدیداً تحت تأثیر غلظت ژلاتین در کامپوزیت زیستی است. داربست PCL / ژلاتین ۳۰:۷۰ خواص مکانیکی و زیست تخریب پذیری بهتری نسبت به داربست PCL / ژلاتین ۵۰:۵۰ را فراهم ساخت و در نتیجه به منظور مطالعه کشت سلولی انتخاب شد. مشخص شد PCL / ژلاتین ۳۰:۷۰، تکثیر و تمایز عصبی را در مقایسه با داربست‌های نانولیف PCL افزایش داد. با وجودی که داربست‌های نانولیف با جهت‌گیری تصادفی در مهندسی بافت مفید هستند، نتایج نشان داد که نانو الیاف هم‌راستا به شدت سلول‌های عصبی را پشتیبانی و روند رشد سلول‌های عصبی را بهبود می‌بخشد (شکل ۵) [۲۲].

### ۶-۴ پلی اتیلن گلیکول (PEG)

پلی اتیلن گلیکول، پلیمری آب دوست با درصد پروتئین



شکل ۵ الف: منحنی تنش کرنش نانوالیاف PCL، PCL/GELATIN ۵۰:۵۰ و PCL/GELATIN ۷۰:۳۰. ب: ریزساختار سلول‌های نوروبلاستوما بر داربست: ۱ و ۲ PCL/GELATIN، ۳ و ۴ PCL شش روز پس از کشت [۲۲]

هدایت بالقوه می‌شوند. پلیمرهای هادی الکتریکی، به دلیل ویژگی‌های قابل تنظیم خود از جمله پایداری خوب، هدایت الکتریکی، توانایی کپسول شدن و رهایش مولکول در مهندسی بافت عصب مورد توجه قرار گرفته‌اند. علاوه بر این، می‌توان خواص الکتریکی، شیمیایی و فیزیکی آن‌ها را با توجه به کاربرد خاص آن‌ها تغییر داد. با این حال، مهم‌ترین ضعف آن‌ها عدم زیست تخریب پذیری و زیست سازگاری پایین آن‌ها در محیط درون تنی است. این ویژگی‌ها می‌تواند موجب تورم مزمن و واکنش‌های ایمنی و در نهایت نیازمند جراحی و درمان‌های دیگر شود. به منظور بهبود این مسائل، پلیمرهای هادی در ترکیب با پلیمرهای مصنوعی استفاده می‌شوند. از پلیمرهای هادی مورد استفاده در مهندسی بافت عصب می‌توان به پلی پیرول، پلی آنیلین و پلی (۳-اتیلن دی اکسی تیوفن) اشاره کرد [۱۱].

## ۷-۱ پلی پیرول (PPy)

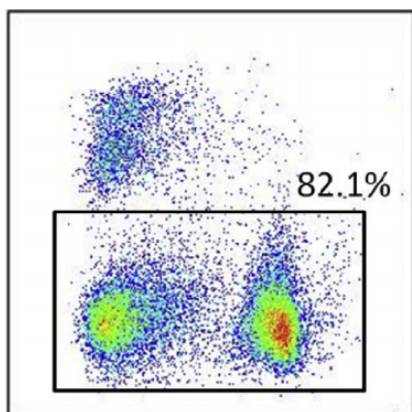
یکی از پلیمرهای هادی رایج در مهندسی بافت، پلی پیرول است. پلی پیرول به طور عمده در ترکیب با پلیمرهای سنتزی زیست تخریب پذیر از جمله PLGA، PLA و PCL استفاده می‌شود. در پژوهشی که توسط لی و همکارانش انجام شده است، داربست نانوالیاف PPy-PLGA مزایای عمومی نانوالیاف معمولی مانند نسبت سطح به حجم بالا،

پایین و توانایی اندک برای اتصال به سلول است. این ترکیب دارای خاصیت حفاظت عصبی بوده، از آن برای کاهش اثر اکسیداتیو تنش‌های ناشی از آسیب سامانه عصبی مرکزی استفاده می‌شود. مطالعات انجام شده در نمونه‌های دچار آسیب نخاعی نشان داده که استفاده از PEG موجب کاهش اندازه حفره در ناحیه آسیب دیده و بهبود علائم حرکتی می‌شود [۱۲، ۲۳].

