Archive of SID

Original Article

Effect of the Xenograft Transplantation of Human Dental Pulp Stem Cells on Anxiety and Memory in Trimethyltin Induced-Alzheimer Disease Model

Samira Malekzadeh[1,2], Mohammad Amin Edalatmanesh[2*], Davood Mehrabani[3], Mehrdad Shariati[4]

[1]Department of Biology, School of Sciences, Fars Science & Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran.

[2]Department of Biology, School of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

[3]Stem Cell & Transgenic Technology Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

[4]Department of Biology, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran.

***Corresponding Author:** **Mohammad Amin Edalatmanesh;** Department of Biology, School of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

Email: amin.edalatmanesh@gmail.com

Received: 6 Feb, 2018
Accepted: 28 Jul, 2018

Abstract

Background and Objectives: Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease and the most common cause of dementia. The characteristics of this disease are amnesia, cognitive and verbal disorders, memory deficit, paranoia, depression, and anxiety. In this study, the alterations of cognitive-behavioral and nuclear factor kappa (NF-κ) factor, were investigated following the xenogenic transplantation of human dental pulp of stem cells on the AD animal model.

Methods: In this experimental study, 18 male Wistar rats (weighing 200±20g), were used. The animals were randomly divided into three groups of 6 each: control (without any treatment), sham (TMT+PBS), and experimental (TMT+DPSCs). The experimental and sham groups received trimethyltin (TMT) intraperitoneally (dose, 8mg/kg bw). Then, the anxiety level, working and spatial memory, were assessed with Elevated Plus and Y Maze tests. Also, the level of NF-κ was assessed using ELISA method.

Results: Intraperitoneal administration of TMT caused a significant increase ($p<0.05$) in the time spent in closed arm of the elevated plus maze and a significant decrease in the alteration behavior and spatial memory in the sham group compared to the control group. On the other hand, following stem cell transplantation, a significant decrease was observed in the anxiety level and working and spatial memory in the experimental group compared to the sham group. Also, the NF-κ level significantly increased in the sham group in comparison with the control and experimental groups ($p<0.05$).

Conclusion: Xenogenic transplantation of the human dental pulp stem cells has an improvement effect on the symptoms of AD. Thus, transplantation of this stem cells line is promising for the treatment of cognitive and psychological diseases.

Keywords: Stem cells; Alzheimer disease; Anxiety.

DOI: 10.29252/qums.13.7.10

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره سیزدهم، شماره هفتم، مهر ۹۸
صفحه ۱۰ الی ۲۱

Archive of SID

مقاله پژوهشی
(Original Article)

تأثیر پیوند بین‌گونه‌ای سلول‌های بنیادی پالپ دندان انسان بر سطح اضطراب و حافظه در مدل بیماری آلزایمر القاشده با تری‌متیل‌تین

سمیرا ملک‌زاده[۱،۲]، محمدامین عدالت‌منش[۲*]، داوود مهربانی[۳]، مهرداد شریعتی[۴]

[۱]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاد اسلامی، فارس، ایران.

[۲]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.

[۳]مرکز تحقیقات فناوری ترانسژنیک و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران.

[۴]گروه بیولوژی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:
محمدامین عدالت‌منش؛ گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:
amin.edalatmanesh@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۶/۱۱/۱۸
تاریخ پذیرش: ۹۷/۵/۶

چکیده

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر، بیماری تحلیل‌برنده عصبی و شایع‌ترین علت دمانس است. از خصیصه‌های این بیماری می‌توان به فراموشی، اختلالات شناختی و کلامی، نقص حافظه، پارانویا، افسردگی و اضطراب اشاره کرد. در این مطالعه به بررسی تغییرات رفتاری - شناختی و سنجش سطح فاکتور هسته‌ای کاپا B متعاقب پیوند زنوژنیک سلول‌های بنیادی پالپ دندان انسان در مدل حیوانی بیماری آلزایمر پرداخته شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، از ۱۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (با وزن ۲۰±۲۲۰ گرم) استفاده شد. حیوانات به‌طور تصادفی به سه گروه (n=۶) شامل: کنترل (بدون هیچ نوع تیماری)، شم (TMT+PBS) و تجربی (TMT+DPSCs) تقسیم شدند. گروه‌های شم و تجربی، تری‌متیل‌تین (TMT) را به‌صورت درون صفاقی (به میزان ۸ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) دریافت کردند. سپس با استفاده از آزمون ماز صلیبی مرتفع و ماز Y؛ میزان اضطراب، حافظه فضایی و کاری موردسنجش قرار گرفت. سطح فاکتور هسته‌ای کاپا B نیز با روش ELISA بررسی شد.

یافته‌ها: تجویز درون صفاقی TMT باعث افزایش معنی‌داری (p<۰/۰۵) مدت‌زمان باقی‌ماندن در بازوی بسته ماز صلیبی، کاهش رفتار تناوبی و حافظه فضایی در گروه شم نسبت به گروه کنترل شد. از طرفی، متعاقب پیوند سلول‌های بنیادی، در سطح اضطراب، بهبود حافظه فضایی و کاری در گروه تجربی نسبت به گروه شم، کاهش معنی‌داری دیده شد. همچنین میزان فاکتور هسته‌ای کاپا B در گروه شم در مقایسه با گروه کنترل و تجربی افزایش معنی‌داری یافت (p<۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: پیوند زنوژنیک سلول‌های بنیادی پالپ دندان انسان، اثرات بهبودبخشی در علائم بیماری آلزایمر دارد؛ بنابراین پیوند این رده سلولی، نویدبخش درمان بیماری‌های شناختی و روانی است.

