Archive of SID

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.76]

Downloaded from shefayekhatam.ir at 15:55 +0330 on Wednesday November 15th 2017

The Application of Alginate Scaffold in Neural Tissue Engineering

Maryam Borhani-Haghighi[1, 2], Shahnaz Razavi[3], Zahra Khosravizadeh[2*]

[1]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[2]Department of Anatomy, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3]Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Article Info:
Received: **14 Jan 2017** ***Accepted*****: 21 Aug 2017**

ABSTRACT

Introduction: Alginate is a natural substance derived from the brown seaweed. Alginate scaffold as a biomaterial has numerous applications in tissue engineering. It has favorable properties such as biocompatibility and highly porous scaffold organization and provides mechanical framework for cells. Furthermore, alginate hydrogel has been used as an injectable vehicle for cell culture or drug delivery. Alginate scaffold can fill cavities in the injured brain and spinal cord and provide the framework for regrowth and attachment of axons. ***Conclusion:*** Alginate scaffold maintains structural similarity to the extracellular matrices in different tissues. By proper manipulation of alginate structure, it may play several critical roles in neural tissue engineering.

Key words:

1. Biocompatible Materials
2. Hydrogel
3. Tissue Engineering

***Corresponding Author:** Zahra Khosravizadeh

E-mail: *zahra.khosravizadeh@yahoo.com*

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.76]
Downloaded from shefayekhatam.ir at 15:55 +0330 on Wednesday November 15th 2017

کاربرد داربست آلژینات در مهندسی بافت عصبی

مریم برهانی حقیقی[۱،۲]، شهناز رضوی[۳]، زهرا خسروی زاده[۲*]

[۱]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم‌الانبیاء، تهران، ایران

[۲]گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

[۳]گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۲۵ دی ۱۳۹۵ **تاریخ پذیرش:** ۳۰ مرداد ۱۳۹۶

چـــــکیده

مقدمه: آلژینات یک ماده طبیعی به دست آمده از جلبک دریایی قهوه‌ای است. داربست آلژینات به‌عنوان یک بیومتریال کاربردهای متعددی در مهندسی بافت دارد. این ماده دارای خواص مطلوبی مانند زیست سازگاری و تشکیل داربست بسیار متخلخل و تهیه کردن چارچوب مکانیکی برای سلول‌ها است. همچنین هیدروژل آلژینات به‌عنوان یک وسیلهٔ قابل تزریق برای کشت سلول یا انتقال دارو استفاده شده است. داربست آلژینات می‌تواند حفره‌های موجود در مغز و نخاع آسیب دیده را پر کند و چارچوبی برای رشد مجدد و اتصال آکسون‌ها فراهم کند. ***نتیجه‌گیری:*** داربست آلژینات شباهت ساختاری به ماتریکس خارج سلولی در بافت‌های مختلف را حفظ می‌کند. با دستکاری مناسب ساختار آلژینات، ممکن است که چندین نقش حیاتی در مهندسی بافت عصبی بازی کند.

کلید واژه‌ها:

۱. بیومتریال
۲. هیدروژل
۳. مهندسی بافت

* **نویسنده مسئول:** زهرا خسروی زاده

آدرس الکترونیکی: *zahra.khosravizadeh@yahoo.com*

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.76]
Downloaded from shefayekhatam.ir at 15:55 +0330 on Wednesday November 15th 2017

مقدمه

آسیب‌های عصبی و بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی[1] مشکلات کلینیکی نسبتاً شایعی هستند که اغلب منجر به ناتوانی‌های حسی و حرکتی دائمی در بیماران مبتلا می‌شوند. دانشمندان و محققین تلاش‌های گسترده‌ای جهت یافتن روش‌های نوین و کارآمدتری جهت درمان این دسته از بیماری‌ها انجام داده‌اند. تعداد زیادی از مطالعات در شرایط in vitro، سلول‌ها را در محیطی دوبعدی مورد مطالعه قرار می‌دهند، در حالی که در موقعیت‌های فیزیولوژیک در بدن انسان سلول‌ها در یک محیط سه‌بعدی رشد می‌کنند (۱) و بدیهی است که در محیط دوبعدی متابولیسم، بیان ژن، جایگاه و نقش پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی (ECM)[2] و ریخت‌شناسی سلول‌های کشت شده با آنچه در شرایط فیزیولوژیک و in vivo اتفاق می‌افتد، متفاوت است (۲). برای آنکه مطالعات زیستی در شرایط in vitro هر چه بیشتر شبیه به شرایط in vivo انجام شود، علم مهندسی بافت با هدف فناوری ساخت شبکه‌های سه بعدی سلولی، جهت جایگزینی بافت آسیب دیده به وجود آمد. مهندسی بافت تلاش می‌کند راه‌حل‌هایی را برای جایگزینی بافت‌های آسیب‌دیدهٔ بدن از جمله بافت عصبی فراهم کند. مهندسی بافت عصبی به طور ویژه بر تکامل بیومتریال‌های حمایت‌کننده جهت نورون‌ها پس از آسیب‌های عصبی و بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی تمرکز دارد (۱). بیومتریال به ماده‌ای گفته می‌شود که به‌منظور بهبود، درمان، ترمیم و جایگزینی بافت موجودات زنده به کار می‌رود (۳).

