

بایسته‌های علمی در مهندسی بافت عصب

فیزیولوژی و بافت‌شناسی بافت عصبی

سیستم عصبی انسان که از آن می‌توان به‌عنوان پیچیده‌ترین سیستم در بدن یاد کرد از شبکه‌ای از میلیون‌ها سلول عصبی (نورون) تشکیل شده است که توسط تعداد بسیار بیشتری سلول پشتیبانی با نام سلول‌های گلیال حمایت می‌شوند. هر نورون دارای چندصد رابطه با دیگر نورون‌ها است که منجر به تشکیل سیستمی بسیار پیچیده برای پردازش اطلاعات و تولید پاسخ‌ها می‌شود. سیستم عصبی دارای دو بخش کلی است:

سیستم عصبی مرکزی شامل مغز و نخاع

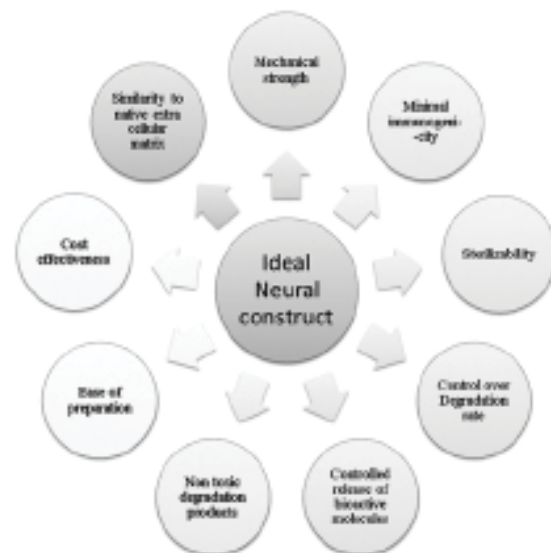
سیستم عصبی محیطی، شامل اعصاب جمجمه‌ای، نخانی و محیطی که پیام‌ها را از/ به سیستم عصبی مرکزی هدایت می‌کنند و گنگلیا که گروه‌های کوچکی از سلول‌های عصبی خارج از قسمت مرکزی هستند. نورون‌ها با تغییر در گرادیان غلظت یونی که دو سوی غشاء آن‌ها قرار دارد به تغییرات محیطی (تحریک) واکنش نشان می‌دهند. چنین گرادیان غلظتی در تمام سلول‌ها وجود دارد و به آن پتانسیل الکتریکی نیز گفته می‌شود. سلول‌هایی که می‌توانند در پاسخ به محرک این پتانسیل را تغییر دهند (همچون نورون‌ها، سلول‌های ماهیچه‌ای و برخی سلول‌های ترشحی) تحریک‌پذیر نامیده می‌شوند. نورون‌ها بی‌درنگ با معکوس کردن گرادیان یونی (دیپلاریزاسیون غشاء) به محرک پاسخ می‌دهند که معمولاً بر روی کل غشاء پلاسمایی نورون منتشر می‌شود. این انتشار که پتانسیل عمل، موج دیپلاریزاسیون، یا برانگیزش عصبی، نامیده می‌شود می‌تواند مسافت‌های طولانی را در راستای زوائد طی کرده و چنین پیام‌هایی را به دیگر نورون‌ها، ماهیچه‌ها و غدد انتقال دهد.

نورون

واحد عملکردی در هر دو سیستم عصبی مرکزی و محیطی نورون یا سلول عصبی است. بیش از ۱۵ میلیارد نورون در سیستم عصبی انسان موجود است که بیشترین تنوع در اندازه و شکل را در بین تمامی گروه‌های سلولی در بدن دارند. باین‌وجود آن‌ها را می‌توان به گونه زیر تقسیم‌بندی کرد:

نورون‌های حسی برانگیختگی‌ها را به سمت سیستم عصبی مرکزی هدایت می‌کنند. زائده‌های این نورون‌ها در فیبرهای آوران سوماتیک