کلیدواژه‌ها: سلول‌های بنیادی؛ بیماری آلزایمر؛ اضطراب.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Malekzadeh S, Edalatmanesh MA, Mehrabani D, Shariati M. Effect of the xenograft transplantation of human dental pulp stem cells on anxiety and memory in trimethyltin induced-alzheimer disease model. Qom Univ Med Sci J 2019;13(7):10-21. [Full Text in Persian]

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

مقدمه

بیماری آلزایمر نوعی از زوال عقل است که از دست دادن حافظه، اولین و مشخص‌ترین علامت آن می‌باشد. بااین‌حال با پیشرفت بیماری، مبتلایان می‌توانند افسردگی، زودرنجی، پرخاشگری و توهم را نیز نشان دهند (۱). اضطراب از دیگر اختلالات آلزایمر است. اضطراب، پاسخ یک موجود به عوامل تهدیدکننده احتمالی است که می‌تواند هومئوستاز موجود را مختل کند. به تعبیر بهتر، اضطراب عبارت از یک احساس هراس، تردید و تنش به‌علت انتظار یک تهدید غیرواقعی و فرضی است که با یک یا چند مشکل جسمی مانند تهوع، تپش قلب، تعریق، تنگی قفسه سینه، سردرد و غیره همراه است (۲). تری‌متیل‌تین (TMT)، یک سّم قوی است و در انسان، آلودگی تری‌متیل‌تین با علائمی همچون کاهش شنوایی، کم‌سویی، خیال‌بافی، ضعف حافظه، پرخاشگری، پرخوری، حمله تونیک - کلونیک، حرکت تشنجی کره چشم، بی‌قراری و آسیب اعصاب حساس بروز می‌کند. تری‌متیل‌تین دارای پتانسیل مسمومیت عصبی است که باعث مرگ نورونی سیستم لیمبیک انسان و حیوان، همچنین ایجاد آسیب‌های جدی به‌خصوص در ناحیه هیپوکامپ مغز می‌شود. این خصیصه‌های تری‌متیل‌تین، شانس استفاده از آن را به‌عنوان یک هدف مهم برای مطالعات عملکرد مغز به ما می‌دهد (۳). نتایج مطالعه‌ای نشان داد در پی مسمومیت با تری‌متیل‌تین عوارضی همچون افزایش میزان اضطراب، بیش‌فعالی، استرس در حیوانات، کاهش رفتارهای اکتشافی و سطح بیان فاکتور نورون‌زایی مشتق‌شده از مغز (BDNF) در هیپوکامپ بروز می‌کند. در این مطالعه مشخص گردید در پی درمان با لیتیوم کلراید، میزان اضطراب و بیش‌فعالی کاهش معنی‌داری می‌یابد (۴). مطالعات پیشین نیز نشان داده‌اند تری‌متیل‌تین باعث القای بیماری آلزایمر در جوندگان می‌شود (۵).

فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF-κB) تقریباً در تمام انواع سلول‌های بدن نقش مهمی در التهاب، پاسخ ایمنی، چرخه سلولی و بقای سلول دارد. NF-κB توسط عوامل مختلفی؛ ازجمله: ویروس‌ها، سموم باکتریایی مانند لیپوپلی‌ساکارید، اشعه UV، استرس‌های اکسیداتیو مثل رادیکال‌های آزاد و دود سیگار، سیتوکین‌ها، سرطان‌ها، پروموترهای تومور و میتوژن‌های مختلف فعال می‌شود (۶). نقش سیگنالینگ NF-κB به‌خوبی در بسیاری از بیماری‌های مرتبط با سن، ازقبیل بیماری‌های تحلیل برنده عصب گزارش شده است (۷). مسیر سیگنالینگ NFκB، یکی از چندین مسیرهای سیگنالینگ دخیل در فرآیند پیری است (۸). مکانیسم احتمالی برای افزایش سیتوکین‌ها در بیماری آلزایمر، از طریق تحریک آمیلوئید بتا از فعالیت NF-κB در میکروگلیا صورت می‌گیرد. سرکوب NF-κB در میکروگلیا موجب کاهش مسمومیت عصبی می‌شود عناصر کنترل‌کننده NF-κB (در بالادست پروتئین APP) نیز برای تشکیل پلاک ضروری است. شواهد نشان می‌دهند NF-κB نقش مهمی در تشکیل پلاک آمیلوئید بتا، التهاب و سیگنالینگ سیتوکین در پیشرفت بیماری آلزایمر دارد (۹،۱۰).

سلول درمانی، یک رویکرد درمانی جدید در حوزه ترمیم نقایص عصبی است. اولین‌بار Gronthos و همکاران در سال ۲۰۰۰، سلول‌های بنیادی پالپ دندان انسان بالغ را تشخیص دادند. سلول‌های بنیادی پالپ دندان دارای کارایی بالا در تکثیر و فراوانی تشکیل کلنی در مقایسه با سلول‌های بنیادی مغز استخوان هستند (۱۱). سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز می‌توانند باعث افزایش بقا، فعالیت متابولیک و کمک به خلاصی از بیماری آلزایمر در شرایط *in vitro* گردند (۱۲). مطالعات نشان داده‌اند سلول‌های بنیادی عصبی باعث بهبود عملکرد شناختی و حرکتی در مدل ترانسژنیک نقص حافظه از طریق مکانیسم وابسته به BDNF می‌شوند (۱۳). با توجه به اینکه سلول‌های بنیادی پالپ دندان بعد از ۷ روز در مغز به سلول‌های شبه‌نورون تمایز می‌یابند، ممکن است در محیط کشت عاری از سرم نیز به سلول‌های شبه‌نورون تبدیل شوند (۱۴). مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ نشان داد سلول‌های بنیادی پالپ دندان انسان می‌تواند به سلول‌های شوان تمایز یابند (۱۵).

تاکنون مطالعات محدودی مبنی بر اثر سلول درمانی در بهبود اضطراب صورت گرفته است؛ هرچند پیوند سلول‌های پیش‌ساز نورونی به مغز نوزادان تازه متولدشده موش از سیگنال‌دهی سیستم گاباارژیک و بروز رفتارهای اضطرابی جلوگیری می‌کند (۱۶). مطالعه دیگری نشان داد پیوند سلول‌های بنیادی عصبی انسان به موش‌های آلزایمری باعث بهبود عملکرد شناختی و فعالیت سیناپس‌ها می‌شود (۱۷).