بیومتریال‌هایی که از پلیمرها مشتق می‌شوند به طور کلی به دو دستهٔ مواد طبیعی و مواد مصنوعی ساختهٔ دست بشر تقسیم می‌شوند. داربست‌های طبیعی از مواد موجود در طبیعت، بدن انسان، گیاهان، حشرات و حیوانات تهیه می‌شوند. کلاژن، آلژینات و کیتوزان بهترین نمونه‌های مواد زیستی به دست آمده از منابع طبیعی هستند. در مهندسی بافت سلول‌ها معمولاً بر روی داربستی شبیه به ماتریکس خارج سلولی کشت داده می‌شوند (۱). داربست به‌عنوان یک ماتریکس خارج سلولی سنتتیک جهت ایجاد سیگنال‌های هدایت‌کنندهٔ سلول‌ها و تکامل بافت جدید استفاده می‌شود. از آنجا که داربست‌ها شبکه‌های سه‌بعدی بسیار هیدراته هستند، ساختاری شبیه به ماتریکس خارج سلولی ایجاد می‌کنند. هیدروژل‌ها یکی از انواع داربست‌ها با ساختار جامد و به صورت ژل می‌باشند و شبکه‌های سه‌بعدی از پلیمرهای هیدروفیلیک با اتصالات عرضی ایجاد می‌کنند که در محیط آبی بسیار متورم می‌شوند (۴). فضا و پایداری مکانیکی ایجاد شده توسط این داربست به وسیلهٔ این اتصالات عرضی می‌تواند جهت پر کردن نقص‌های نامنظم ایجاد شده در حین آسیب و تشکیل بافت جدید مفید باشد (۵). PEG[3]، دی آکریل آمید، آلژینات و غیره از جمله موادی هستند که از آن‌ها جهت ساخت هیدروژل استفاده می‌شود. با وجود ماهیت هموژنوس پلیمرهای سنتتیک، از کاربرد آن‌ها به‌عنوان داربست سلولی تا حدی به دلیل شرایط سخت پلیمریزاسیون اجتناب شده است (۶). به نظر می‌رسد وجود آلرژی در بعضی افراد نسبت به PEG استفاده از این داربست‌ها را محدود می‌کند (۷). ترکیبات بافت حیوانی به دلیل پایداری کمتر در شرایط آزمایشگاهی جذابیت کمتری دارند. مواد مشتق شده از حیوان ممکن است کمتر در دسترس باشند و جهت استفادهٔ بالینی خطرات بالقوهٔ ایمنی و انتقال پاتوژن داشته باشند (۸). اگرچه هیدروژل‌های طبیعی با منشأ غیر حیوانی به دلیل زیست سازگاری[4] بیشتر و شرایط ژل شدن ملایم سودمندتر هستند، کنترل محدود شدهٔ ژل شدن، تفاوت‌های ذاتی در ترکیب مواد و کنترل محدود شدهٔ ویژگی‌های مکانیکی گزارش شده است (۶). هیدروژل آلژینات کاربرد زیادی به‌عنوان یک ساختار برای انکپسوله کردن سلول نشان داده است. آلژینات با خواص و ویژگی‌هایی از قبیل توانایی آن برای تشکیل هیدروژل در شرایط فیزیولوژیکی، تجزیهٔ ملایم ژل برای بازیابی سلول، شفافیت جهت ارزیابی میکروسکوپی، شبکهٔ منافذ ژل برای انتشار مواد مغذی و زائد شناخته می‌شود. انکپسوله کردن سلول در آلژینات سریع، غیرسمی و روش تطبیق‌پذیری برای انکپسوله کردن ماکرومولکول‌ها و سلول‌ها است. نتیجهٔ مطالعه‌ای نشان داد که ذخیرهٔ سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی در هیدروژل آلژینات، در دمای هیپوترمیک (۲۳-۴ درجهٔ سانتی‌گراد) عملکرد طبیعی این سلول‌ها را حفظ می‌کند (۹). در ایجاد ارگان‌های مصنوعی توسط انکپسوله کردن سلول‌ها یا بافت جهت درمان بیماری‌هایی از قبیل پارکینسون، نقص کبد، هیپوکلسمی و درد مزمن، ایجاد پانکراس مصنوعی برای درمان دیابت (انکپسوله کردن جزایر پانکراس)، بی کفایتی آدرنال در حال مطالعه است (۱۰، ۱۱). در این مقاله ما سعی داریم به بررسی ویژگی‌ها و کاربردهای داربست‌های ساخته شده از آلژینات بپردازیم.

معرفی آلژینات

آلژینات یک پلی‌ساکارید خطی مشتق از جلبک قهوه‌ای و محلول در آب است که از مونومرهای (M)[5] و (G)[6] تشکیل شده است (تصویر ۱). آلژینات متعلق به

[1] Neurodegenerative diseases
[2] Eextracellular matrix
[3] Poly (ethylene glycol)
[4] Biocompatibility
[5] D-mannuronicacid
[6] L -guluronicacid

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.76]
Downloaded from shefayekhatam.ir at 15:55 +0330 on Wednesday November 15th 2017

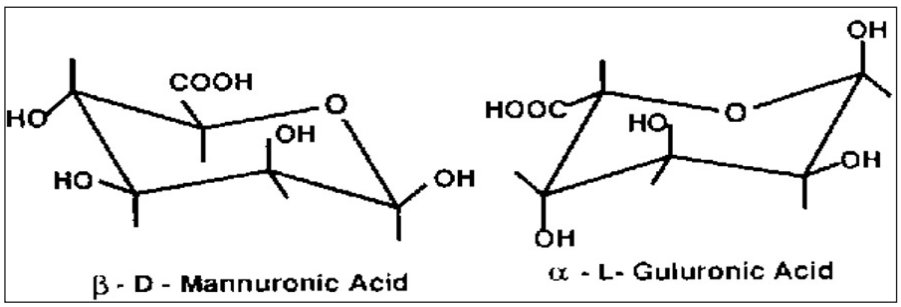
گروهی از ترکیبات است که به طور کلی توسط FDA[7] به‌عنوان مادهٔ بی‌خطر در نظر گرفته شده است. خواص هیدروژل آلژینات توسط توالی و ترکیب زنجیرهٔ مونومر تشکیل‌دهندهٔ آن تعیین می‌شود (۸).

معمولاً آلژینات به صورت نمک سدیم مورد استفاده قرار می‌گیرد و در اثر افزایش نمک‌های کاتیون‌های دو ظرفیتی مانند کلسیم، باریم و غیره و کاتیون‌های سه ظرفیتی خاصی مانند آهن و آلومینیوم که باعث ایجاد اتصال یونی و ایجاد پیوندهای متقاطع[8] میان گروه‌های کربوکسیل زنجیره‌های پلیمری می‌شود، به صورت ژل در می‌آید (۱۳). استحکام مکانیکی هیدروژل آلژینات بستگی به میزان تمایل کاتیون‌ها به آلژینات دارد. مطالعات نشان داده‌اند که ساختار شیمیایی، اندازهٔ مولکولی و فرایند تشکیل ژل هیدروژل نقش مهمی در خواص آن از جمله تورم، ثبات، قابلیت تجزیهٔ زیستی، ویژگی‌های ایمنی و زیست سازگاری دارد (۱۴). اندازهٔ منافذ هیدروژل آلژینات تشکیل شده بسیار متنوع است. پروتئین‌های بزرگ مانند فیبرینوژن به راحتی می‌توانند از هیدروژل آلژینات کلسیم عبور کنند. فقط سلول‌ها و برخی از آنزیم‌های با وزن مولکولی بالا مانند کاتالاز به طور کامل در هیدروژل آلژینات باقی می‌مانند (۱۵). آلژینات زیست سازگار است و برای بدن بی‌ضرر است و در صنعت مواد غذایی به‌عنوان قوام‌دهنده و تثبیت‌کننده استفاده می‌شود. این هیدروژل زیست سازگار امروزه به دلیل سهولت تهیه و ویژگی‌های مناسب آن جهت انکپسوله کردن سلول‌ها مورد توجه قرار گرفته است. داربست آلژینات توسط اتصال عرضی کاتیون کلسیم تشکیل شده و می‌تواند با حذف کلسیم تخریب شود (۱۶). تراکم شبکهٔ آلژینات در هیدروژل، با سختی آلژینات ارتباط دارد که به طور مستقیم به وسیلهٔ غلظت کاتیون تحت تأثیر قرار می‌گیرد. نتایج مطالعات نشان داده است که افزایش سختی هیدروژل منجر به کاهش نفوذپذیری هیدروژل و به دنبال آن کاهش زنده مانی و تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی انکپسوله می‌شود (۱۷).