دستگاه عصبی، چالشی را در حیطه مهندسی بافت ارائه می‌کند زیرا بخشی از معماری و شیمی دستگاه عصبی به‌تازگی کشف شده است. آمیخته‌ای از پیشرفت در زیست‌شناسی عصبی، فنون انتقال ژن و بیومواد در سطح مولکولی، مهندسی بافت سیستم عصبی را ایجاد کرده است. مهندسی بافت دستگاه عصبی یعنی علم طراحی، ساخت و تشخیص سیستم‌هایی که در آن‌ها سلول‌های عصبی به شیوه‌ای کنترل‌شده فعالیت‌های مناسب برای تشخیص، التیام و درمان سیستم عصبی را انجام می‌دهند. سازمان‌دهی سلولی شامل کنترل تعاملات و واکنش‌های بین سلولی میان سلول‌ها و محیط اطراف آن‌ها است. عملکرد و ترمیم سلول‌های عصبی وابسته به برنامه‌ریزی ذاتی ژنتیکی و محیط خارج سلولی آن‌ها است. پیشرفت‌های اخیر در زمینه زیست‌شناسی مولکولی و تکنیک‌های انتقال ژن، طراحی سلول‌های زیست فعال را ممکن می‌سازد. بدین منظور از کپسوله کردن این سلول‌ها در یک لایه نازک پلیمری با ویژگی‌های فیزیکی شیمیایی، وزنی و ترکیب شیمیایی شناخته شده استفاده می‌شود تا به کنترل واکنش‌های میزبان و بافت پیوندشده کمک کند. کنترل محیط خارج سلولی می‌تواند روشی برای کنترل و تحریک سلول‌ها یا بافت باشد.

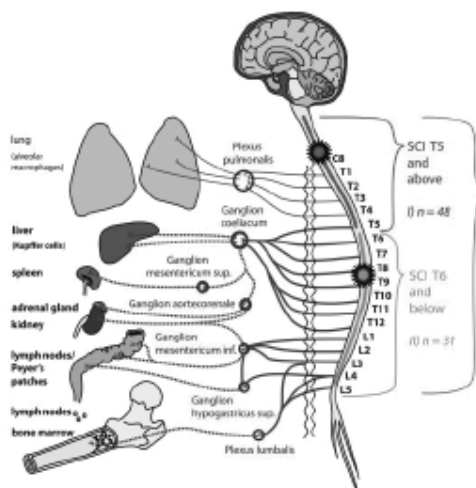


شکل ۱. خصوصیات یک سازه‌ی عصبی ایده آل

که اغلب ارسال پتانسیل عمل به آن نورون‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

توسعه جنینی بافت عصبی

در هفته سوم شکل‌گیری جنین، سیستم عصبی از بیرونی‌ترین لایه از سه لایه جنینی، اکتودرم، توسعه می‌یابد. با دریافت پیام از ساختار Axial زیرین، ناتوکورد، اکتودرم در قسمت میانی-خلفی جنین شروع به ضخیم شدن می‌کند تا صفحه عصبی اپیتلیال را تشکیل دهد. قسمت‌های بیرونی این صفحه به بالا حرکت کرده، سپس در جهت مدیال به سمت یکدیگر رشد کرده و خم می‌شوند و طی چند روز به هم جوش خورده و لوله عصبی را تشکیل می‌دهند. سلول‌های این لوله منشأ تمام سیستم عصبی مرکزی، شامل نورون‌ها و اکثر سلول‌های گلیال است. همچنان که این برجستگی‌ها جوش خورده و لوله عصبی از سطح اکتودرمی -که اکنون لایه فوقانی است و اپیدرم را تشکیل خواهد داد- جدا می‌شود، حلال عصبی از اپیتلیوم عصبی جدا شده و مزانشیمی می‌شود. سلول‌های حلال عصبی مهاجرت کرده و به سلول‌های عصبی محیطی و برخی دیگر از گونه‌های سلولی غیرعصبی متمایز می‌شوند. اهمیت این نکته زمانی روشن‌تر می‌شود که به نتایج به‌دست آمده در زمینه فراتمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های عصبی توجه کنیم.