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

با توجه به این مطالب به‌نظر می‌رسد پیوند سلول‌های بنیادی، شانس درمان آلزایمر و بهبود علائم شناختی آن را افزایش می‌دهد.

این مطالعه با هدف بررسی اثر پیوند سیستمیک سلول‌های بنیادی مزانشیمی پالپ دندان انسان بر اختلالات شناختی رفتاری، نقص حافظه و میزان فاکتور هسته‌ای کاپا در مدل حیوانی بیماری آلزایمر انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، از ۱۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (با وزن ۲۰±۲۲۰ گرم) و سن تقریبی ۸ هفته استفاده گردید. موش‌های صحرایی در طول مدت آزمایش در شرایط استاندارد (چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲±۲۴ درجه سانتیگراد و رطوبت ۱۰±۵۰٪) در خانه حیوانات آزمایشگاه تحقیقاتی علوم جانوری دانشگاه آزاد اسلامی شیراز نگهداری شدند. تمام آزمایش‌ها مطابق با قوانین بین‌المللی نگهداری، مراقبت از حیوانات و با نظارت کمیته اخلاقی دانشگاه آزاد اسلامی شیراز انجام شد.

حیوانات پس از سازگاری یک‌هفته‌ای با شرایط آزمایشگاه، به‌طور تصادفی به سه گروه شش‌تایی شامل: کنترل (بدون هیچ تیماری)؛ شم (TMT+PBS: دریافت‌کننده ۸ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن TMT و فسفات بافر سالین به‌عنوان حامل سلول‌های بنیادی) و تجربی (TMT+DPSCs: دریافت‌کننده ۸ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن TMT و یک‌میلیون سلول بنیادی مزانشیمی پالپ دندان انسان) تقسیم شدند. در این مطالعه از دندان‌های مولار سوم انسان (دندان عقل) استفاده شد. پس از جمع‌آوری دندان‌های سالم و بدون پوسیدگی از دهنده‌های انسانی، دندان‌ها در محلول هانکس (Sigma, USA) قرار گرفتند و سریعاً به مرکز تحقیقات ترانسژیک و سلول‌های بنیادی دانشکده پزشکی شیراز انتقال داده شدند. پس از استخراج، پالپ دندان (به روش مکانیکی) در فسفات بافر سالین (PBS; Gibco, USA) شست‌وشو داده شد، سپس آنزیم کلاژناز نوع I (Invitrogen, USA) به آن اضافه گردید و ۳۰ دقیقه در حمام آب قرار گرفت که هر ۵ دقیقه یک‌بار (برای اثربخشی بهتر) تکان داده می‌شد.

درادامه به‌منظور غیرفعال‌سازی آنزیم، سه برابر حجم آنزیم، محیط کشت به آن افزوده و محتویات لوله‌های فالکون به‌مدت ۵ دقیقه در دور ۱۲۰۰ سانتریفوژ شدند. رسوب حاصل، بعد از افزودن محیط‌های کشت DMEM F12 (Gibco, USA)، FBS (Gibco, USA)، میکس پنی‌سیلین، استرپتومایسین ۱٪ (Gibco, USA) و L-گلوتامین (Sigma, USA)، به انکوباتور منتقل شد. هر سه روز یک‌بار محیط کشت تعویض و وضعیت سلول‌ها با میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت. بعد از مشاهده ۸۰-۷۵٪ تراکم سلولی، مراحل پاساژ سلولی انجام شد.

برای اثبات بنیادی بودن سلول‌های مستخرج از پالپ دندان، از سنجش ظرفیت تمایزی آن‌ها به استخوان استفاده گردید. به همین جهت، سلول‌ها به مدت سه هفته در محیط استئوژنیک شامل DMEM حاوی ۱۵٪ سرم جنینی گاوی (FBS)، ۱۰ میلی‌مولار گلیسرول فسفات (Sigma, USA)، ۲۰۰میکرومولار اسکوربیک‌اسید، ۱۰۰ نانومولار دگزامتازون (Sigma, USA). کشت داده شدند. محیط کشت تمایز به استخوان دو بار در هفته تعویض شد، سپس تمایز سلول‌ها به استخوان با رنگ‌آمیزی آلزارین‌رد و با میکروسکوپ نوری موردبررسی قرار گرفت. در این رنگ‌آمیزی، آلزارین‌رد (Sigma-Aldrich, Germany) با اتصال به یون‌های کلسیم حاصل از سلول‌های استئوبلاست در محیط کشت به رنگ قابل‌تشخیص ظاهر خواهد شد. جهت اثبات مزانشیمی بودن سلول‌های بنیادی مزانشیمی پالپ دندان، از مارکرهای سطحی آن‌ها استفاده شد. سلول‌ها با PBS شست‌وشو داده شدند، سپس عمل سانتریفوژ (به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۲۰۰۰ در دقیقه) انجام گرفت. درادامه، با افزودن آنتی‌بادی‌های اولیه CD44,90 کونژوگه به PE (فیکواریترین) و CD34 کونژوگه به FITC (فلورسنس ایزوتیوسیانات)، سلول‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق نگهداری شدند و به آن‌ها کنترل منفی (Dako corporation, Glostrup, Denmark) اضافه گردید، سپس به مدت ۱۰ دقیقه با دور ۲۰۰۰ سانتریفوژ شدند و درادامه، بعد از افزودن بافر فیکس‌کننده (پارافرم آلدئید ۱٪ و FBS 1% در PBS)، سلول‌ها با دستگاه فلوسایتومتری به‌وسیله FACsort آنالیز شدند. به حیوانات گروه شم و تجربی، تری‌متیل‌تین کلراید (Sigma-Aldrich, USA)، به میزان ۸ میلی‌گرم برکیلوگرم

