مجله تحقیقات ژنتیک پزشکی
سال : ۱۳۹۹ - شماره : ۱
مجله تحقیقات ژنتیک پزشکی
Medical Genetic Research
www.mgr.ir

مروری بر پروتکل های القای عصبی سلول های بنیادی پالپ دندان در شرایط آزمایشگاهی

مریم یزدچی[۱] فاطمه بهروزنژاد[۱] *آزاده حسن پور[۲و۳]

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه دولتی شهرکرد، شهرکرد، ایران.
۲. گروه زیست شناسی، مرکز تحقیقات زیست فناوری پزشکی، واحد اشکذر، دانشگاه آزاد اسلامی، یزد، ایران.
۳. مرکز تحقیقات پزشکی قانونی، سازمان پزشکی قانونی کشور، تهران، ایران.

*پست الکترونیک مسئول مکاتبات: azadeh.hasanpour@gmail.com

چکیده

تا به امروز، سلول های بنیادی مختلف بالغی در حفره ی دهان شناسایی شده اند، از جمله سلول های بنیادی پالپ دندان، سلول های بنیادی فولیکول دندانی ، سلول های بنیادی پاپیلا آپیکال، سلول های بنیادی رباط پریودنتال و سلول های بنیادی مزانشیمی از لثه. همه ی این سلول ها دارای پتانسیل عصبی هستند و از سلول های ستیغ عصبی در دوران جنینی منشا گرفته اند که می توان از آنها در سلول درمانی و نقص سیستم عصبی که امروزه به یک چالش بزرگ تبدیل شده استفاده کرد. یکی از پرکاربردترین این سلول ها ، سلول های بنیادی پالپ دندانی است که پتانسیل ذاتی بالایی برای تمایز به عصب دارد. این سلول ها دردسترس ترین و دور ریختنی ترین منابع هستند و به علت شخصی سازی این سلول ها مشکلات رد پیوند را هم به همراه ندارد. علاوه بر این مطالعات زیادی در زمینه ی استفاده ی این سلول ها در تولید داروها و غربالگری های دارویی عصبی انجام شده است. مطالعات زیادی بر روی تمایز عصبی سلول های بنیادی دندان انجام شده که در این مقاله مروری کوتاه بر این پروتکل ها خواهیم داشت.این پروتکل ها نه تنها توسط محیط کشت تعریف می شوند بلکه محیط حاوی محیط پایه به علاوه فاکتورهای رشد، مولکولهای کوچک و سایر مکمل های کشت ، همچنین با استفاده از پوششهای زیر لایه / سطحی، وجود مراحل مختلف کشت، کل دوره کشت ،تراکم کشت اولیه و اینکه آیا شکل کروی / نوروسفر برای بازآرایی استفاده شده برای محیط تمایز عصبی سه بعدی است که به طور طبیعی از نظر فیزیولوژیکی در داخل بدن است. به امید اینکه با مطالعات بیشتر در زمینه ی القای عصب بتوان امیدی در راه درمان بیماری های نقص سیستم عصبی پیدا کرد.

کلمات کلیدی

سلول های بنیادی دندان، تمایز عصب ، پروتکل عصبی، پتانسیل عصبی

مجله تحقیقات ژنتیک پزشکی
سال : ۱۳۹۹ - شماره : ۱
مجله تحقیقات ژنتیک پزشکی
Medical Genetic Research
www.mgr.ir

An Overview of Protocols for the Neural Induction of Dental and Oral Stem Cells In Vitro

Maryam Yazdchi[1] Fatemeh Behroznejad[1] * Azadeh Hasanpour[2,3]

1. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahrekord University, Shahrekord, Iran.
2. Department of Biology, Medical Biotechnology Research Center, Ashkdez Branch, Islamic Azad University, Yazd, Iran.
3. Forensic Medicine Research Center, Forensic Medicine Organization, Tehran, Iran.