به علت توانایی ژل شدن و ویسکوزیتهٔ بالای آلژینات در محلول‌های آبی، این ماده به طور گسترده‌ای در صنایع غذایی، آرایشی و دارویی استفاده می‌شود (۱۸). ویژگی‌های مفید آلژینات از قبیل زیست سازگاری و عدم تحریک سیستم ایمنی احتمالاً مربوط به خاصیت هیدروفیلیک آن می‌باشد (۱۹)، البته این پلی‌ساکارید باید جهت جلوگیری از ایجاد پاسخ‌های ایمنی بعد از پیوند در بدن با دقت زیاد تحت فرایندهای خالص‌سازی قرار گیرد. از آن جایی که سلول‌ها در طی فرایند ژل شدن و تشکیل اتصالات عرضی یونی آسیب نمی‌بینند، این ماده به طور وسیعی برای رهایش دارو، انکپسوله کردن سلول و تولید مجدد بافت استفاده می‌شود (۲۰).

خواص مکانیکی هیدروژل آلژینات می‌تواند به وسیلهٔ کنترل وزن مولکولی پلیمر، نسبت M:G، انواع اتصالات عرضی و غلظت کاتیون‌های اتصالات عرضی تعیین شود (۲۱). ژل‌های آلژینات غنی از G، منافذ بیشتر و جمع شدگی کمتری دارند، در حالی که ژل‌های با محتوای M نرم‌تر هستند و خاصیت الاستیکی و منافذ کمتری دارند (۲۲). انواعی از سلول‌ها شامل استئوبلاست‌ها، کندروسیت‌ها، سلول‌های جزایر پانکراس، سلول‌های مزانشیمی، فیبروبلاست و سلول‌های بنیادی عصبی در هیدروژل آلژینات به صورت in vivo و in vitro کشت داده شده‌اند (۲۵-۲۳).

پلی‌ساکاریدهای ماتریکس خارج سلولی هدایت آکسونی، عملکرد، تکامل سیناپسی و مهاجرت سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۲۶). بنابراین داربست‌هایی با پایهٔ پلی‌ساکاریدی یا داربست‌های اصلاح شده با پلی‌ساکاریدها مانند آلژینات در مهندسی بافت عصبی اهمیت ویژه‌ای دارند. توالی‌های پلی‌ساکاریدی آلژینات ممکن است مانند گروه‌های عملکردی در ماتریکس خارج سلولی مغز عمل کنند که می‌توانند آبشارهای انتقال سیگنال برای هدایت مهاجرت سلولی و رشد عصبی را تعدیل کنند. از آلژینات برای پر کردن حفره‌های ناشی ازآسیب‌های مغز و نخاع در موش استفاده شده است. همچنین از آلژینات جهت کاهش آستروگلیوزیس در نواحی آسیب‌دیدهٔ سیستم عصبی مرکزی نیز استفاده شده است (۲۷).



تصویر ۱- واحدهای تشکیل‌دهندهٔ اسید آلژینیک (۱۲).

[7] Food and drug administration
[8] Cross linking

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.76]
Downloaded from shefayekhatam.ir at 15:55 +0330 on Wednesday November 15th 2017

Mahoney و همکاران سلول‌های بنیادی عصبی را در هیدروژل آلژینات قرار داده و در محیط کشت DMEM/F12[9] محتوی FGF2[10] کشت دادند و پس از ۷ روز بیان نشانگرهای عصبی بتا توبولین III (نشانگر سلول بنیادی عصبی) و Nestin (نشانگر سلول‌های پیش‌ساز عصبی) را بررسی کردند و افزایش بیان بتا توبولین III را مشاهده کردند (۲۸). Xie و همکاران سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی را در هیدروژل پپتیدی و مدیوم نوروبازال همراه با فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF) و فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)[11] به عصب تمایز دادند (۲۹). Matyash و همکاران نشان دادند که هیدروژل آلژینات می‌تواند یک ماتریکس چسبنده برای نورون‌های انسان و موش فراهم کند و رشد عصبی را تسهیل نماید (۲۷). نتایج حاصل از آزمایشات Chayosumrit و همکاران نشان داد که سلول‌های بنیادی جنینی انسانی انکپسوله شده در هیدروژل آلژینات بقای سلولی بیشتری دارند (۳۰).

نورون‌های کشت شده در هیدروژل آلژینات نسبت به استرس اکسیداتیو القاء شده به وسیلهٔ پر اکسید هیدروژن مقاومت بیشتری نشان دادند و در مقایسه با نورون‌های کشت شده در پلیت‌های با پوشش poly L-lysine مدت بیشتری زنده ماندند (۲۷). در مطالعهٔ اثرات محافظتی آلژینات در برابر مرگ سلولی ناشی از استرس اکسیداتیو بررسی شده و مکانیسم احتمالی اثر آن، به ویژه اثر این ماده بر مسیرهای حفاظتی Nrf-2[12]، اتوفاژی و میتوفاژی، مورد توجه قرار گرفته است. بدین منظور از ردهٔ سلول‌های PC12[13] که دارای گیرندهٔ فاکتور رشد نورونی هستند، به‌عنوان مدل سلولی و از هیدروژن پر اکساید به‌عنوان عامل اکسیداتیو استفاده شد. نتایج نشان می‌دهد آلژینات توانایی حفاظت از سلول‌های شبه نورونی PC12 در برابر استرس اکسیداتیو و به عبارتی آپوپتوز و التهاب را دارد. از طرف دیگر، این ماده توانایی فعال کردن مسیرهای حفاظت سلولی شامل مسیرهای Nrf-2، Nrf-1[14]، اتوفاژی و میتوفاژی را دارد (۳۱).

اگرچه از داربست‌های دیگری از قبیل هیدروژل پلی اتیلن گلیکول به‌عنوان حامل سلول‌های پیش‌ساز عصبی (۲۸) و کیتوزان جهت رشد سلول‌های شوان (۳۲) استفاده شده است، به نظر می‌رسد وجود آلرژی در بعضی افراد نسبت به PEG و منشأ حیوانی کیتوزان، استفاده از این داربست‌ها را محدود می‌کند (۷). با توجه به خصوصیات مناسب آلژینات و نظر به اینکه در سیستم عصبی ماتریکس خارج سلولی بسیار کمی وجود دارد آلژینات می‌تواند به‌عنوان ماتریکس خارج سلولی عمل کند و می‌توان از این داربست جهت پیوند سلول در بیماری‌های تحلیل برندهٔ عصبی استفاده نمود (۳۳).

خواص و اشکال هیدروژل

مزیت مهم استفاده از هیدروژل برای پیوند این است که می‌تواند با توجه به نیاز، به اشکال و ابعاد خاص ساخته شود. نوع، شکل و ابعاد هیدروژل‌ها بر رهاسازی ترکیبات دارویی -درمانی به دام افتاده در آن‌ها مؤثر است. انتخاب مواد مناسب داربست هیدروژل به خواص فیزیکی و اثر متقابل بیولوژیکی آن‌ها بستگی دارد. هیدروژل آلژینات به اشکال مختلف مانند بید، بلوک، فیلم، الیاف و غیره برای کاربردهای مختلف تولید شده است. آلژینات در اشکال مختلف مانند بلوک‌های هیدروژل، اسفیر، میکروکپسول و غیره استفاده می‌شود. ماکرو و میکرو بیدهای آلژینات در موارد دارو درمانی مانند انسولین و ملاتونین استفاده شده است. همچنین بیدهای آلژینات به‌عنوان وسیلهٔ حامل برای پیوند سلول‌های زنده دارای اثر درمانی است (۳۴).