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

وزن بدن به‌صورت درون صفاقی تزریق شد (۵). اندکی پس از تزریق دارو، موش‌های صحرایی علائمی نظیر کرختی، افزایش دمای بدن و تشنج نشان دادند که از عوارض دریافت دارو بود. پس از ۴۸ ساعت، سلول‌های بنیادی پالپ دندان (به میزان ۱×۱۰^{۶}) به روش سیستمیک به گروه تجربی تزریق شدند. جهت تزریق سیستمیک سلول‌های بنیادی، حیوانات با تزریق درون‌صفاقی مخلوطی از دو داروی کتامین هیدرو کلراید (۱۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) و زایلازین (۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم) بیهوش شدند. سپس به‌وسیله تیغ، محل تزریق (ناحیه زیر گردن) کاملاً تمیز و استریل شد، سپس با ایجاد برش کوچک به طول ۰/۵ سانتی‌متر و بدون آسیب به رگ، سلول‌های بنیادی (به‌آرامی) به درون ورید ژوگولار تزریق شدند. درادامه، محل جراحت بخیه زده شد و یک‌ماه پس از تزریق سلول‌های بنیادی، آزمون‌های رفتاری شامل ماز صلیبی (برای سنجش اضطراب) و ماز Y (برای سنجش حافظه‌کاری و فضایی) انجام شد. برای سنجش اضطراب، از دستگاه ماز صلیبی مرتفع استفاده گردید. این ابزار شامل دو بازوی بسته به ابعاد ۳۰×۵×۱۵ سانتی‌متر و دو بازوی باز به ابعاد ۳۰×۵۰ سانتی‌متر می‌باشد. هر دو بازو در مقابل هم و به ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از زمین قرار دارند. این آزمون، با توجه به غیرشرطی‌بودن، نیاز به آموزش و یادگیری حیوان ندارد. این آزمون بر پایه حس جستجوگرانه و احتراز از محیط باز و روشن استوار است. در ابتدای آزمون، حیوان به‌آرامی در مرکز بازوی باز قرار گرفت و به مدت ۵ دقیقه (کل زمان آزمون)، مجموع مدت‌زمان سپری‌شده در بازوی بسته ثبت گردید. همچنین قابل‌ذکر است مدت‌زمان سپری‌شده در بازوی بسته با میزان اضطراب رابطه مستقیم دارد (۴).

برای سنجش حافظه کاری و فضایی، از ماز Y استفاده شد. ماز Y متشکل از سه بازو از جنس پلکسی گلاس سیاه‌رنگ است. هر بازو ۱۵×۳۰×۴۰ سانتی‌متر بوده که به‌صورت زاویه‌دار به شکل متساوی‌الاضلاع نسبت به همدیگر قرار می‌گیرند (با حروف A,B,C نشانه‌گذاری شده‌اند.)

ماز Y و ارزیابی تناوب خودبه‌خودی: حافظه کاری یا فعال در انسان‌ها به جنبه‌های توجه و عملکرد اجرایی حافظه کوتاه‌مدت اشاره دارد.

آزمون تناوب حرکتی اغلب برای سنجش حافظه کاری، حافظه فضایی کوتاه‌مدت و توان حرکتی به‌کار می‌رود که به مدت ۵ دقیقه است. هر موش صحرایی در قسمت انتهای یک بازو قرار داده شده و به‌طور آزادانه اجازه دارد در هر سه بازو ماز حرکت کند. تعداد دفعات ورود حیوان به داخل هر بازو با مشاهده کردن ثبت می‌شود.

ورود حیوان به داخل یک بازو زمانی بود که پاهای عقبی حیوان به‌طور کامل در داخل بازوی ماز قرار می‌گرفت. رفتار تناوب به‌عنوان ورودی‌های موفق به داخل تمام بازوها در مجموعه‌های سه‌تایی (تریاد) در نظر گرفته شد (۱۸). پس از اتمام ۵ دقیقه، حیوان به‌آرامی از ماز برداشته شد و به‌منظور جلوگیری از اثر حس بویایی (برای سایر نمونه‌ها) با الکل ۷۰٪ ضدعفونی شد.

درصد رفتار تناوبی عبارت است:

۱۰۰×(۲-کل بازوهای تریاد / تعداد بازوهای تریاد صحیح) =درصد رفتار تناوبی

آزمون ماز Y براساس برتری یک بازوی ماز نسبت به دیگری است؛ به‌گونه‌ای‌که جوایز مختلفی در یک بازوی ماز قرار داده که می‌تواند شامل: غذاهای مختلف، موش صحرایی دیگر (اغلب از جنس مخالف) در یک قفس کوچک و رایحه باشد. در این مطالعه از غذای استاندارد آزمایشگاهی به همراه قطعات شکلات و رایحه استفاده شد و موش صحرایی اجازه داشت در ماز آزادانه حرکت کند. در آغاز آزمون، موش صحرایی در جایگاه شروع (انتهای یک بازو) قرار گرفت و انتخاب آن در ورود به بازوها (بازوی صحیح یا نادرست) ثبت گردید و این عمل را (قرار دادن در محل شروع) ۱۰ بار تکرار و میزان موفقیت و خطا ثبت شد که میزان موفقیت در ۸ مرتبه از ۱۰ بار، بیانگر عملکرد خوب آن‌ها بود.

البته قابل‌ذکر است قبل از شروع آزمون، موش‌های صحرایی مرحله خوگیری را گذراندند و با محیط و جوایز که تنها در یک بازوی ماز قرار داده شد آشنا شدند. جوایز تنها در انتهای یک بازو گذاشته شدند و موش صحرایی گرسنه (۵ ساعت گرسنگی قبل از اجرای آزمون) چندین بار در ماز قرار گرفت تا به محیط و جوایز عادت کند (مرحله خوگیری)، سپس در روز آزمون جایزه خارج و موش صحرایی در ماز گذاشته شد.