*Correspondence E-mail: azadeh.hasanpour@gmail.com

Abstract

To date, various adult stem cells have been known in the oral cavity, including dental pulp stem cells, dental follicle stem cells, papillary apical stem cells, periodontal ligament stem cells, and gingival mesenchymal stem cells. All of these cells have nerve potential and are derived from embryonic stem cells in the embryo, which can be used in cell therapy and nervous system defects, which has become a major challenge today. One of the most widely used of these cells is the dental pulp stem cells, which have a high innate potential for neuron differentiation. These cells are the most accessible and disposable resources and due to the personalization of these cells do not cause transplant rejection problems. In addition, many studies have been performed on the use of these cells in the production of drugs and neurological drug screening. Many studies have been done on the neural differentiation of dental stem cells, and in this article, we will have a brief overview of these protocols. These protocols are not only defined by the culture medium but also the medium containing the base environment desirable growth factors, small molecules and others. Culture supplements, also using substrate/surface coatings, the presence of different culture stages, the total culture period, the initial culture density, and whether the spherical/neutrosphere shape for rearrangement used for the three-dimensional neural differentiation medium is naturally the physiological view is in vivo. Hopefully, with further studies on nerve induction, hope can be found in the treatment of diseases of the nervous system.

Keywords

Dental pulp stem cells, neuron differentiation, neuron protocol, neuron potential

تمایز عصبی در شرایط آزمایشگاهی

سلول‌های بنیادی به طور کلی، سلول¬هایی هستند که توان خود نوزایی و پتانسیل تبدیل شدن به انواع سلول¬های اختصاصی را دارند. خود نوزایی، به معنای تکثیر و حفظ پتانسیل تکوینی برای تمایز به انواع دیگر سلول ها می باشد.از مهم ترین سلول‌های بنیادی بالغ که امروزه توجه اکثر محققین را در زمینه سلول درمانی به خود جلب کرده است، می توان به سلول‌های بنیادی مزانشیمی اشاره کرد. سلول های بنیادی پالپ دندان از پر کاربردترین سلول ها در زمینه ی تمایز عصبی است که ماهیت مزانشیمی دارد. سلول¬های مزانشیمی توانایی گریز ازسیستم ایمنی را دارند و پاسخ ایمنی را مهار می‌کنند که هر دوی این ویژگی¬ها از نکات مهمی است که مشکلات رد پیوند سلول های بنیادی پالپ دندان در سلول درمانی را کاهش می دهد. از لحاظ تئوری،دندان های زیستی ساخته شده از سلول‌های بنیادی پالپ دندان فرد بیمار ،بهترین انتخاب برای بازسازی بالینی دندان می باشند. مزیت دیگر این سلول¬ها آن است که از دندان عقل بدست می آیند که بطور معمول پس از کشیدن دور انداخته می شود. بنابر این میتوان به راحتی با هزینه کمتر از سایر بافت-های بدن و با روش غیر تهاجمی سلول‌های پالپ دندان را از خود فرد جدا کرد و به خود او پیوند زد. در این صورت مشکلات رد پیوند از سوی سیستم ایمنی وجود ندارد.

تمایز این سلول‌ها به سمت سلول شبه عصبی توسط برخی محققین از جمله خود آقای Gronthos و همکارانش انجام شده است. [۱] همین تیم تحقیقاتی نتایج خود در جهت ایجاد نورون فعال دارای عملکرد از سلول‌های‌بنیادی پالپ دندان انسان منتشر نمودند.[۲] همین گروه سلول‌های پالپ دندان را به مغز جنین جوجه پیوند زده و مشاهده نمودند که این سلول‌ها با ترشح ماده CXCL12 آکسون‌های عقده trigeminal را به سوی خود جذب می نمودند[۳]. سلول های بنیادی پالپ دندان ویژگی‌های نورونی شامل تولید فاکتورهای نوروتروفیک از قبیل: neurotrophin4,NGF,BDNF و بیان مارکرهای عصبی Nestin،Glial marker ، GFAP را دارا می‌باشند که تاثیرات حفاظتی این فاکتورها بر نورون ها به خوبی بررسی شده است[۲]. سلول‌های بنیادی پالپ دندان بزرگسالان شبیه به سلول¬های مزانشیمی مغز استخوان (BMSCs) هستند و مورفولوژی شبه فیبروبلاستی دارند. این سلول¬ها قابلیت تکثیر زیادی دارند و می‌توانند به کندروبلاست، آدیپوبلاست، میوبلاست، انواع نورون‌ها و هپاتوسیت تمایز یابند[۳]. به دلیل جمعیت ناهمگون سلول‌های بنیادی پالپ دندان و تفاوت پتانسیل هر کدام از آنها در تمایز عصب در ابتدا باید سلول‌های با پتانسیل بیشتر را به روش فلورسانس فعال یا خاصیت مغناطیسی سلول‌ها را غربال کرد.