مشخصات فیزیکی داربست آلژینات

بسیاری از داربست‌های به کار رفته در مهندسی بافت معمولاً فضایی را که به طور معمول توسط بافت میزبان اشغال شده را پر می‌کنند و برای سلول‌هایی که قرار است در آینده به ترمیم ناحیهٔ ضایعه بپردازند به‌عنوان یک چارچوب عمل می‌کنند. گرافت نه تنها باید قادر به تحمل باری باشد که به طور طبیعی در بافت وارد می‌شده، بلکه باید بتواند استحکام مورد نیاز جهت رشد سلول‌ها در داربست را فراهم کند. این خواص در آلژینات به ترکیب پلیمر، پیوند عرضی و شرایط ایجاد ژل مانند دما و pH بستگی دارد. مقاومت مکانیکی و فشرده‌سازی آلژینات می‌تواند با افزایش نسبت β-(1-4)-linked به α-(1-4)- linked L-guluronic acid (G) (D-mannuronic acid (M و یا با افزایش طول قطعات G افزایش یابد (۳۵). استحکام مکانیکی پیوندهای یونی آلژینات با افزایش غلظت یون و استفاده از کاتیون‌های دو ظرفیتی با میل ترکیبی بیشتر به آلژینات افزایش می‌یابد (۳۶). وجود این متغیرها در بیومکانیک داربست امکان ایجاد ماتریکس خارج سلولی مناسب برای هر بافت را متناسب با خصوصیات فیزیولوژیکی بافت مورد نظر فراهم می‌کند. برای مثال نتایج مطالعه نشان داد که تغییر در ساختار پایه و خواص ویسکوالاستیک هیدروژل آلژینات با تغییر در غلظت کلسیم در شرایط فیزیولوژیکی بر پاسخ اولیهٔ کندروسیت‌های گاوی در داربست آلژینات اثرگذار است (۳۷).

ویژگی‌ها و قابلیت انتقال مواد توسط آلژینات

موفقیت این هیدروژل در کاربردهای مهندسی بافت بستگی به توانایی آن در حمل و نقل مناسب گازها، مواد

[9] Dulbecco's modified eagle medium/nutrient mixture F-12
[10] Fibroblast growth factor 2
[11] Eepidermal growth factor
[12] Nuclear factor erythroid 2–related factor 2
[13] Pheochromocytoma cell
[14] Nuclear respiratory factor 1

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.76]
Downloaded from shefayekhatam.ir at 15:55 +0330 on Wednesday November 15th 2017

غذایی، سلول‌ها، مواد زائد و غیره به داخل و خارج از داربست دارد. خواص ژل مانند نوع پلیمر و اندازهٔ پلیمر به تعیین ماهیت تخلخل ژل کمک می‌کند. در نتیجه میزان انتشار به داخل و خارج از هیدروژل به اندازه و وزن مولکولی ذرات در مقایسه با اندازهٔ خلل و فرج در هیدروژل بستگی دارد. انتشار ترکیبات با وزن مولکولی بالا به داخل و خارج هیدروژل آلژینات با افزایش غلظت آلژینات یا افزایش پیوندهای عرضی یون‌های Ca^{2+} کاهش می‌یابد. افزایش دریافت اکسیژن، مواد مغذی و حذف مواد زائد برای هیدروژل حاوی سلول ضروری است (۳۸).

ویژگی‌های بیولوژیکی آلژینات

سلول‌ها برای عمدهٔ هیدروژل‌ها به استثنای کلاژن که یکی از پروتئین‌های تشکیل‌دهندهٔ اجزای ماتریکس خارج سلولی است فاقد گیرنده هستند و در نتیجه سلول‌ها نمی‌توانند به آن‌ها اتصال یابند. از آنجا که هیدروژل‌ها آب دوست هستند، پروتئین‌های ECM به راحتی بر روی سطح آن‌ها جذب نمی‌شود (۳۹). بهترین راه برای تغییر سطوح هیدروژل جهت ارائهٔ گیرنده‌های اتصال سلولی، اتصال یک پروتئین ماتریکس خارج سلولی یا یک توالی پپتیدی توسط پیوند کوالانسی به سطح هیدروژل است (۴۰). بدین منظور عمدتاً از توالی پپتیدی آرژنین –گلیسین –اسید اسپارتیک – سرین (RGDS) استفاده می‌شود. به طور طبیعی این توالی در پروتئین‌های ECM مانند لامینین، فیبرونکتین و کلاژن وجود دارد. با این وجود توالی RGDS برای اتصال سلول‌های عصبی اختصاصی نمی‌باشند. معمولاً توالی‌های پپتیدی دیگر برای این منظور به کار گرفته می‌شوند که شامل یروزین –ایزولوسین –گلیسین – سرین –آرژنین (YIGSR) یا ایزولوسین –لیزین –والین- آلانین –والین (IKVAV) می‌باشند. مطالعات متعددی انجام شده است تا ثابت کند که پپتید ذکر شده در بالا می‌تواند با پیوند کووالانسی به آلژینات اتصال یابد و مشخص شده است که این امر سبب بهبود اتصال سلول‌های عصبی می‌گردد (۴۱). مطالعات نشان داده‌اند که توالی‌های YIGSR و IKVAV سبب ارتقاء تعداد بیشتری نوریت در هر سلول عصبی و همچنین اتصال انتخابی سلول‌های عصبی می‌شوند (۴۲).

زیست سازگاری آلژینات

آلژینات توسط سازمان غذا و دارو آمریکا (FDA) جزء ردهٔ محصولات کاملاً امن در نظر گرفته شده است. ویژگی‌های ایده‌آل داربست برای بازسازی عصب شامل زیست سازگاری، التهاب کمتر، قابلیت تجزیهٔ بیولوژیکی کنترل شده و مواد حاصل از تجزیهٔ غیرسمی، تخلخل جهت رگزایی، مهاجرت سلولی و ایجاد ماتریکس سه‌بعدی با خواص مکانیکی مناسب مشابه ماتریکس خارج سلولی است (۴۵-۴۳).

آلژینات با ویژگی‌هایی از قبیل توانایی ایجاد هیدروژل در شرایط فیزیولوژیکی، تجزیهٔ ملایم ژل جهت بازیابی سلول‌ها، شفافیت برای ارزیابی میکروسکوپی، شبکهٔ منافذ ژل برای انتشار مواد مغذی و زائد شناخته می‌شود (۴۶).

مطالعات متعددی نیز انجام شده است که در آن آلژینات به صورت خوراکی به حیوانات آزمایشگاهی در دوزهای متفاوت و برای زمان‌های مختلف داده شد و مرگ و اثرات سوئی در آن‌ها مشاهده نشد (۴۷). در حالی که اکثر مطالعات نشان می‌دهد که آلژینات غیرسمی است، برخی مطالعات نشان می‌دهد که در بدن ممکن است واکنش جسم خارجی[15] نسبت به آلژینات رخ دهد. واکنش جسم خارجی سبب ایجاد لایهٔ فیبروز اطراف گرافت هیدروژل شده که پس از آن نکروز رخ داده و در نهایت منجر به کاهش و لغو اثر پیوند می‌گردد (۴۸). این نوع واکنش ممکن است در نتیجهٔ آلودگی‌های موجود در آلژینات خام مورد استفاده در این مطالعات ایجاد شده باشد. آلژینات را می‌توان با تکرار فیلتراسیون جهت کمک به حذف آلاینده‌ها و ایجاد آلژینات زیست سازگار خالص نمود (۴۹). آلژینات سیستم ایمنی را تحریک نمی‌کند (۳۴) و خاصیت ژلهٔ آن اجازهٔ انکپسوله کردن مواد مختلف با حداقل آسیب را می‌دهد (۵۰، ۳۴).