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

رفتن به سمت بازویی که قبلاً در آن جایزه بود، به‌منزله موفقیت تلقی گردید. این آزمون، میزان یادگیری را نیز نشان می‌دهد (۱۹). در پایان، نتایج به‌صورت درصد بیان شدند.

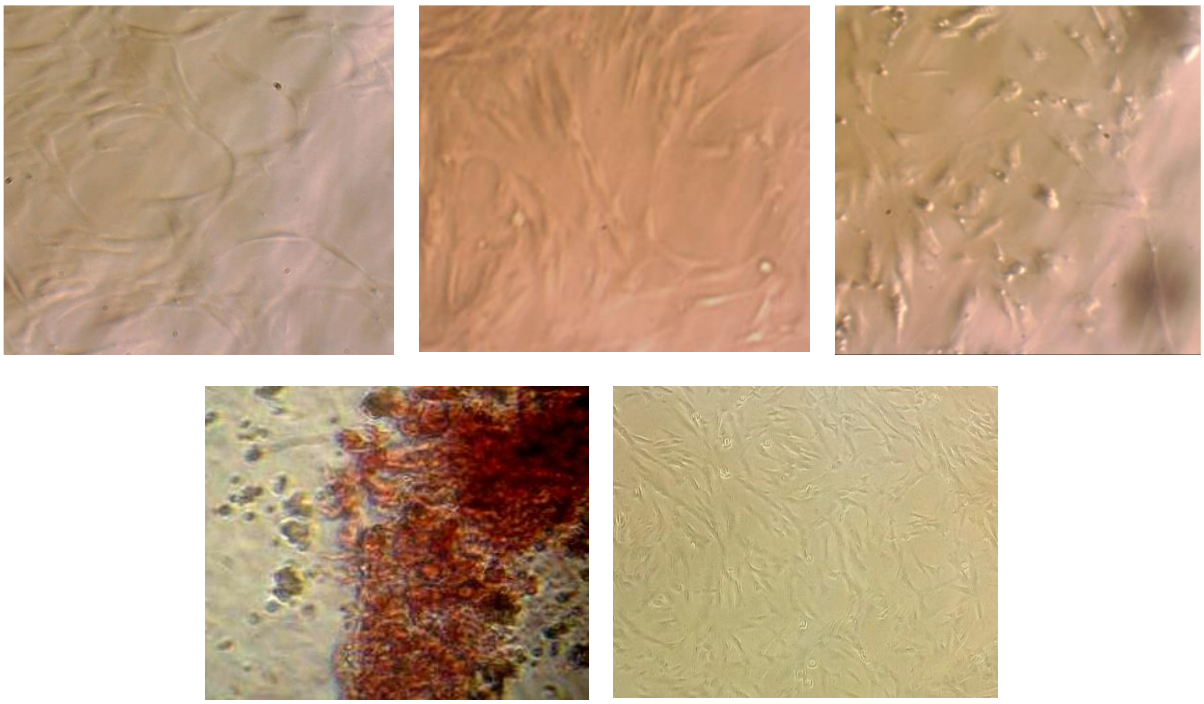
پس از تشریح موش‌های صحرایی، خونگیری مستقیماً از قلب آن‌ها انجام گرفت، سپس به‌منظور استخراج پلاسما، نمونه‌ها به‌مدت ۱۰ دقیقه در دور ۱۵۰۰ سانتریفوژ شدند. جهت آنالیز بیوشیمیایی و سنجش مقادیر NF-κB، کیت ELISA (Eastbiopharm, China) و دستگاه ELISA reader مورداستفاده قرار گرفت.

داده‌ها بین گروه‌های مختلف با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS، آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (به‌منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های موردنظر) و آزمون تعقیبی توکی در سطح معنی‌داری، $p<۰/۰۵$ تجزیه‌وتحلیل شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه، با توجه به مشاهده و ارزیابی‌هایی مانند خصیصه‌های چسبندگی به کف فلاسک، مورفولوژی دوکی و شبه‌فیبروبلاستی سلول‌ها و تمایز به استخوان (شکل - الف)، سلول‌های مستخرج از پالپ دندان انسان، دارای ماهیت سلول‌های بنیادی مزانشیمی بودند. ۲۱ روز پس از کشت سلول‌ها در محیط استئوژنیک، حضور رسوبات معدنی به‌علت تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به استئوبلاست‌ها با رنگ‌آمیزی آلزارین‌رد قابل‌مشاهده بود که مزانشیمی بودن سلول‌های بنیادی را اثبات می‌کرد (شکل - ب).

جهت تأیید مزانشیمی بودن سلول‌های بنیادی حاصل از پالپ دندان پس از انجام فلوسیتومتری، نتایج به‌دست‌آمده نشان داد این سلول‌ها از نظر بیان مارکرهای سطحی غیرهماتوپویتیک (CD44, CD90) مثبت و هماتوپویتیک (CD34) منفی هستند.



شکل: مراحل مختلف پاساژ سلول‌های بنیادی پالپ دندان.

الف) پاساژ صفر؛ ب) پاساژ دوم و ج) پاساژ سوم و تمایز به استخوان سلول‌های مستخرج از پالپ دندان.

حضور رسوب کلسیم در محیط استئوژنیک مؤید تمایز به استخوان و ماهیت مزانشیمی سلول‌های مستخرج از پالپ دندان است. تغییرات مورفولوژی قبل (د) و بعد (ه) از تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به سلول‌های استئوژنیک با رنگ‌آمیزی آلزارین‌رد مشخص شده است.