Dai و همکاران در مطالعه ای ثابت کردند که بیان رسپتور نوروتروفین P75 منجر به جداسازی سلول های بنیادی پالپ دندان با پتانسیل بالای تمایز عصبی از سلول های کم پتانسیل میشود. مطالعات زیادی در زمینه ی تمایز عصب انجام شده که هر کدام شامل یک پروتکل مجزا می‌باشد که در این مقاله به اختصار به بیان پروتکل های مهم تمایز عصبی خواهیم پرداخت. Xiao و Tsutsui ادعا کرده اند که سلول های بنیادی پالپ دندان را حتی بدون محیط تمایز عصب هم میتوان در محیط محلول بدون سرم به اسفروئید تبدیل کرد که این ادعای خود را با بررسی بیان مارکرهای عصبی این سلول ها ثابت کرده اند [۴]. مطالعات زیادی اثبات کرده که با استفاده از محیط شکل دهی اسفروئید میتوان برای تمایز سلول‌های بنیادی پالپ دندان استفاده کرد، Gervois و همکارانش و همچنین Osathanon و همکاران[۵] گزارش کرده اند که استفاده از محیط نوروسفر و ظرف های غیر چسبنده در فاز ابتدایی پروتکل تمایز عصب منجر به تمایز بهتر سلول های بنیادی دندان به عصب میشود. اما مرحله ی بعدی در تمایز عصب حضور مراحل مختلف در محیط کشت می‌باشد [۶]. استفاده از محیط نوروسفر وتیماربا بتامرکاپتو اتانول یا ۵-آزاسیتیدین در ابتدا و در روزها ۶ تا ۸ [۷]. همانطور که در مطالعه ی Ni و همکارانش مشاهده میشود که پیش تیماری با بتا مرکاپتو اتانول ، به عنوان یک ماده ی آنتی اکسیداز [۸] و با اثبات افزایش بیان مارکر نستین می‌تواند باعث پیش روی سلول های پیش ساز عصبی در محیط تمایز عصب شود. مطالعات دیگری در این زمینه به واسطه تشکیل نوروسفیر در روز ۶ تا ۸ تمایز عصب انجام شده است که به خوبی پیش تیماری با بتا مرکاپتو اتانول و ۵ آزاسیتیدین پیش رفته است[۹]. بنابراین پیش تیماری در زمینه ی تمایز عصبی با بتا مرکاپتو اتانول به عنوان یک عامل اکسیداتیو باعث افزایش بیان مارکر نستین و همچنین پیش رفت تمایز عصب میشود، همچنین در کنار این پیش تیماری ها تشکیل نوروسفیر در طی تمایز عصب به پشرفت روند تمایز عصب کمک میکند در کنار آن اضافه کردن دمتیلاسیون ۵ آزاسیتیدین به این پروسه کمک میکند. همچنین گزارش شده که رتینوئیک اسید عامل خوبی برای تمایز دوپامینرژیک میباشد[۱, ۹]. به طور کلی مطالعات زیادی در زمینه متغیر های تمایز عصبی انجام شده تا محققان بتوانند به بهترین پروتکل که سلول های بنیادی دندان را به عصب دارای عملکرد تبدیل کرد انجام شده اما هنوز دانشمندان به پروتکل واحدی برای تمایز عصب عملکردی نرسیده اند.