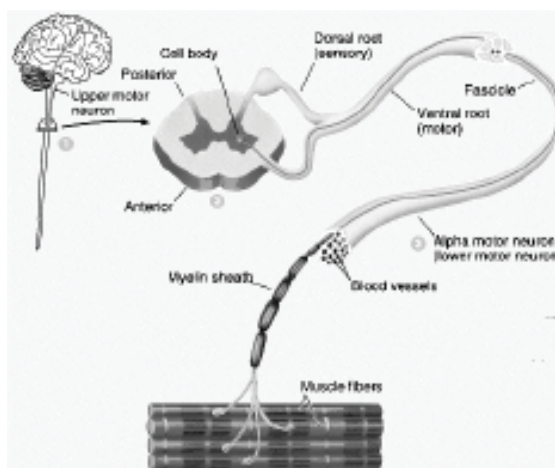


شکل ۳. عصب‌سانی از بخش‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی به اندام‌ها

شرایط موردنیاز برای عملکرد بافت عصبی و ترمیم آن

نورون‌ها از نظر متابولیسم بسیار فعال هستند و برای ادامه حیات و انجام درست عملکرد خود نیاز به میکرو محیطی بسیار کنترل شده دارند. این میکرو محیط توسط انواع گوناگونی از سلول‌های پشتیبان مخصوص بافت عصبی (نوروگلیال‌ها) تنظیم و کنترل می‌شود. در سیستم عصبی مرکزی تعداد این سلول‌ها تا ده برابر بیشتر از نورون‌ها است و شرایط محیطی اطراف نورون‌ها اعم از pH محیطی، ورود و خروج مواد غذایی و دیگر عوامل از رگ‌ها، پشتیبانی از آکسون، هسته و اتصالات سلولی همگی به‌طور دقیقی کنترل می‌شود.

و احشائی وجود دارند. فیبرهای سوماتیک آوران . احساس درد، دما، تماس و فشار را از سطح بدن جمع‌آوری می‌کنند. به‌علاوه این فیبرها درد و حس‌های عمقی غیرارادی را از ارگان‌های داخل بدن (همچون ماهیچه‌ها، تاندون‌ها و مفاصل) دریافت می‌کنند تا اطلاعات لازم مربوط به جهت‌گیری بدن و دست‌وپا را برای مغز فراهم کنند. فیبرهای احشائی آوران صفر نیز پیام‌های درد و دیگر احساسات را از اندام‌های داخلی، غشاهای مخاطی، غدد و عروق دریافت می‌کنند . نورون‌های حرکتی پیام‌های عصبی را از سیستم عصبی مرکزی به سلول‌های هدف مخابره می‌کنند. زوائد این نورون‌ها در فیبرهای وایران سوماتیک و احشائی موجود است. فیبرهای وایران سوماتیک ۱۵ پیام ارادی را به ماهیچه‌های اسکلتی مخابره می‌کنند. نورون‌های وایران احشائی پیام‌های غیرارادی را به ماهیچه‌های صاف، سلول‌های هدایت‌کننده قلبی (فیبرهای پورکینز) و غدد ارسال می‌کنند. نورون‌های میانی، شبکه‌ای ارتباط‌دهنده و یکپارچه‌ساز بین نورون‌های حسی و حرکتی به وجود می‌آورند. تخمین زده شده است که ۹۹.۹ درصد تمامی نورون‌ها به این شبکه یکپارچه‌ساز تعلق دارند.