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

جوندگان بلافاصله پس از تزریق داروی تری‌متیل‌تین (با تک‌دوز ۸ میلی‌گرم برکیلوگرم) علائمی از قبیل لرزش، پرخاشگری، هایپرترمیا و گاز گرفتن خود (self-biting) نشان دادند که تأییدکننده دریافت دارو بود. همچنین ۲۴ ساعت پس از تزریق، علائم آلزایمر مشاهده گردید که برای اطمینان بیشتر، ۴۸ ساعت بعد درمان انجام شد. با توجه به مطالعات پیشین، تری‌متیل‌تین خاص به‌گونه‌ای عمل می‌کند که در موش سه روز پس از تزریق، آسیب حاد ایجاد شود؛ این در حالی است که در رت‌ها، بیش از سه هفته آسیب حاد دیده می‌شود و به‌همین علت دراین مطالعه، آزمون‌های رفتاری، یک‌ماه پس از تزریق انجام گرفت.

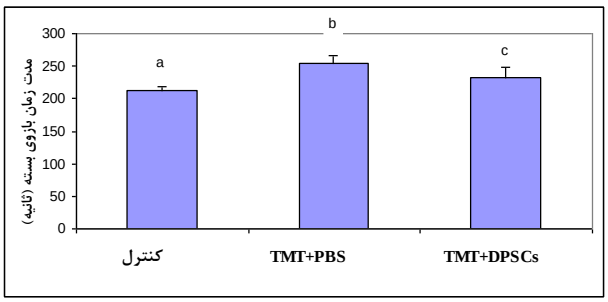
آنالیز داده‌ها نشان داد تجویز درون صفاقی تری‌متیل‌تین (به میزان ۸ میلی‌گرم برکیلوگرم وزن بدن) باعث افزایش معنی‌داری مدت‌زمان بازوی بسته در گروه TMT+PBS و TMT+DPSCs نسبت به گروه کنترل می‌شود. همچنین مدت‌زمان بازوی بسته در گروه تجربی نسبت به گروه شم، کاهش معنی‌داری یافت. جزئیات نتایج این مطالعه در جدول و نمودار شماره ۱ نشان داده شده است.

براساس نتایج آزمون ماز Y، میزان حافظه کاری و حافظه فضایی در گروه TMT+DPSCs در مقایسه با گروه شم افزایش معنی‌داری یافت. همچنین میزان حافظه کاری و فضایی در گروه شم در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی‌داری نشان داد (جدول و نمودار شماره ۲ و ۳).

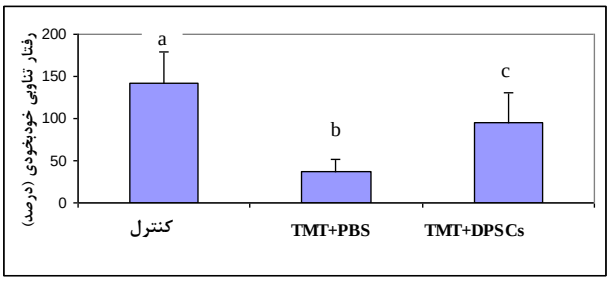
جدول شماره ۱: مقایسه میانگین ± انحراف معیار میزان اضطراب، حافظه کاری و فضایی در گروه‌های مختلف (p<۰/۰۵).

پارامترها/گروه‌ها	کنترل	TMT+PBS	TMT+DPSCs	سطح معنی‌داری
مدت‌زمان بازوی بسته در آزمون ماز مرتفع (ثانیه)	۲۱۱/۷۸±۲/۴۳^{a}	۲۵۳/۴۱±۵/۲۹^{b}	۲۳۱/۹۸±۶/۹۲^{c}	۰/۰۰۰.
تناوب خودبه‌خودی (درصد)	۱۴۱/۶۶±۱۵/۳۶^{a}	۳۷/۲۵±۵/۸۳^{b}	۹۴/۸۱±۱۴/۶۹^{c}	۰/۰۰۰
برتری (درصد)	۷۱/۶۶±۴/۰۱^{a}	۴۱/۶۶±۳/۰۷^{b}	۵۵/۰۰±۲/۲۳^{c}	۰/۰۰۰

داده‌ها به‌صورت Mean±SE نشان داده شده است؛ برای مقایسه گروه‌ها با هم از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.
متفاوت بودن حروف در هرگروه، نشان‌دهنده معنی‌دار بودن آن‌ها نسبت به یکدیگر است. تعداد نمونه‌ها در هریک از گروه‌ها ٦ سر می‌باشد.



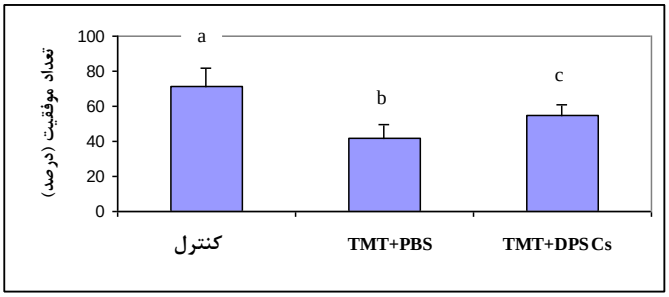
نمودار شماره ۱: مقایسه میانگین ± انحراف معیار مدت‌زمان طی‌شده در بازوی بسته برحسب ثانیه در آزمون اضطراب ماز مرتفع صلیبی در گروه‌های مختلف (p<۰/۰۵).
نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی، اختلاف معنی‌داری بین هر سه گروه را نسبت به‌هم نشان می‌دهد.



نمودار شماره ۲: مقایسه میانگین ± انحراف معیار درصد تناوب حرکتی در آزمون حافظه کاری توسط ماز Y در گروه‌های مختلف (p<۰/۰۵).
نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی، اختلاف معنی‌داری بین هر سه گروه را نسبت به‌هم نشان می‌دهد..

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID



نمودار شماره ۳: مقایسه میانگین ± انحراف معیار درصد تعداد دفعات موفقیت در آزمون حافظه فضایی توسط ماز ۷ در گروه‌های مختلف (p<۰/۰۵). نتایج حاصل از آزمون تعقیبی توکی اختلاف معنی‌داری بین هر سه گروه را نسبت به‌هم نشان می‌دهد.