بحث :

بدن انسان دارای صدها نوع مختلف سلول است که برای سلامت روزانه ما حیاتی هستند. این سلول‌ها برای اینکه اعمال حیاتی بدن ما همچون: ضربان قلب، انجام فعالیت‌های مغزی،

تمیز کردن خون بوسیله کلیه ها، جایگزینی سلول‌های مرده و غیره را تنظیم می‌کنند حائز اهمیت می‌باشند. محققین بر این باورند که در قرن حاضر، فناوری سلول های بنیادی و روش‌های درمانی مبتنی بر آن تکنولوژی برتری است که کشورهای صاحب این فناوری جایگاه ویژه ای در دنیای فردا خواهند داشت[۳]. از این رو حجم وسیعی از تحقیقات دنیای امروز در جهت دستیابی هر چه بیشتر به قابلیت های سلول های بنیادی در درمان بیماری‌ها و تمایز دادن آن‌ها به دیگر سلول‌های مورد نیاز و در ادامه تولید اندام‌های حیاتی و دانش مهندسی بافت متمرکز شده. سلول های بنیادی به دلیل توان تمایز به سایر سلول‌ها و قابلیت خودنوزایی بسیار مورد توجه می‌باشند.امروزه سلول های بنیادی یکی از شگفت انگیز ترین زمینه های تحقیق در علم زیست شناسی می باشد، که دلیل آن را میتوان در ویژگی‌های خاص این سلولها جستجو کرد.سلول درمانی و بافت درمانی در طیف وسیعی از بیماریها مورد استفاده است که از آن جمله میتوان به پیوند اعضا، بیماریهای پوستی، غضروفی، خودایمنی، عصبی، سرطان‌ها و بیماری¬های قلبی اشاره کرد. بیماری‌هایی که زوال و تخریب بافتی در بدن را به دنبال دارند ازجمله بیماری هایی که با نقص در سیستم عصبی همراه هستند مانند آلزایمر، پارکینسون، بیماری ام اس و...، یک معضل اساسی در سلامت انسان ها به شمار میروند و یافتن منبع دائمی بافتی، برای استفاده در درمان این گونه بیماریها و به علت وجود دشواری¬های پیوند و عوارض استفاده از داروهای شیمیایی، پژوهشگران به دنبال راهی بهتر برای درمان این بیماریها، به سلول درمانی به عنوان بهترین روش درمان روی آورده اند. سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایز نیافته ای هستند که تحت شرایط خاصی از رویان، جنین یا موجود بالغ به دست می آیند. یکی از چالش های بزرگ محققان، به دست آوردن سلول هایی است که بتوانند همانند سلول های عصبی مغز یا نخاع فعالیت کنند. از آنجا که در بدن انسان نورون های جایگزین محدودی برای پیوند وجود دارند، تلاش می شود که سلول های در دسترس دیگری پیدا شود تا قابل تبدیل به سلول های عصبی باشند[۱۰].

درحال حاضر استفاده از سلول‌های بنیادی بالغ به علت مشکلات اخلاقی کمتر و در دسترس بودن آن‌ها مورد توجه قرار گرفته است. از آنجا که سلول‌های سیستم عصبی مرکزی (شامل : مغز و نخاع) پس از جراحت‌های شدید قادر به ترمیم بافت عصبی نیستند، محققان در حال تحقیق جهت یافتن شرایط مناسب پیوند سلول‌ها به منطقه آسیب دیده به منظور بازگشت فعالیت آن هستند. یکی از بزرگترین مشکلات پیش روی محققان، به دست آوردن سلول‌هایی است که بتوانند همانند سلول‌های عصبی مغز و نخاع فعالیت کنند. از آنجا که در بدن انسان سلول‌های عصبی جایگزین محدودی برای پیوند دارند، تلاش شده است که سلول های در دسترس دیگری پیدا شود تا قابلیت تبدیل به سلول‌های عصبی را دارا باشند . یکی از بهترین منابع برای این موضوع سلول‌های بنیادی حاصل از جنین انسان است که مشکلات خاص خود را دارند