شکل ۲. اجزا و نحوه‌ی ارتباط بخشی از نخاع با سیستم اعصاب محیطی

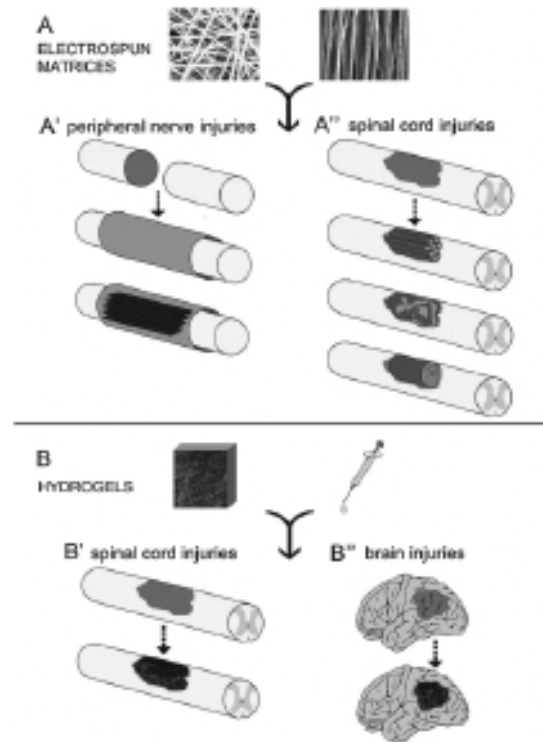
اجزا نورون

برخی اجزا نورونی نام‌های خاص خود را دارند همچون "نورولما" که به غشاء سلولی نورون‌ها گفته می‌شود. اغلب نورون‌ها از سه جز اصلی تشکیل شده‌اند: جسم سلولی که هسته و اکثر اندامک‌های سلول در آن قرار دارد و همچون مرکز سنتز و تغذیه برای تمام نورون فعالیت می‌کند.

دندریت‌ها که زوائد متعدد امتداد یافته از جسم سلولی هستند و برای دریافت تحریک از نورون‌های دیگر در محل‌های خاصی به نام سیناپس تخصصی شده‌اند. آکسون یک زائده بلند تک است که به سیناپس‌ها ختم می‌شود و تخصص آن تولید و هدایت پیام عصبی به دیگر سلول‌ها (سلول‌های عصبی، ماهیچه‌ای و ترشحی) است. آکسون‌ها ممکن است از دیگر نورون‌ها نیز اطلاعاتی کسب کنند، اطلاعاتی

پاسخ نوروها به آسیب

آسیب عصبی باعث وقوع سلسله‌ای از رخدادها می‌شود که تخریب آکسونی و ترمیم نورونی نام‌گذاری شده‌اند. نورون‌ها، سلول‌های شوان، الیگودندروسیت‌ها، ماکروفاژها و میکروگلیاها همگی می‌توانند در این رخدادها شرکت کنند. برخلاف سیستم عصبی محیطی که در آن آکسون آسیب‌دیده می‌تواند ترمیم شود، آکسون‌های آسیب‌دیده در سیستم عصبی مرکزی معمولاً نمی‌توانند ترمیم شوند. این اختلاف قابل توجه احتمالاً به دلیل عدم توانایی الیگودندروسیت‌ها و میکروگلیاها در فاگوسیتوز ذرات میلی‌بین با سرعت مناسب و محدودیت مهاجرت ماکروفاژها به دلیل سد خونی مغزی است. از آنجاکه میلی‌بین حاوی مهارکننده‌های مختلف ترمیم آکسون است، حذف آن برای پروسه ترمیم اساسی است. از طرفی آستروسیت‌ها نیز در محل آسیب تکثیر می‌یابند که این تکثیر می‌تواند در ترمیم موفقیت‌آمیز آکسون‌ها در ساختارهای همچون مسیرهای نخائی اختلال ایجاد کند.



شکل ۴. نمونه‌ای از کاربردهای داربست‌های الکتروپسپنی شده (A) و هیدروژل (B) در ترمیم بافت عصبی نخاع

جابجینی سلولی سیستم عصبی مرکزی (سلول‌های بنیادی عصبی)

سلول‌های بنیادی عصبی در سیستم عصبی بالغ حاضر هستند و بخشی از آن‌ها در کنار سلول‌های اپاندیم یافت می‌شوند که می‌توانند نورون‌ها، آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌ها را به دست دهند. سلول‌های کاملاً تمایز یافته و به هم پیوسته نمی‌توانند به صورت

موقت ارتباط خود را قطع کنند تا تکثیر شده و سلول‌های از دست‌رفته را جایگزین کنند. توانایی سلول‌های بنیادی عصبی برای ترمیم بافت و بهبود عملکردی در سیستم عصبی مرکزی موضوع تحقیقات بسیاری است.