هیدروژل آلژینات جهت انکپسوله کردن سلول ها

از آنجا که هیدروژل آلژینات بسیار آسان تهیه می‌شود و از طرف دیگر ایمن و بی‌خطر است جهت انتقال و تحویل دارو در بدن مورد مطالعه قرار گرفته و همچنین تصور می‌شود این ماده انتخابی برای انکپسوله کردن سلول است. رهاسازی پروتئین را از هیدروژل می‌توان با تغییر خواص هیدروژل مانند تغییر غلظت آلژینات یا تغییر پیوندهای یونی کنترل نمود (۵۱). سرعت آزادسازی داروها نیز می‌تواند با پوشش دادن هیدروژل با پلی‌پپتیدهایی مانند پلی –ال –اورنیتین[16] و پلی –ال –لیزین کنترل شود. این پوشش پلی‌پپتیدی نه تنها سرعت رهایش را تحت تأثیر قرار می‌دهد، همچنین می‌تواند مواد را به صورت انتخابی بر اساس اندازه آزاد کند. در مواردی که این هیدروژل برای انکپسوله کردن سلول استفاده شود، پوشش پلی‌پپتیدی می‌تواند به‌عنوان یک مانع در برابر سیستم ایمنی میزبان عمل کند، در حالی که هنوز ترکیبات درمانی اجازهٔ انتشار دارند. انکپسوله کردن سلول یکی از مهم‌ترین یافته‌ها برای سلول درمانی است. به طور کلی سلول‌های

[15] Foreign body reaction
[16] Poly-L-ornithine

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.76]
Downloaded from shefayekhatam.ir at 15:55 +0330 on Wednesday November 15th 2017

غیراتولوگ انکپسوله سایتوکین‌هایی را ترشح می‌کنند که در نهایت منجر به پاسخ سیستم ایمنی میزبان و احاطه شدن کپسول‌های حاوی سلول به وسیلهٔ بافت التهابی می‌شوند. این پاسخ التهابی باعث کاهش بقای سلول‌های انکپسوله می‌شود (۵۲). سلول‌های بنیادی مزانشیمی انکپسوله شده در هیدروژل آلژینات به خوبی توسط سیستم عصبی مرکزی تحمل می‌شوند (۵۳).

در مطالعه‌ای NPCs[17] انکپسوله شده با PLGA-AL[18] در هیدروژل آلژینات در روزهای ۱، ۳، ۵ و ۷ بررسی شد و نتایج آزمایشات نشان داد که این سلول‌ها با سرعت بالاتری در مقایسه با NPCs کشت شده در هیدروژل آلژینات استاندارد تکثیر می‌شوند (۵۴). Purcell و همکاران نشان دادند که تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی انکپسوله در هیدروژل آلژینات بعد از روز ۴ افزایش می‌یابد (۵۵). در مطالعه‌ای سلول‌های بنیادی جدا شده از بافت چربی انسانی در محیط کشت عصبی القاء و سپس در هیدروژل آلژینات انکپسوله شدند. نتایج این مطالعه نشان داد اگرچه بیان نشانگرهای Nestin، GFAP[19] و MAP2[20] به طور معنی‌داری افزایش یافت، میزان رشد این سلول‌ها در مقایسه با سلول‌های کشت تک لایه کاهش یافت (۵۶). همچنین میزان تکثیر سلول‌های انکپسوله با گذشت زمان تغییر معنی‌داری نداشت در حالی که میزان بیان Nestin و GFAP با گذشت زمان کاهش و میزان بیان MAP2 افزایش یافت (۵۷). هیدروژل آلژینات همچنین می‌تواند با پلی‌کاتیون‌هایی مانند پلی -ال -اورنیتین پوشش داده شود. پلی -ال -اورنیتین در این حالت به‌عنوان یک غشاء نیمه تراوا ورود و خروج مواد به هیدروژل را تنظیم می‌کند. بنابراین این پوشش می‌تواند از تأثیر ایمونوگلوبولین‌های میزبان بر سلول‌های انکپسوله شده جلوگیری کند و همچنین اجازهٔ انتشار عوامل نوروتروفیک را از سلول‌ها می‌دهد. بنابراین با این روش نیازی به سرکوب سیستم ایمنی میزبان وجود ندارد. آلژینات همچنین می‌تواند با پپتید خاصی اصلاح شود تا سطح هیدروژل برای چسبندگی سلول و بازسازی مطلوب‌تر گردد (۵۸).

کاربرد آلژینات در آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی

آلژینات به‌عنوان یک داربست تجزیه‌پذیر در شرایط in vitro و in vivo جهت هدایت الیاف عصبی مورد مطالعه قرار گرفته است (۵۵). مطالعهٔ Günther و همکاران نشان داد که آرایش آکسون‌ها نسبت به یکدیگر در داربست آلژینات بعد از پیوند در ناحیهٔ ضایعهٔ آسیب نخاعی نسبت به گروه کنترل موازی بوده، در حالی که در گروه کنترل آکسون نورون‌ها در جهات مختلف رشد داشته‌اند. بنابراین استفاده از آلژینات می‌تواند چالش بزرگ هدایت بازسازی آکسون در سراسر محل ضایعه را مدیریت کند. اما مسئلهٔ مهمی که باید در مورد استفاده از آلژینات به‌عنوان داربست در ترمیم ضایعات عصبی در نظر گرفت، سرعت تخریب بالای این ماده در بدن می‌باشد و قبل از آنکه در محل ضایعه آکسون بتواند بیش از ۲ میلی‌متر رشد کند، تجزیه می‌شود (۵۹). بنابراین جهت استفاده از داربستی از جنس آلژینات برای ترمیم آسیب‌های عصبی باید از روشی استفاده کرد که سرعت تخریب آن را کاهش دهد.

Ansorena و همکاران در تحقیقات خود نشان دادند که هیدروژل آلژینات تزریقی بارگذاری شده با GDNF[21] سبب بهبود عملکرد در مدل همیسکشن[22] آسیب نخاعی می‌شود (۳۱). آن‌ها نشان دادند که تزریق این داربست در موش نخاعی مدل همیسکشن باعث تشکیل نوروفیلامنت‌های بیشتری در ناحیهٔ ضایعه می‌شود. از طرفی مطالعه‌ای دیگر نشان داد که آلژینات ممکن است یک محیط مناسب برای افزایش طول آکسون نخاع فراهم کند (۶۰).