از جمله دسترسی به این سلول ها سخت، پرهزینه و با مشکلات متعددی همراه است. به همین دلیل سلول‌های بنیادی پالپ دندان به علت داشتن ویژگی‌های نوروژنیک و همچنین داشتن مزیت‌های زیادی می تواند بهترین جایگزین برای سلول‌های بنیادی جنینی باشد. از جمله این مزیت‌ها می‌توان به منبع تامین این سلول‌ها اشاره کرد که از دندان‌های خارج شده و دور ریختنی هستند. همچنین خاصیت تنظیم کننده سیستم ایمنی گزارش شده در مورد این سلول‌ها امکان درمان‌های منحصر به فرد را با روش‌های غیر تهاجمی فراهم می‌سازد. این سلول ها علاوه بر دارا بودن ویژگیهای نورونی شامل بیان مارکرهای عصبی، فاکتورهای نوروتروفیک از قبیل NT3، NT4، BDNF، GFAP و NGF را تولید می کنندکه تاثیرات حفاظتی آن‌ها بر روی نورون‌ها به خوبی بررسی شده است [۱۱]. همچنین درمطالعات مختلفی نشان داده شده است که SHED و DPSCs بصورت خودبخودی مارکرهای عصبی از جمله : β tubulin III، Nestin، TH و MAP2 را بیان می‌کنند. دسته ای از این محققین بر این باورند که DPSC در مقایسه با SHED بیان بالاتری از مارکرهای اکتودرم عصبی از قبیل PAX6 و Nestin را دارد [۱۲, ۱۳].

مطالعات زیادی بر روی القای تمایز سلول‌های بنیادی پالپ دندان به نورون انجام شده است اما به علت راندمان پایین تمایز(سلول‌هایی شبیه به سلول‌های عصبی) و کارا نبودن سلول‌های عصبی حاصل، تا کنون امکان استفاده از آن‌ها در درمان‌های بازساختی بیماری‌های تحلیل رونده عصبی فراهم نشده است، همچنین تحقیقات مختلفی در زمینه تمایز این سلول‌ها انجام شده است که از پروتکل‌های مختلفی که از لحاظ محیط کشت پایه، ریز مولکول‌ها، فاکتورهای رشد، پوشش‌های کف پلیت و همچنین طول دوره تمایز و مراحل آن متفاوت هستند، در شرایط آزمایشگاهی استفاده شده است [۱۴].

استفاده از پروتکل‌های مختلف در شرایط آزمایشگاهی باعث افزایش بیان مارکرهای عصبی و افزایش بقای سلول‌های پیش ساز عصبی شده است ولی همچنان در دستیابی به سلول‌های پایدار عصبی دارای عملکرد مشکلات بسیاری وجود دارد به گونه ای که در بسیاری از مقالات از سلول‌های حاصل تحت عنوان سلول‌های شبه عصبی یاد می شود [۱۳].

به عنوان مثال اوساتانون ۱ و همکاران در سال ۲۰۱۴ سلول-های DPSC را طی ۱۴ روز تحت القای محیط عصبی شامل: EGF,bFGF,B27,Neurobasal قرار دادند که بررسی میزان بیان مارکرها با استفاده از Semiquantitative RT-PCR نشان داد که آن‌ها توانستند به سلول‌های شبه نورونی دست یابند. این پژوهش از لحاظ طول مدت تیمار تمایزی با پژوهش ما متفاوت است ولی از نظر فاکتورهای رشد مشابهت وجود دارد، همچنین کربانف (Karbanov) و همکاران در

سال ۲۰۱۱ طی ۲۱ روز سلول‌های DPSC را تحت تیمار محیط عصبی شامل: EGF,bFGF,B27,Neurobasal FBS قرار داده و در نهایت بررسی سطح بیان مارکرهای Musashi1 **و** NG2 را بیانگر این مساله بود که آن‌ها توانستند به سلول‌های شبه نورونی دست یابند، این دو تحقیق با پژوهش صورت گرفته از نظر طول دوره تمایزی، از نظر ریز مولکول‌ها و نداشتن گام اسفیر تفاوت دارند. یکی از گزارش های موجود گرویس ۲ و همکاران در سال ۲۰۱۵ سلول‌های DPSC را طی ۳۸-۳۶ روزتحت تیمار قرار دادند و در پایان با استفاده از روش ایمونوسایتومتری میزان بیان مارکرهای عصبی را سنجیدند و با روش patch clamp میزان عملکرد نورون‌ها را بررسی نمودند. نتایج حاصل نشان دهنده تمایز سلول‌های DPSC به نورون‌های دارای عملکرد است [۱۵].