ترمیم اعصاب محیطی

در اعصاب محیطی که پیچیدگی‌های بافت‌شناسی بسیار کمتری وجود دارد، آکسون آسیب‌دیده در صورتی که جسم سلولی دست‌نخورده باشد شانس بسیار بیشتری برای ترمیم و بازگشت عملکرد دارد. پس از آسیب قسمت دور آکسون که از منبع پروتئینی و ارگانل‌های خود جدا شده است تخریب می‌شود، سلول‌های شوان مجاور باز‌تمایز می‌یابند، غشاء میلی‌بین را پاره کرده و در لایه‌های بافت همبند اطراف تکثیر می‌شوند. در ادامه هسته در جسم سلولی جابه‌جا می‌شود و قسمت ابتدایی آکسون نزدیک به زخم پس از کمی تخریب شروع به رشد می‌کند. سلول‌های شوان ردیف می‌شوند تا برای آکسون در حال ترمیم مسیری را به‌عنوان راهنما تعیین کنند و فاکتورهای مورد نیاز برای رشد آکسون را ترشح کنند. در صورتی که آکسون بتواند مسیر مورد نظر را به‌درستی پیدا کند پس از تشکیل سیناپس عملکرد بازمی‌گردد.

نکات قابل توجه در بافت‌شناسی جهت مهندسی بافت عصب

فعالیت الکتریکی

بافت عصبی از نظر الکتریکی بسیار فعال است و در شرایط طبیعی سیگنال‌های الکتریکی زیادی را دریافت می‌کند از همین‌رو توجه به این موضوع برای مهندسی بافت عصب و کمک به بازسازی بافت عصبی می‌تواند بسیار مفید باشد.

سیستم عصبی محیطی در برابر سیستم عصبی مرکزی

همان‌طور که اشاره شد ترمیم در سیستم عصبی محیطی شرایط بسیار متفاوتی با ترمیم در سیستم عصبی مرکزی دارد. در بسیاری از آسیب‌های وارده به سیستم عصبی محیطی جسم سلول سالم باقی می‌ماند و قسمت آسیب‌دیده آکسون است که در صورتی که به‌درستی هدایت آکسون صورت گیرد، آکسون می‌تواند مجدداً رشد کرده و عملکرد بازگردانده شود. بنابراین مهندسی بافت در این قسمت تنها می‌تواند به هدایت آکسون خلاصه شود.

کنترل بسیار دقیق شرایط محیطی

سلول‌های عصبی از جمله رده‌های حساس سلولی هستند که برای ادامه حیات به میکرو محیط بسیار خاصی نیازمند هستند و تکثیر و تمایز آن‌ها نیز شرایط بسیاری خاصی دارد. از این رو تهیه محیط کشت مناسب، تعویض به‌موقع آن و استفاده از داربست مناسب اهمیت بسیار بیشتری در مهندسی این بافت دارد.

جهت‌گیری و ارتباط سلول‌ها

یکی از نکات قابل توجه هنگام طراحی داربست برای بافت عصبی نحوه جهت‌گیری طبیعی سلول‌ها است. به‌ویژه در سیستم عصبی محیطی و نخاع که هدف اصلی انتقال پیام است، ساختارهای کشیده و موازی بسیار یافت می‌شوند و این مسئله هنگام ساخت داربست می‌تواند بسیار مورد توجه قرار گیرد. در این زمینه به‌طور خاص می‌توان به تلاش‌ها برای الکترورسی نانو الیاف موازی اشاره کرد.

شرایط خاص سیستم عصبی مرکزی

سیستم عصبی مرکزی به دلیل فعالیت‌های حیاتی آن از شرایط خاصی برخوردار است. سد خونی مغزی و رده‌های سلولی خاص موجود در آن از جمله این شرایط هستند. علاوه بر این حضور ماکروفاژها و دیگر عوامل اشاره‌شده ترمیم در این بافت‌ها در شرایط بسیار خاصی صورت می‌گیرد. این شرایط خاص فعالیت‌های مهندسی بافت در این زمینه را با چالش‌های بسیاری مواجه کرده است و ارائه راهکارهای کاربردی نیازمند تحقیقات و زمان بیشتر است.