در مطالعه‌ای از داربست آلژینات با ساختار اسفنجی استفاده شد و سلول‌های بنیادی عصبی از هیپوکامپ جداسازی و بعد از کشت به آن تزریق گردید و در نهایت ساختار ترکیبی به ناحیهٔ آسیب، پیوند زده شد. نتایج مطالعهٔ انجام شده نشان داد که علایم حرکتی بهبود یافته و ناحیهٔ آسیب از نظر بافتی ترمیم شده است.

نشان داده شده است که سلول‌های استرومایی مزانشیمی، محیط التهابی بافت‌های مختلف بدن از جمله سیستم عصبی مرکزی را تنظیم می‌کنند. اما تاکنون موفقیت استفادهٔ مستقیم از این سلول‌ها در مغز به علت کاهش زیستایی این سلول‌ها محدود بوده است. با این حال، جهت برطرف ساختن این مشکل Stucky و همکاران سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC)[23] را در میکروسفیرهای آلژینات انکپسوله کرده و توانایی این سلول‌های بنیادی مزانشیمی انکپسوله شده را در کاهش التهاب در هیپوکامپ کشت داده شدهٔ موش صحرایی مورد ارزیابی قرار دادند. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی انکپسوله در آلژینات این قابلیت را دارند که به‌عنوان یک حامل بهبود یافته برای پیوند مورد استفاده قرار گیرند و همچنین این روش دارای اثر درمانی در التهاب‌های سیستم عصبی می‌باشد (۶۱).

Heile و همکاران نشان دادند پیوند سلول‌های بنیادی

[17] Neural progenitor cells
[18] Poly lactid-co-glycolide alginate lyase
[19] Glial fibrillary acidic protein
[20] Microtubule-associated protein 2
[21] Glial cell-derived neurotrophic factor
[22] Hemi section
[23] Mesenchymal stem cell

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.76]
Downloaded from shefayekhatam.ir at 15:55 +0330 on Wednesday November 15th 2017

جدول ۱- خلاصهٔ برخی مطالعات انجام شده در مورد کاربرد هیدروژل آلژینات در مهندسی بافت عصبی.

نوع داربست	نوع سلول	نتیجه	منبع
هیدروژل آلژینات	سلول‌های بنیادی عصبی موش صحرایی - سلول‌های بنیادی عصبی انسان	تسهیل رشد عصبی، مقاومت سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو	۱۸
هیدروژل آلژینات	سلول‌های بنیادی عصبی موش صحرایی	افزایش بیان نشانگر عصبی III بتا توبولین	۱۹
هیدروژل آلژینات -GDNF	-	افزایش تشکیل نوروفیلامنت در ناحیهٔ آسیب دیدهٔ نخاع موش	۲۲
آلژینات -PLGA-AL	سلول‌های پیش‌ساز عصبی موش صحرایی	سرعت بالاتر تکثیر سلولی	۳۸
هیدروژل آلژینات	سلول‌های بنیادی عصبی موش	افزایش میزان تکثیر سلولی	۳۹
هیدروژل آلژینات	سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی انسان	کاهش تکثیر سلولی -افزایش بیان نشانگرهای عصبی Nestin، GFAP و MAP2	۴۰
هیدروژل آلژینات	سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی انسان	کاهش بیان Nestin و GFAP افزایش بیان MAP2	۴۱
هیدروژل آلژینات	سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان موش	پیشبرد بازسازی آکسون در طناب نخاعی آسیب دیده در موش	۴۳
هیدروژل آلژینات	سلول‌های بنیادی مزانشیمی موش صحرایی	کاهش TNFα و کاهش میزان التهاب عصبی	۴۵
هیدروژل آلژینات	سلول‌های بنیادی مزانشیمی موش صحرایی	کاهش مرگ سلول‌های عصبی در هیپوکامپ و سلول‌های گلیال کورتیکال، کاهش ناهنجاری‌های سیتواسکلتی عصبی	۴۶

مزانشیمی انکپسوله با آلژینات آسیب‌شناسی سلولی را پس از آسیب‌های مغزی بهبود می‌بخشد (۶۲).

نتیجه‌گیری

آلژینات دارای قابلیت و پتانسیل‌های فراوانی است. این ماده قابلیت استفاده در بسیاری از فعالیت‌های کاربردی پزشکی به‌خصوص در زمینه‌های ترمیم زخم، انتقال مواد دارویی، کشت سلول در شرایط آزمایشگاهی و مهندسی بافت دارد. آلژینات دارای ویژگی‌های جذابی مانند زیست سازگاری، ارزان و در دست بودن مادهٔ اولیه و امکان اعمال تغییرات ساده برای آماده‌سازی مشتقات آلژینات با خواص جدید می‌باشد. با وجود این مزایا، پیوندهای یونی آلژینات در pH طبیعی با از دست دادن اتصالات عرضی کاتیون‌های دو ظرفیتی تجزیه می‌شوند که منجر به تجزیهٔ کنترل نشده و آهسته در شرایط in vivo می‌شود (۶۳). به‌علاوه سلول‌ها به طور طبیعی به آلژینات نمی‌چسبند (۶۴). راهبردهای مورد استفاده برای اصلاح این مشکل شامل روش‌های فیزیکی و یا شیمیایی می‌باشد. هنگامی‌که ژل‌های آلژینات جهت پیوند سلول استفاده می‌شوند اغلب اصلاح کووالانسی آلژینات جهت پیشبرد اتصال سلولی، مطلوب است، چون آلژینات طبیعی چسبندگی قابل توجهی را ایجاد نمی‌کند (۶۳). سلول‌های پستانداران گیرنده‌هایی برای پلیمرهای آلژینات ندارند که ژل‌های آلژینات را نسبتاً بی اثر می‌کند. یک روش برای ایجاد چسبندگی سلولی استفاده از مولکول‌های چسبندگی سلولی از قبیل لامینین، فیبرونکتین و کلاژن همراه با آلژینات است. تجزیه آلژینات می‌تواند به وسیلهٔ دستکاری وزن مولکولی و ترکیب آن کنترل شود (۶۵). هیدروژل آلژینات با اتصالات عرضی دو ظرفیتی با ژلاتین درجهٔ بالاتری از چسبندگی سلولی، گسترش، مهاجرت، تکثیر و همچنین میزان تجزیهٔ سریع‌تری را نشان می‌دهد (۶۶).

با توجه به راهبرد استفاده از مولکول‌هایی با ساختار شیمیایی مختلف، وزن مولکولی متفاوت، امکان طراحی و ساخت داربست آلژینات مناسب جهت استفاده در بافت‌های مختلف از جمله بافت عصبی وجود دارد. از طرفی داربست آلژینات شباهت ساختاری به ماتریکس خارج سلولی در بافت‌ها را حفظ می‌کند و با ایجاد تغییرات در ساختار آن می‌تواند نقش‌های مهمی در مهندسی بافت عصبی بازی کند. با این وجود استفاده از این هیدروژل به‌عنوان داربست سلولی در شرایط in vivo در انسان نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.76]
Downloaded from shefayekhatam.ir at 15:55 +0330 on Wednesday November 15th 2017

منابع

1. Hunt N, Smith AM, Gbureck U, Shelton R, Grover L. Encapsulation of fibroblasts causes accelerated alginate hydrogel degradation. Acta Biomater. 2010; 6(9): 3649-56.