## ۷ پلیمرهای هادی

سامانه عصبی با ایجاد شبکه پیچیده‌ای از علائم الکتریکی، ارتباط نورون با انواع دیگر سلول‌ها را ایجاد می‌کند. در حالت ایده‌آل، داربست عصبی به منظور افزایش تکثیر و مهاجرت سلول‌ها، دارای خواص الکتریکی است. بنابراین، پلیمرهای هادی می‌توانند به صورت ایده‌آل بافت عصب را شبیه‌سازی کنند و موجب بهبود و تسهیل بازسازی عصب شوند. پلیمرهای هادی در ساختار، دارای الکترون‌هایی هستند که به راحتی می‌توانند آزاد شوند. به منظور استفاده هدفمند از خواص الکتریکی مواد هادی، آن‌ها باید فرایندی به نام دوپینگ انجام دهند. این فرایند برای پلیمرهای هادی معمولاً شامل اضافه کردن واکنش دهنده‌های شیمیایی به منظور اکسایش یا کاهش سامانه است. در طی این واکنش الکترون‌ها وارد چرخه اوربیتالی هادی در سامانه





شکل ۷ تصویر فلوسایتومتری از سلول‌های بنیادی تمایز یافته [۲۵]

### ۷-۳ پلی (۳ و ۴- اتیلن دی اکسی تیوفن) (PEDOT)

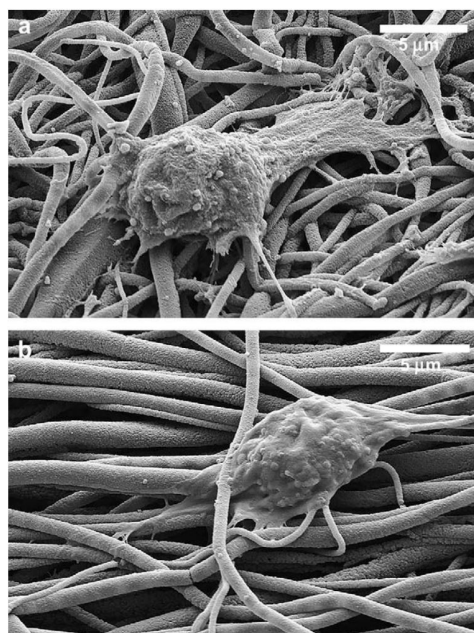
PEDOT پلیمر الکترومغناطیسی جالبی است که با شفافیت نوری در حالت هدایت و ثبات بالا شناخته می‌شود. این پلیمر کاربردهای فراوانی در مهندسی بافت عصبی پیدا کرده است، به ویژه به عنوان ماده‌ای برای میکروالکترودها با هدف تحریک الکتریکی عصب [۱۲]. استفاده از این پلیمر هادی برای تمایز سلول بنیادی عصبی به تازگی گسترش یافته‌است که در پژوهشی، استفاده از آن رشد بیشتر نوریت‌ها و نورون‌های بلندتری را نشان می‌دهد [۲۶].

### ۸ نتیجه‌گیری

در این پژوهش پلیمرهای متفاوت مورد استفاده در مهندسی بافت عصب معرفی شد. به طور کلی در ترمیم بافت عصبی، کشت مناسب سلول داربست‌های ایده‌آل در محیط برون‌تنی و سپس استفاده از آن در بخش آسیب‌دیده بسیار مورد توجه است.

طبق تحقیقات انجام گرفته، داربست ایده‌آل برای مهندسی بافت عصب می‌تواند ترکیبی از انواع پلیمرها باشد که علاوه بر آن که محیط طبیعی عصب را برای سلول‌ها شبیه‌سازی کند، دارای خواص مناسب دیگری مانند خواص مکانیکی و الکتریکی نیز باشد. داربست‌های بر پایه پلی‌کاپرولاکتون و پلی‌پیرول بسیار در این بخش مورد توجه هستند.

با وجود تلاش‌های بسیار زیاد محققان در این راستا همواره ترمیم بافت عصب که سالانه بیماران بسیار زیادی را درگیر می‌کند، به صورت چالش باقی مانده‌است.