با این وجود دوره تیمار نسبتا طولانی و عدم نگهداری سلول‌ها به طور طولانی مدت در این وضعیت نشان بیانگر این مطلب است که این روش نیاز به مطالعات بیشتر جهت بهبود کیفیت و کارایی تمایز را نشان می دهد. ما در این تحقیق از روش القایی این پژوهش استفاده کردیم با این تفاوت که طول دوره را تقلیل دادیم. همانگونه که ذکر شد به منظور القای تمایز عصبی در سلول‌های بنیادی پالپ دندان انسان روش‌های متفاوتی به‌کاررفته واز مواد مختلفی استفاده شده است که به چند مورد به‌صورت مختصر درزیر اشاره گردیده است: Gronthos و همکاران از محیط کشت Neurobasal A و مکمل B27 به علاوه EGF (۲۰ng/ml) و FGF (40 ng/ml) استفاده کردند و پس از تمایز افزایش بیان ژن های GFAP Nestin، NeuN را برای سلول های تمایز یافته نشان دادند. این اولین گزارش از تمایز عصب DPSC ها بود. همین گروه در سال ۲۰۰۸ موفق به تبدیل این سلول‌ها به نورون‌های دارای عملکرد در محیط in vivo شدند[۲].

Zhang و همکارانش نیز با استفاده از محیط کشتąMEM،حذف سرم،BME(10mM)، DMSO(2%) و BHA(200µM) موفق شدند تمایزعصبی را در این سلول‌ها القا کنند.البته این گروه گزارش کردند که با گذشت ۶-۵ ساعت از آغاز القا بیشتر سلول‌ها شکل تیپیک نورونی را از خود نشان دادند،در واقع بعد از گذشت این زمان زوائدی از این سلول‌ها نمایان شد.یکی از محیط‌های القای تمایز عصبی محیطی است که woodbury و همکاران خود در در سال ۲۰۰۰ در مورد سلول‌های بنیادی مغز استخوان موش صحرایی به‌کار بردند از جمله مزایای این روش می‌توان به پاسخ سریع سلول‌های بنیادی مغز استخوان به محیط القا کننده عصبی اشاره کرد. یعقوبی و همکاران در مورد سلول-های بنیادی استرومایی مغز استخوان موش صحرایی نشان دادند که سلول‌ها ۲ساعت پس از اعمال محیط القا کننده تغییر شکل ظاهری پیدا کردند و دارای زوائد نوریت مانند شدند و مارکرهای سلول عصبی از این زمان به بعد شروع به ظاهر شدن کردند؛ به عنوان مثال :NF-H، ۶ ساعت بعد از

القا ظاهر و مارکر سلول بنیادی NS خاموش می شود.مسلم است که شبکه‌های میان کنش پروتئین – پروتئین که مسئولیت حفظ بیش توانی و حالت تمایز نیافتگی را برعهده دارند،در سلول های بنیادی مختلف باهم فرق می‌کنند.به دلیل این‌که عوامل القایی باید بتوانند در شبکه‌های خود بازسازی غالب شوند و مسیرهای مربوط به ایجاد تخصص یافتگی و تمایز سلولی را فعال بنمایند. اختلاف در این شبکه های خود بازسازی و بیش توانی موجب تفاوت در پاسخ سلول‌های مختلف به یک محیط القایی خاص می شود.بنابراین پاسخ انواع سلول‌های بنیادی نیز می تواند نسبت به محیط القا کننده عصبی متفاوت باشد. به دلیل اینکه قبل از این تحقیق بیان برخی ژن‌های مهم و اصلی در بیش توانی وخود بازسازی در مورد سلول‌های بنیادی پالپ دندان انسان گزارش نشده بود، احتمال تشابه نمایه بیان ژن های درگیر در تقسیم سلولی،چرخه سلولی و مرگ سلولی بین این سلول ها و سلول های بنیادی مغز استخوان انسان می رفت خصوصا که هر دو نوع سلول به محیط القا کننده عصبی به‌کاررفته توسط Gronthos و همکاران که ذکرآن شد،پاسخ مثبت داده بودند.به همین دلیل امکان پاسخ سریع و مثبت سلول‌های بنیادی پالپ دندان بالغ انسان به عنوان یکی از منابع سلول بنیادی بزرگسال مثل سلول‌های بنیادی مغز استخوان وجود داشت .همچنین اثر القایی این محیط روی DPSC ها گزارش نشده بود.از آنجا که سلول های سیستم عصبی مرکزی (مغز و نخاع) پس از آسیب های شدید قادر به ترمیم بافت عصبی نیستند، محققان در حال تحقیق جهت یافتن شرایط مناسب پیوند سلولها به منطقه آسیب دیده به منظور بازگشت فعالیت آن هستند[۲].