2. Dutta RC, Dutta AK. Cell-interactive 3D-scaffold; advances and applications. Biotechnol Adv. 2009; 27(4): 334-9.

3. Garg T, Goyal AK. Biomaterial-based scaffolds–current status and future directions. Expert Opin Drug Deliv. 2014; 11(5): 767-89.

4. Hunt JA, Chen R, van Veen T, Bryan N. Hydrogels for tissue engineering and regenerative medicine. Journal of Materials Chemistry B. 2014; 2(33): 5319-38.

5. Lam J, Clark EC, Fong EL, Lee EJ, Lu S, Tabata Y, et al. Data describing the swelling behavior and cytocompatibility of biodegradable polyelectrolyte hydrogels incorporating poly (L-lysine) for applications in cartilage tissue engineering. Data Brief. 2016; 7: 614-9.

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

7. Wenande E, Garvey LH. Immediate-type hypersensitivity to polyethylene glycols: a review. Clin Exp Allergy. 2016; 46(7): 907-22.

8. Lee KY, Mooney DJ. Alginate: properties and biomedical applications. Progress in Polymer Science. 2012; 37(1): 106-26.

9. Swioklo S, Constantinescu A, Connon CJ. Alginate-encapsulation for the improved hypothermic preservation of human adipose-derived stem cells. Stem Cells Transl Med. 2016; 5(3): 339-49.

10. Andersen T, Auk-Emblem P, Dornish M. 3D cell culture in alginate hydrogels. Microarrays. 2015; 4(2): 133-61.

11. Balyura M, Gelfgat E, Ehrhart-Bornstein M, Ludwig B, Gendler Z, Barkai U, et al. Transplantation of bovine adrenocortical cells encapsulated in alginate. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2015; 112(8): 2527-32.

12. Gacesa P, Russell N. The structure and properties of alginate. Pseudomonas Infection and Alginates. 1990; 29-49.

13. Castilho M, Rodrigues J, Pires I, Gouveia B, Pereira M, Moseke C, et al. Fabrication of individual alginate-TCP scaffolds for bone tissue engineering by means of powder printing. Biofabrication. 2015; 7(1): 015004

14. Bregman BS, Kunkel-Bagden E, Schnell L, Dai HN, Gao D, Schwab ME. Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors. Nature. 1995; 378(6556): 498-501.

15. Maiti UN, Lim J, Lee KE, Lee WJ, Kim SO. Three-dimensional shape engineered, interfacial gelation of reduced graphene oxide for high rate, large capacity supercapacitors. Advanced Materials. 2014; 26(4): 615-9.

16. Li X, Liu T, Song K, Yao L, Ge D, Bao C, et al. Culture of neural stem cells in calcium alginate beads. Biotechnology Progress. 2006; 22(6): 1683-9.

17. Banerjee A, Arha M, Choudhary S, Ashton RS, Bhatia SR, Schaffer DV, et al. The influence of hydrogel modulus on the proliferation and differentiation of encapsulated neural stem cells. Biomaterials. 2009; 30(27): 4695-9.

18. Li X, Feng J, Zhang R, Wang J, Su T, Tian Z, et al. Quaternized chitosan/alginate-fe3o4 magnetic nanoparticles enhance the chemosensitization of multidrug-resistant gastric carcinoma by regulating cell autophagy activity in mice. J Biomed Nanotechnol. 2016; 12(5): 948-61.

19. Chen C-Y, Ke C-J, Yen K-C, Hsieh H-C, Sun J-S, Lin F-H. 3D porous calcium-alginate scaffolds cell culture system improved human osteoblast cell clusters for cell therapy. Theranostics. 2015; 5(6): 643-55.

20. Haseeb MT, Hussain MA, Yuk SH, Bashir S, Nauman M. Polysaccharides based superabsorbent hydrogel from Linseed: Dynamic swelling, stimuli responsive on–off switching and drug release. Carbohydr Polym. 2016; 136: 750-6.

21. Mallardi A, Angarano V, Magliulo M, Torsi L, Palazzo G. General approach to the immobilization of glycoenzyme chains inside calcium alginate beads for bioassay. Anal Chem. 2015; 87(22): 11337-44.

22. Kabu S, Gao Y, Kwon BK, Labhasetwar V. Drug delivery, cell-based therapies, and tissue engineering approaches for spinal cord injury. J Control Release. 2015; 219: 141-54.

23. Kim TH, An DB, Oh SH, Kang MK, Song HH, Lee JH. Creating stiffness gradient polyvinyl alcohol hydrogel using a simple gradual freezing–thawing

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.76]

Downloaded from shefayekhatam.ir at 15:55 +0330 on Wednesday November 15th 2017

method to investigate stem cell differentiation behaviors. Biomaterials. 2015; 40: 51-60.

24. Park M, Lee D, Hyun J. Nanocellulose-alginate hydrogel for cell encapsulation. Carbohydrate Polymers. 2015; 116: 223-8.

25. Wang X, Hao T, Qu J, Wang C, Chen H. Synthesis of thermal polymerizable alginate-GMA hydrogel for cell encapsulation. Journal of Nanomaterials. 2015; 2015: 1-8.

26. Saha K, Keung AJ, Irwin EF, Li Y, Little L, Schaffer DV, et al. Substrate modulus directs neural stem cell behavior. Biophysical Journal. 2008; 95(9): 4426-38.

27. Matyash M, Despang F, Mandal R, Fiore D, Gelinsky M, Ikonomidou C. Novel soft alginate hydrogel strongly supports neurite growth and protects neurons against oxidative stress. Tissue Engineering Part A. 2011; 18(1-2): 55-66.

28. Mahoney MJ, Anseth KS. Three-dimensional growth and function of neural tissue in degradable polyethylene glycol hydrogels. Biomaterials. 2006; 27(10): 2265-74.

29. Xie X, Tang Z, Chen J, Yang J, Zeng W, Liu N, et al. Neurogenesis of adipose-derived stem cells in hydrogel. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2011; 31(2): 174-7.

30. Chayosumrit M, Tuch B, Sidhu K. Alginate microcapsule for propagation and directed differentiation of hESCs to definitive endoderm. Biomaterials. 2010; 31(3): 505-14.

31. Ansorena E, De Berdt P, Ucakar B, Simón-Yarza T, Jacobs D, Schakman O, et al. Injectable alginate hydrogel loaded with GDNF promotes functional recovery in a hemisection model of spinal cord injury. International Journal of Pharmaceutics. 2013; 455(1): 148-58.

32. Yuan Y, Zhang P, Yang Y, Wang X, Gu X. The interaction of Schwann cells with chitosan membranes and fibers in vitro. Biomaterials. 2004; 25(18): 4273-8.

33. Rowley JA, Madlambayan G, Mooney DJ. Alginate hydrogels as synthetic extracellular matrix materials. Biomaterials. 1999; 20(1): 45-53.

34. Shapiro L, Cohen S. Novel alginate sponges for cell culture and transplantation. Biomaterials. 1997; 18(8): 583-90.

35. Desai RM, Koshy ST, Hilderbrand SA, Mooney DJ, Joshi NS. Versatile click alginate hydrogels crosslinked via tetrazine–norbornene chemistry. Biomaterials. 2015; 50: 30-7.