شکل ۶ تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سلول عصبی PC12 کشت شده بر (a) PPY با جهت‌گیری تصادفی. (b) هم‌راستا بعد از دو روز [۲۴]

منافذ متصل و توپوگرافی نانولیفی را هم‌زمان با فعالیت الکتریکی دارا بودند که موجب افزایش رشد نوریت‌ها شده‌است. همچنین تصویر میکروسکوپ الکترونی روبشی از سلول‌های عصبی PC12 کشت شده بر این داربست، چسبندگی این سلول‌ها را بر چند لیف نشان می‌دهد (شکل ۶) [۲۴].

### ۷-۲ پلی آنیلین (PANi)

پلی آنیلین یکی دیگر از پلیمرهای رسانا و مفید است که خواص جذاب بسیاری از جمله هدایت بالا، سنتز آسان، هزینه کم و دسترسی آسان دارد. همانند PPY، مسئله‌ای مهم برای استفاده از PANi در مهندسی بافت عصبی، زیست‌سازگاری بیوپتیمیایی آن است. بنابراین، PANi غالباً در ترکیب با پلیمرهای تجزیه‌پذیر برای کاهش التهاب یا واکنش‌های ایمنی بدن استفاده می‌شود [۱۲]. در پژوهشی، PANi به شکل هیدروژلی برای مهندسی بافت عصب طراحی شده، به عنوان بستری برای بازسازی عصب و تمایز سلول بنیادی عصبی به همراه تحریک الکتریکی استفاده شده‌است. تصویر فلوسایتومتری حدود ۸۲ درصد از سلول‌های تمایز یافته را نشان می‌دهد (شکل ۷) [۲۵].