اصل استفاده در برابر از دست دادن

هنگام شکل‌گیری جنین تعداد نورون‌های بسیار زیادی در سیستم عصبی به وجود می‌آیند اما با رشد جنین نورون‌هایی که نتوانسته‌اند ارتباط مناسبی برقرار کنند دچار مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (آپوپتوز) شده و از بین می‌روند. این مسئله بیانگر این موضوع است که اصل "استفاده کن و یا از دست بده" در بافت عصبی همچون بسیاری دیگر از بافت‌های بدن وجود دارد و هنگام مهندسی این بافت باید مورد توجه قرار گیرد. برای مثال در این زمینه می‌توان نقش تحریک‌های الکتریکی در کاهش مقدار مرگ سلولی را مورد بررسی قرار داد.

اهمیت سلول‌های حمایتی نورون‌ها

به‌صورت طبیعی نورون‌ها در کنار سلول‌های حمایتی خود قرار دارند و این سلول‌ها علاوه بر فراهم کردن شرایط مناسب برای عملکرد نورون‌ها، با پیام‌رسانی‌هایی که به آن‌ها انجام می‌دهند در کنترل فعالیت‌های آنان نقش بسیار مهمی دارند. از همین رو مطالعه این سلول‌ها از اهمیت زیادی برخوردار است. و ضمناً فعالیت‌های هم‌کشتی آن‌ها با نورون‌ها نیز می‌تواند امیدبخش باشد.

در حال حاضر، مهندسی بافت در دستگاه عصبی شامل موارد زیر است:

- ۱- جایگزین کاربردی برای یک مؤلفه فعال عصبی از بین رفته
- ۲- بازسازی بافت عصبی تخریب‌شده
- ۳- ساخت بیوسنسورهای عصبی هوشمند مبتنی بر سلول و مدارهای عصبی ساده در شرایط درون تنی

رهایش یک مؤلفه عصبی فعال از دست رفته

در دستگاه عصبی

تاکنون فقدان عوامل فعال عصبی خاص در چند نوع اختلال عصبی مشاهده شده است. این عوامل ممکن است شامل انتقال‌دهنده‌های عصبی، عوامل تغذیه‌ای عصبی یا آنزیم‌ها باشند. به‌عنوان مثال، بخشی از مدار گانگلیا که نقش مهمی در کنترل حرکت ایفا می‌کند، شامل نرون‌های مخطط است که دوپامین را از جسم سیاه دریافت می‌کند. فقدان دوپامین به دنبال تخریب سلول‌های عصبی مولد دوپامین در جسم سیاه، مسئول بیماری پارکینسون است. نقش مهندسی بافت در این شرایط به دو بخش تقسیم می‌شود: (۱) رهایش فاکتور از بین رفته (در اینجا دوپامین) به محل هدف باید ارزیابی شود تا علائم بیماری پارکینسون مانند: لرزش غیرارادی، عدم تحرک و سفتی کاهش یابد (۲) دومین وظیفه شامل ترمیم، یا جایگزین کردن بافت تخریب‌شده است که در این حالت سلول‌های زاینده دوپامین از جسم سیاه با روش‌های مهندسی تحریک می‌شوند تا به سمت سلول‌های مخطط حرکت کنند و به‌وسیله ورودی‌های مولد دوپامین عصب‌رسانی به سلول‌های هدف مخطط انجام شود. تاکنون تلاش‌های زیادی صورت گرفته که از طریق پیوند بافت جنینی عصبی به‌طور کنترل‌شده یا با غلاف‌های عصبی از جنس پلیمر مصنوعی و ماتریس خارج سلولی به این اهداف برسند. البته هر دو راهکار ذکر شده کاملاً انحصاری نیستند و نیاز به بررسی دارند.

اولین رویکرد به سیستم‌های مهندسی منجر شد که به‌واسطه آن عوامل فعال عصبی ممکن است در بخش‌هایی که دارای کمبود این عوامل هستند رها شوند. شایان‌ذکر است که این رویکرد، تلاش برای رهایش فاکتورهای فعال عصبی به مناطق هدف، فقط جایگزین یک بخش از آناتومی سیستم عصبی و عوامل شیمیایی آن در مغز می‌شود. هدف آن بازسازی کامل حالت فیزیکی سیناپسی اولیه قبل از بیماری نیست. چندین موضوع در طراحی یک سیستم رهایشی برای عوامل فعال عصبی وجود دارد. الف) عوامل فعال باید به سلول‌های عصبی دسترسی داشته باشد؛ ب) تأثیر این عوامل باید موضعی باشد؛ ج) مقدار عوامل فعال باید در محیط ذخیره‌اش ثابت بماند و د) رهایش باید مستمر و کنترل‌شده باشد.