36. Shahriari D, Koffler J, Lynam DA, Tuszynski MH, Sakamoto JS. Characterizing the degradation of alginate hydrogel for use in multilumen scaffolds for spinal cord repair. Journal of Biomedical Materials Research Part A. 2016; 104(3): 611-9.

37. Wan LQ, Jiang J, Arnold DE, Guo XE, Lu HH, Mow VC. Calcium concentration effects on the mechanical and biochemical properties of chondrocyte-alginate constructs. Cellular and Molecular Bioengineering. 2008; 1(1): 93-102.

38. Wu J, Kong T, Yeung KWK, Shum HC, Cheung KMC, Wang L, et al. Fabrication and characterization of monodisperse PLGA–alginate core–shell microspheres with monodisperse size and homogeneous shells for controlled drug release. Acta Biomaterialia. 2013; 9(7): 7410-9.

39. Ng KW, Torzilli PA, Warren RF, Maher SA. Characterization of a macroporous polyvinyl alcohol scaffold for the repair of focal articular cartilage defects. Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine. 2014; 8(2): 164-8

40. Khetan S, Guvendiren M, Legant WR, Cohen DM, Chen CS, Burdick JA. Degradation-mediated cellular traction directs stem cell fate in covalently crosslinked three-dimensional hydrogels. Nature Materials. 2013; 12(5): 458-65

41. Nakashima Y, Tsusu K, Minami K, Nakanishi Y. Development of a cell culture surface conversion technique using alginate thin film for evaluating effect upon cellular differentiation. Rev Sci Instrum. 2014; 85(6): 065004.

42. Tong Y, Shoichet M. Enhancing the neuronal interaction on fluoropolymer surfaces with mixed peptides or spacer group linkers. Biomaterials. 2001; 22(10): 1029-34.

43. Wen X, Tresco PA. Fabrication and characterization of permeable degradable poly (DL-lactide-co-glycolide) (PLGA) hollow fiber phase inversion membranes for use as nerve tract guidance channels. Biomaterials. 2006; 27(20): 3800-9.

44. Verreck G, Chun I, Li Y, Kataria R, Zhang Q, Rosenblatt J, et al. Preparation and physicochemical characterization of biodegradable nerve guides containing the nerve growth agent sabeluzole. Biomaterials. 2005; 26(11): 1307-15.

45. Amado S, Simoes M, da Silva PA, Luís A, Shirosaki Y, Lopes M, et al. Use of hybrid chitosan membranes and N1E-115 cells for promoting nerve regeneration in an axonotmesis rat model. Biomaterials. 2008; 29(33):

www.SID.ir

Archive of SID

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.4.76]
Downloaded from shefayekhatam.ir at 15:55 +0330 on Wednesday November 15th 2017

4409-19.

46. Smidsrød O, Skja G. Alginate as immobilization matrix for cells. Trends in Biotechnology. 1990; 8: 71-8.

47. Rhim J-W. Physical and mechanical properties of water resistant sodium alginate films. LWT-Food Science and Technology. 2004; 37(3): 323-30.

48. Amano J, Ito KI, Yamaura K, Matsumoto K, Nakamura T. Fibrosis inhibitor for implanted organ. United States patent; 2011.

49. Sondermeijer HP, Witkowski P, Woodland D, Seki T, Aangenendt FJ, van der Laarse A, et al. Optimization of alginate purification using polyvinylidene difluoride membrane filtration: effects on immunogenicity and biocompatibility of three-dimensional alginate scaffolds. Journal of Biomaterials Applications. 2016; 31(4): 510-20.

50. Klöck G, Pfeffermann A, Ryser C, Gröhn P, Kuttler B, Hahn H-J, et al. Biocompatibility of mannuronic acid-rich alginates. Biomaterials. 1997; 18(10): 707-13

51. Zehnder T, Sarker B, Boccaccini AR, Detsch R. Evaluation of an alginate–gelatine crosslinked hydrogel for bioplotting. Biofabrication. 2015; 7(2): 025001.

52. Orive G, Tam SK, Pedraz JL, Hallé J-P. Biocompatibility of alginate–poly-l-lysine microcapsules for cell therapy. Biomaterials. 2006; 27(20): 3691-700.

53. de Groot M, Schuurs TA, van Schilfgaarde R. Causes of limited survival of microencapsulated pancreatic islet grafts. J Surg Res. 2004; 121(1): 141-50.

54. Ashton RS, Banerjee A, Punyani S, Schaffer DV, Kane RS. Scaffolds based on degradable alginate hydrogels and poly (lactide-co-glycolide) microspheres for stem cell culture. Biomaterials. 2007; 28(36): 5518-25.

55. 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.

56. Khosravizadeh Z, Razavi S, Bahramian H, Kazemi M. The beneficial effect of encapsulated human adipose-derived stem cells in alginate hydrogel on neural differentiation. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2014; 102(4): 749-55.

57. Razavi S, Khosravizadeh Z, Bahramian H, Kazemi M. Time-dependent effect of encapsulating alginate hydrogel on neurogenic potential. Cell J. 2015; 17(2): 304.

58. Hillberg AL, Kathirgamanathan K, Lam JB, Law LY, Garkavenko O, Elliott RB. Improving alginate-poly-L-ornithine-alginate capsule biocompatibility through genipin crosslinking. J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2013; 101(2): 258-68.

59. Günther MI, Weidner N, Müller R, Blesch A. Cell-seeded alginate hydrogel scaffolds promote directed linear axonal regeneration in the injured rat spinal cord. Acta Biomater. 2015; 27: 140-50.

60. Kataoka K, Suzuki Y, Kitada M, Hashimoto T, Chou H, Bai H, et al. Alginate enhances elongation of early regenerating axons in spinal cord of young rats. Tissue Eng. 2004; 10(3-4): 493-504.

61. Stucky EC, Schloss RS, Yarmush ML, Shreiber DI. Alginate micro-encapsulation of mesenchymal stromal cells enhances modulation of the neuro-inflammatory response. Cytotherapy. 2015; 17(10): 1353-64

62. Heile AM, Wallrapp C, Klinge PM, Samii A, Kassem M, Silverberg G, et al. Cerebral transplantation of encapsulated mesenchymal stem cells improves cellular pathology after experimental traumatic brain injury. Neurosci Lett. 2009; 463(3): 176-81.

63. Lansdown A, Payne M. An evaluation of the local reaction and biodegradation of calcium sodium alginate (Kaltostat) following subcutaneous implantation in the rat. J R Coll Surg Edinb. 1994; 39(5): 284-8.

64. Smetana K. Cell biology of hydrogels. Biomaterials. 1993; 14(14): 1046-50.

65. Lee DW, Choi WS, Byun MW, Park HJ, Yu Y-M, Lee CM. Effect of γ-irradiation on degradation of alginate. J Agric Food Chem. 2003; 51(16): 4819-23

66. Sarker B, Rompf J, Silva R, Lang N, Detsch R, Kaschta J, et al. Alginate-based hydrogels with improved adhesive properties for cell encapsulation. Int J Biol Macromol. 2015; 78: 72-8.

www.SID.ir