براساس نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه و آنالیز تعقیبی توکی، بین گروه‌های کنترل، شم و تجربی اختلاف معنی‌داری وجود داشت (p<۰/۰۵). میزان فاکتور هسته‌ای کاپا B در گروه TMT+PBS در مقایسه با گروه کنترل و تجربی افزایش معنی‌داری داشت. همچنین میزان این فاکتور در گروه TMT+DPSCs نسبت به گروه TMT+PBS به‌طور معنی‌داری کاهش نشان داد (p<۰/۰۵) (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین و خطای استاندارد فاکتور هسته‌ای کاپا B در گروه‌های مختلف (p<۰/۰۵).

پارامتر/گروه‌ها	کنترل	TMT+PBS	TMT+DPSCs	سطح معنی‌داری
فاکتور هسته‌ای کاپا	۱/۸۵±۰/۰۴^{a}	۳/۲۰±۰/۱۲^{b}	۲/۳۰±۰/۰۸^{c}	۰/۰۰۰

داده‌ها به‌صورت Mean±SE نشان داده شده است.
برای مقایسه گروه‌ها با هم از آزمون تعقیبی توکی استفاده گردید
(متفاوت بودن حروف، نشان‌دهنده معنی‌دار بودن آن‌ها نسبت به یکدیگر است).
تعداد نمونه‌ها در هریک از گروه‌ها، ٦ سر می‌باشد.

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد مسمومیت با تری‌متیل‌تین سبب افزایش اضطراب و کاهش حافظه کاری، فضایی و یادگیری می‌شود که بروز این علائم، نشان‌دهنده القای نقص حافظه ناشی از بیماری آلزایمر با تری‌متیل‌تین است. همچنین درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی پالپ دندان انسان باعث بهبود اضطراب و حافظه می‌شود.

در این مطالعه از پیوند زنوگرافت سلول‌های بنیادی پالپ دندان انسان به موش‌های صحرایی آلزایمری استفاده شد که نتایج، حاکی از بهبود نقص حافظه ناشی از بیماری آلزایمر بود؛ البته قابل‌ذکر است این مطالعه تنها در ۶ هفته صورت گرفت و در آن مشکلات و آسیب‌های ناشی از پیوند سلول‌های بنیادی در درازمدت بررسی نشد.

در مطالعه حاضر با توجه به مورفولوژی دوکی‌شکل، چسبیدن سلول‌ها به کف فلاسک و ظرفیت تمایز به استخوان اثبات گردید سلول‌های مستخرج از پالپ دندان از نوع سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌باشد.

مهربانی و همکاران در سال ۱۳۹۴ نشان دادند سلول‌های بنیادی جداشده از پالپ دندان پس از کشت، دوکی‌شکل و شبیه فیبروبلاست هستند و به کف فلاسک می‌چسبند. همچنین بعد از گذشت ۳ الی ۴ روز انکوبه شدن، یک‌لایه سلول با تراکم ۸۰٪ را به‌وجود می‌آوردند (۲۰).

درمان با سلول‌های بنیادی مغز استخوان می‌تواند به‌طور معنی‌داری منجر به افزایش توانایی یادگیری و حافظه گردد. همچنین سلول‌های بنیادی مغز استخوان باعث درمان اختلالات شناختی ناشی از سن و جراحت

NBM (Nucleus Basalis Magnocellularis) می‌شوند (۲۱). مطالعات نشان داده‌اند بخشی از سلول‌های چسبنده مشتق‌شده از مغز استخوان موش و انسان دارای توانایی فاگوسیت پارتیکل‌های آهن و پپتیدهای بتا آمیلوئید هستند و درمان با M-CSF (Macrophage-colony Stimulating Factor) در مایع مغزی نخاعی انسان، به‌طور معنی‌داری باعث افزایش تعداد سلول‌های فاگوسیت‌کننده می‌شود؛ بنابراین سلول‌های شبه میکروگلیا مشتق‌شده از سلول‌های مغز استخوان به‌وسیله درمان با M-CSF

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

انسان می‌تواند منبع مناسبی برای درمان آلزایمر باشد (۲۲).

مطالعات نشان داده‌اند سلول‌های میکروگلیا مشتق‌شده از خون در جلوگیری از تشکیل و یا رفع رسوبات آمیلوئید در موش که از علائم گسترش بیماری آلزایمر است، نقش مهمی دارند. این سلول‌ها به‌طور خاص به آمیلوئید بتا در شرایط *in vivo* حمله کرده و به‌وسیله فاگوسیتوز در رفع این پروتئین همکاری می‌کنند. با پیوند مغز استخوان می‌توان تغییرات پاتولوژی و رفتاری را در موش‌های آلزایمری بهبود بخشید. سلول‌های بیان‌کننده APOE3 - مشتق از پیوند مغز استخوان به نسبت APOE4، دارای توانایی بالاتری در بهبود تغییرات نوروپاتولوژی و رفتاری در بیماری آلزایمر هستند (۲۳).

اسماعیل‌زاده و همکاران در سال ۱۳۹۱ نشان دادند موش‌های صحرایی مدل آلزایمر، دارای کاهش تعداد نورون‌ها در ناحیه شاخ آمون (CA1) هستند، همچنین پلاک آمیلوئید بتا در هیپوکامپ یا کورتکس و جسم سفید قابل‌مشاهده است، همچنین آن‌ها نشان دادند سلول‌های بنیادی نورال کرست اپیدرمی در فولیکول‌های مو، ظرفیت تمایز به نورون‌های مشتق‌شده غیرمزانشیمی را حفظ می‌کنند. این محققین با استفاده از نشاندارکردن دوتایی-ایمونوهیستوشیمی، تغییر در انتقال سلول‌های بنیادی به درون هیپوکامپ در مدل بیماری آلزایمر را نشان دادند که در نتیجه سلول‌های پیوندی نه‌تنها زنده ماندند و به بافت میزبان مهاجرت کردند؛ بلکه سلول‌های شبه-نورونی، سلول‌های کولینرژیک و سلول‌های GFAP (Glial fibrillary acidic protein) مثبت را بیان کردند که نشان می‌داد سلول‌های بنیادی نورال کرست - اپیدرمی خیلی شبیه سلول‌های تمایزی گلیال و شبه نورونی در مدل بیماری آلزایمر در شرایط in vivo می‌باشند (۲۴).