نتیجه‌گیری:

پیشرفت در روش‌های انتقال ژن و زیست‌شناسی سلولی و مولکولی ابزار توانمندی را در جایگزینی کاربردی بافت‌های مختلف دستگاه عصبی ارائه می‌کند. هر یک از این موارد را می‌توان با طراحی و انتخاب محیط مناسب سلولی، بهینه ساخت. مواد بنیادی که تمایز عصبی را در دو یا سه بعد حمایت می‌کنند، می‌توانند نقش مهمی را در استفاده از پیشرفت‌های زیست‌شناسی سلولی و مولکولی ایفا کنند. بنابراین، هدف این پژوهش ارتباط ماتریس‌های خارج سلولی با نشانه‌های مناسب فیزیکی، شیمیایی و زیستی است که می‌تواند در بهینه ساختن نقش سلول‌های پیوندیافته، القای ترمیم عصب، یا در ساخت بافت‌های

منابع

-Lu P, Blesch A, Tuszynski MH. 2001. Neurotrophism without neurotrophism: BDNF promotes survival but not growth of lesioned corticospinal neurons. *J. Comp. Neurol.* 436:456-70.

-Sanchez-Ramos JR. 2002. Neural cells derived from adult bone marrow and umbilical cord blood. *J. Neurosci. Res.* 69:880-93.

-Ying QL, Nichols J, Evans EP, Smith AG. 2002. Changing potency by spontaneous fusion. *Nature* 416:545-48.

-http://www.aftabir.com/articles/view/health_therapy/medical_science/c13c1229245788_nervous_system__p1.php/

عصبی در دو و سه بعد آن هم به شیوه‌ای کنترل شده، حائز اهمیت باشد. طراحی و ساخت کنترل شده هیدروژل‌های پلیمری و داربست‌های پلیمری در مقیاسی که مناسب سلول‌های منفرد باشد نیز مهم است. مولکول‌های زیستی نظیر لامينین، کولاجن، فیبرونکتین و تناسین می‌توانند مسیرهایی جذاب و مجاز برای رشد آکسون‌ها فراهم کنند. از طرف دیگر، نشان داده شده است که برخی از پروتئوگلیکان‌های سولفات شده، مانع یا دافع اعصاب هستند. کاربرد این مولکول‌ها به همراه درک واضح‌تر واکنش بین ماتریس و سلول به واسطه پروتئین، می‌تواند مسیر را برای مهندسی بافت عصبی، مولکول به مولکول، در سه بعد هموار سازد. بنابراین، امکان اتصال ماده ژنتیکی یک سلول و کنترل بیان ژنتیکی برای تنظیم محیط خارج سلولی آن، موجب می‌شود که مهندسی بافت دستگاه عصبی به یک تلاش رقابت‌انگیز مبدل شود.



Mj.Dent

ویژگی‌های دندان Mj.Dent

- ♦ مقاومت به سایش
- ♦ قابلیت پولیش پذیری
- ♦ عدم تغییر رنگ و جرم پذیری
- ♦ سائزها و رنگ‌های طبیعی
- ♦ باندینگ استاندارد با دنچر

دندان مصنوعی آکریلیک
خالق لبخند زیبای شماست ...



INTERNATIONAL TESTING
EN ISO 13485:2016



ISIRI



Mj.Dent
A2 Mj.Dent N3
A2 Mj.Dent N3
A2 Mj.Dent N3



Mj.Dent

دندان مصنوعی آکریلیک ۳ لایه، ۳ بخت
با استفاده از مرغوب‌ترین مواد اولیه
ساخته شده، وجود ۳ لایه در مراحل
پلیمریزاسیون موجب می‌شود که ساختار
دندان از لحاظ رنگ ظاهری به علت
انکسار نور طبیعی‌تر جلوه نماید.

mojabi.ir
d@Mojabi.ir
@Mj_Dent

آبیک، شهرک صنعتی کاسپین ۲
028-32884037-9
0910-6678269 - 0936-8782538