## مراجع

1. Wilkinson A.E., McCormick A.M., Leipzig N.D., Central Nervous System Tissue Engineering: Current Considerations and Strategies. *Synthesis Lectures on Tissue Engineering*, 3, 1-120, **2011**.
2. Gao Y., Wang Y.L., Kong D., Qu B., Su X.J., Li H., Pi H.Y., Nerve Autografts and Tissue-Engineered Materials for the Repair of Peripheral Nerve Injuries: a 5-year Bibliometric Analysis. *Neural Regeneration Research*, 10, 1003, **2015**.
3. Schmidt C.E., Leach J.B., Neural Tissue Engineering: Strategies for Repair and Regeneration. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 5, 293-347, **2003**.
4. Strauch B., Rodriguez D.M., Diaz J., Yu H.L., Kaplan G., Weinstein D.E., Autologous Schwann Cells Drive Regeneration Through a 6-cm Autogenous Venous Nerve Conduit. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 17, 589-598, **2001**.
5. McDonald J.W., Research Consortium of the Christopher Reeve Paralysis Foundation, *Repairing the Damaged Spinal Cord. Scientific American*, 281, 64-73, **1999**.
6. Langer R., Vacanti J.P., Tissue Engineering, Science, USA, **1993**.
7. Grice L., Functional Ultrastructure an Atlas of Tissue Biology and Pathology, *Australian Journal of Medical Science*, 27, 49, **2006**.
8. Gu X., Ding F., Yang Y., Liu, J., Construction of Tissue Engineered Nerve Grafts and Their Application in Peripheral Nerve Regeneration. *Progress in Neurobiology*, 93, 204-230, **2011**.
9. Sensharma P., Madhumathi G., Jayant R.D., Jaiswal A.K., Biomaterials and Cells for Neural Tissue Engineering: Current Choices. *Materials Science and Engineering: C*, 77, 1302-1315, **2017**.
10. Ai J., Kiasat-Dolatabadi A., Ebrahimi-Barough S., Ai A., Lotfibakhshaiesh N., Norouzi-Javidan A., Saberi H., Arjmand B., Aghayan H.R., Polymeric Scaffolds in Neural Tissue Engineering: A Review. *Archives of Neuroscience*, 1, 15-20, **2014**.
11. Boni R., Ali A., Shavandi A., Clarkson A.N., Current and Novel Polymeric Biomaterials for Neural Tissue Engineering. *Journal of Biomedical Science*, 25, 90, **2018**.
12. Asti A., Gioglio L., Natural and Synthetic Biodegradable Polymers: Different Scaffolds for Cell Expansion and Tissue Formation. *The International Journal of Artificial Organs*, 37, 187-205, **2014**.
13. Zhang Z., Li G., Shi B.I., Physicochemical Properties of Collagen, Gelatin and Collagen Hydrolysate Derived from Bovine Limed Split Wastes. *Journal-Society of Leather Technologists and Chemists*, 90, 23, **2006**.
14. Snigdha S., Sabu T., Radhakrishnan E., Polymer Based Tissue Engineering Strategies for Neural Regeneration. *Advances in Tissue Engineering & Regenerative Medicine: Open Access*, 2, 1-6, **2017**.
15. Mottaghtalab F., Farokhi M., Zaminy A., Kokabi M., Soleimani M., Mirahmadi F., Shokrgozar M.A., Sadeghizadeh, M., A Biosynthetic Nerve Guide Conduit Based on Silk/SWNT/Fibronectin Nanocomposite for Peripheral Nerve Regeneration. *PLoS One*, 8, e74417, **2013**.
16. Entekhabi E., Nazarpak M.H., Moztarzadeh F., Sadeghi A., Design and Manufacture of Neural Tissue Engineering Scaffolds Using Hyaluronic Acid and Polycaprolactone Nanofibers with Controlled Porosity. *Materials Science and Engineering: C*, 69, 380-387, **2016**.
17. Mohanna P.N., Young R.C., Wiberg M., Terenghi, G., A Composite Poly-Hydroxybutyrate-Glial Growth Factor Conduit for Long Nerve Gap Repairs. *Journal of Anatomy*, 203, 553-565, **2003**.
18. Croisier F., Jérôme C., Chitosan-Based Biomaterials for Tissue Engineering. *European Polymer Journal*, 49, 780-792, **2013**.
19. Karimi A., Karbasi S., Razavi S., Zargar E.N., Poly (Hydroxybutyrate)/Chitosan Aligned Electrospun Scaffold as a Novel Substrate for Nerve Tissue Engineering. *Advanced Biomedical Research*, 7, **2018**.
20. Ebrahimi-Barough S., Javidan A.N., Saberi H., Joghataei M.T., Rahbarghazi R., Mirzaei E., Faghihi F., Shirian S., Ai A., Ai J., Evaluation of Motor Neuron-Like Cell Differentiation of hEnSCs on Biodegradable PLGA Nanofiber Scaffolds. *Molecular Neurobiology*, 52, 1704-1713, **2015**.
21. Vroman I., Tighzert L., Biodegradable Polymers. *Materials*, 2, 307-344, **2009**.
22. Ghasemi-Mobarakeh L., Prabhakaran M.P., Morshed M., Nasr-Esfahani M.H., Ramakrishna S., Electrospun Poly ( $\epsilon$ -Caprolactone)/Gelatin Nanofibrous Scaffolds for Nerve Tissue Engineering. *Biomaterials*, 29, 4532-4539, **2008**.
23. Naveena N., Venugopal J., Rajeswari R., Sundarajan S., Sridhar R., Shayanti M., Narayanan S., Ramakrishna S., Biomimetic Composites and Stem Cells Interaction for Bone and Cartilage Tissue Regeneration. *Journal of Materials Chemistry*, 22, 5239-5253, **2012**.

24. Lee J.Y., Bashur, C.A. Goldstein, A.S., Schmidt C.E., Polypyrrole-Coated Electrospun PLGA Nanofibers for Neural Tissue Applications. *Biomaterials*, 30, 4325-4335, **2009**.
25. Xu B., Bai T., Sinclair A., Wang W., Wu Q., Gao F., Jia H., Jiang S., Liu, W., Directed Neural Stem Cell Differentiation on Polyaniline-Coated High Strength Hydrogels. *Materials Today Chemistry*, 1, 15-22, **2016**.
26. Pires F., Ferreira, Q. Rodrigues C.A., Morgado, J., Ferreira, F.C., Neural Stem Cell Differentiation by Electrical Stimulation Using a Cross-Linked PEDOT Substrate: Expanding the Use of Biocompatible Conjugated Conductive Polymers for Neural Tissue Engineering. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1850, 1158-1168, **2015**.