هرچند که به خوبی مشخص شده است که سلول های بنیادی عصبی یا سلول های پیش ساز عصبی تمایز یافته از سلول های بنیادی پرتوان می توانند نورون ها، آستروسیت ها و الیگودندروسیت ها را تولید کنند، جمعیت های سلولی دیگری نیز به منظور درمان بیماری های سیستم عصبی مرکزی مورد توجه قرار گرفته اند. در این میان سلول های بنیادی پالپ دندان به علت داشتن ویژگی های نوروژنیک و همچنین داشتن مزیت هایی از جمله اینکه منبع تامین این سلول ها از دندان های خارج شده دور ریختنی می باشد و همچنین ماهیت مزانشیمی این سلول ها امکان درمان های منحصر به فرد را با روش‌های غیر تهاجمی دسترسی به سلول‌های بنیادی فراهم می سازد.

امید است با توجه به مطالعات انجام شده اخیر درآینده ای نه چندان دور بتوان بیماری‌های حاصل از ضایعات نخاعی را با استفاده از تمایزسلول‌های بنیادی پالپ دندان فرد بیمار که دردسترس ترین منبع سلول های بنیادی تلقی می شود به راحتی و بدون وجود مشکلات رد پیوند و با هزینه ای کمتر از درمان به واسطه سایرسلول ها بنیادی درمان کرد. امیدواریم این مطالعه قدمی کوچک در درمان ضایعات عصبی باشد.

مراجع :

١. Völlner F, Ernst W, Driemel O, Morsczeck C. A two-step strategy for neuronal differentiation in vitro of human dental follicle cells. Differentiation. 2009;77(5):433-41.

٢. Arthur A, Rychkov G, Shi S, Koblar SA, Gronthos S. Adult human dental pulp stem cells differentiate toward functionally active neurons under appropriate environmental cues. Stem cells. 2008;26(7):1787-95.

٣. Huang G-J, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. Journal of dental research. 2009;88(9):792-806.

٤. Xiao L, Tsutsui T. Characterization of human dental pulp cells-derived spheroids in serum-free medium: Stem cells in the core. Journal of cellular biochemistry. 2013;114(١١):٢٦٢٤-٣٦.

٥. Gervois P, Struys T, Hilkens P, Bronckaers A, Ratajczak J, Politis C, et al.

Neurogenic maturation of human dental pulp stem cells following neurosphere generation induces morphological and electrophysiological characteristics of functional neurons. Stem cells and development. 2015;24(3):296-311.

٦. Pisciotta A, Carnevale G, Meloni S, Riccio M, De Biasi S, Gibellini L, et al. Human dental pulp stem cells (hDPSCs): isolation, enrichment and comparative differentiation of two sub-populations. BMC developmental biology. 2015;15(1):14.

٧. Zhang W, Walboomers XF, Shi S, Fan M, Jansen JA. Multilineage differentiation potential of stem cells derived from human dental pulp after cryopreservation. Tissue engineering. 2006;12(10):2813-23.

٨. Ni L, Wen Y, Peng X, Jonakait GM. Antioxidants N-acetylcysteine (NAC) and 2-mercaptoethanol (2-ME) affect the survival and differentiative potential of cholinergic precursors from the embryonic septal nuclei and basal forebrain: involvement of ras signaling. Developmental Brain Research. 2001;130(2):207-16.

٩. He H, Jin Y, Shi J, Luo Y, Zhou Y, Peng Z, et al. Experiment on inducing human dental pulp stem cells into neural-like cells. Hua xi kou qiang yi xue za zhi= Huaxi kouqiang yixue zazhi= West China journal of stomatology. 2007;25(4):331-4.

١٠. Kanafi M, Majumdar D, Bhonde R, Gupta P, Datta I. Midbrain cues dictate differentiation of human dental pulp stem cells towards functional dopaminergic neurons. Journal of Cellular Physiology. 2014;229(10):1369-77.

١١. Goorha S, Reiter LT. Culturing and neuronal differentiation of human dental pulp stem cells. Current protocols in human genetics. 2017;92(1):21.6. 1-.6. 10.

١٢. Turner BM. Histone acetylation and an epigenetic code. Bioessays. 2000;22(9):836-45.

١٣. Foudah D, Monfrini M, Donzelli E, Niada S, Brini AT, Orciani M, et al. Expression of neural markers by undifferentiated mesenchymal-like stem cells from different sources. Journal of immunology research. 2014;2014.

١٤. Zufferey R, Nagy D, Mandel RJ, Naldini L, Trono D. Multiply attenuated lentiviral vector achieves efficient gene delivery in vivo. Nature biotechnology. 1997;15(9):871-5.

١٥. Gervois P, Struys T, Hilkens P, Bronckaers A, Ratajczak J, Politis C, et al. Neurogenic stem cells maturation of human dental pulp following neurosphere generation induces morphological and electrophysiological characteristics of functional neurons. Stem cells and development. 2014;24(3):296-311.

١. Völlner, F., et al., *A two-step strategy for neuronal differentiation in vitro of human dental follicle cells.* Differentiation, 2009. **77**(5): p. 433-441.

٢. Arthur, A., et al., *Adult human dental pulp stem cells differentiate toward neurons under functionally active appropriate environmental cues.* Stem cells, 2008. **26**(7): p. 1787-1795.

٣. Huang, G.-J., S. Gronthos, and S. Shi, *Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine.* Journal of dental research, 2009. **88**(9): p. 792-806.

٤. Xiao, L. and T. Tsutsui, *Characterization of human dental pulp cells-derived spheroids in serum-free medium: Stem cells in the core.* Journal of cellular biochemistry, 2013. **114**(11): p. 2624-2636.

٥. Gervois, P., et al., *Neurogenic maturation of human dental pulp stem cells following neurosphere generation induces morphological and electrophysiological characteristics of functional neurons.* Stem cells and development, 2015. **24**(3): p. 296-311.

٦. Pisciotta, A., et al., *Human dental pulp stem cells (hDPSCs): isolation, enrichment and comparative differentiation of two sub-populations.* BMC developmental biology, 2015. **15**(1): p. 14.

٧. Zhang, W., et al., *Multilineage differentiation potential of stem cells derived from human dental pulp after cryopreservation.* Tissue engineering, 2006. **12**(10): p. 2813-2823.

٨. Ni, L., et al., *Antioxidants N-acetylcysteine (NAC) and 2-mercaptoethanol (2-ME) affect the survival and differentiative potential of precursors from the cholinergic embryonic septal nuclei and basal forebrain: involvement of ras signaling.* Developmental Brain Research, 2001. **130**(2): p. 207-216.

٩. He, H., et al., *Experiment on inducing human dental pulp stem cells into neural-like cells.* Hua xi kou qiang yi xue za zhi= Huaxi kouqiang yixue zazhi= West China journal of stomatology, 2007. **25**(4): p. 331-334.

١٠. Kanafi, M., et al., *Midbrain cues dictate differentiation of human dental pulp stem cells towards functional dopaminergic neurons.* Journal of Cellular Physiology, 2014. **229**(10): p. 1369-1377.

١١. Goorha, S. and L.T. Reiter, *Culturing and neuronal differentiation of human dental pulp stem cells.* Current protocols in human genetics, 2017. **92**(1): p. 21.6. 1-21.6. 10.

١٢. Turner, B.M., *Histone acetylation and an epigenetic code.* Bioessays, 2000. **22**(9): p. 836-845.

١٣. Foudah, D., et al., *Expression of neural markers by undifferentiated mesenchymal-like stem cells from different sources.* Journal of immunology research, 2014. **2014**.

١٤. Zufferey, R, et al., *Multiply attenuated lentiviral vector achieves efficient gene delivery in vivo.* Nature biotechnology, 1997. **15**(9): p. 871-875.

١٥. Gervois, P., et al., *Neurogenic maturation of human dental pulp stem cells following neurosphere generation induces morphological and electrophysiological characteristics of functional neurons.* Stem cells and development, 2014. **24**(3): p. 296-311.