بابایی و همکاران در سال ۱۳۹۲ با بررسی اثر BDNF و پیوند سلول‌های بنیادی مشتق از چربی بر نقص شناختی در مدل حیوانی بیماری آلزایمر، بهبود یادگیری را ۲ ماه بعد از پیوند در گروه آلزایمر مشاهده کردند. این یافته‌ها با نتایج مطالعات مشابه بر سلول‌های بنیادی مغز استخوان، سلول‌های بنیادی عصبی و بنیادی بندناف در حیوانات آلزایمری یکسان بود. همچنین آن‌ها نشان دادند القای بیان BDNF تنها در ۱۴ روز بعد از جراحی، نقص حافظه را بهبود می‌بخشد (۲۵).

در مطالعه حاضر، پیوند سلول‌های بنیادی پالپ دندان انسان باعث بهبود اختلال حافظه و اضطراب در مدل حیوانی بیماری آلزایمر شد. تحقیقات پیشین نشان داده‌اند تزریق سلول‌های بنیادی عصبی، فنوتیپ شناختی را در موش‌های ترانسژنیک (با پاتولوژی وابسته به بیماری آلزایمر) بهبود می‌بخشد. سلول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی عصبی، سطح BDNF هیپوکامپ را بالا برده که منجر به افزایش چگالی سیناپسی و ترمیم شناختی وابسته به هیپوکامپ می‌شود. همچنین مشاهده شده است سلول‌های بنیادی عصبی پیوندی به نورون‌ها، آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌ها تمایز می‌یابند، اما بر پاتولوژی پروتئین Tau و آمیلوئید بتا اثری ندارند (۲۶).

Apel و همکاران در سال ۲۰۰۹، اثر حمایت‌کننده عصبی سلول‌های پالپ دندان در مدل‌های آلزایمر و پارکینسون را بررسی کردند (۲۷). در سال ۲۰۱۰ نیز به بررسی تأثیر نقص حافظه در انسان و ارتباط آن با کاهش ظرفیت تمایز و تکثیر سلول‌های بنیادی هیپوکامپ بالغ پرداخته شد (۲۸). مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۵ نشان داد فاکتور رشد شبه انسولینی، تمایز عصبی سلول‌های شعاعی گلیال هیپوکامپ را در شرایط *in vitro* تنظیم می‌کند (۲۸).

محققان نشان داده‌اند تزریق سلول‌های بنیادی مشتق‌شده از بافت عصبی به هیپوکامپ موش‌های ترانسژنیک آلزایمری و موش‌های مسن باعث بهبود علائم شناختی ناشی از بیماری شده و نه‌تنها در سلول‌های عصبی مغز این حیوانات پلاک‌های آمیلوئیدی به‌وجود نمی‌آید؛ بلکه میزان فاکتور رشد عصبی مشتق از مغز که برای رشد سلول‌های عصبی و ایجاد سیناپس مهم است نیز افزایش پیدا می‌کند (۲۹). همچنین جالب توجه اینکه تحقیقات اخیر نشان داده‌اند APP ممکن است در تنظیم بیولوژی سلول‌های بنیادی در نورون‌زایی بالغین مؤثر باشد و افزایش این پروتئین نیز می‌تواند سبب تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به سلول‌های گلیال شود (۳۰). NF-κB بیان تقریباً ۵۰۰ ژن متفاوت شامل: آنزیم‌ها، سیتوکین‌ها، کموکین‌ها و فاکتور نکروزکننده تومور، مولکول‌های چسبندگی، مولکول‌های تنظیم‌کننده سیکل سلولی و عوامل آنژیوژنیک را تنظیم می‌کند.

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

فعال‌سازی NF-κB، به‌ویژه NF-κB فعال در بیماران با التهاب حاد، با انواع مختلف بیماری‌های انسان ارتباط حیاتی دارد؛ ازجمله بیماری‌های آسم، آترواسکلروز، ایدز، بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون، آرتریت روماتوئید، سرطان، دیابت و استئوپروز که متعلق به بیماری‌های خودایمنی و قلبی است؛ بنابراین تنظیم NF-κB نقش حیاتی در کنترل این بیماری‌ها دارد (۳۱).

با بررسی پروفایل بیان ژنی کل هیپوکامپ، ۲۴ ساعت بعد از مواجهه با TMT، نقش دائمی آپوپتوز وابسته به کاسپاز برای TMT ثابت شده است. به‌طور خاص، افزایش معنی‌دار هر دو کاسپاز (۳ و ۸) و تسهیل‌کننده ژن «فاکتور هسته‌ای کاپا» در سلول‌های B که جابه‌جایی هسته‌ای و فسفریلاسیون NFKB را مسدود می‌کند، مشاهده شده است. NFKB درگیر در رویدادهای نورودژنراتیو القاشده توسط TMT، در هر دو فرآیند وابسته به بقای عصبی (۳۲) و آسیب نورونی نقش دارد که در این مورد می‌تواند به‌عنوان یک فعال‌کننده پیام‌رسان پایین‌دست از آبشار وابسته به TNF-α، پیش‌برنده فرآیند آپوپتوز باشد. جالب‌توجه است که NFKB1 و TNF-α هر دو به‌شدت در هیپوکامپ بیماران مبتلا به صرع لوب تمپورال وابسته به اسکلروز هیپوکامپ بیشتر بیان می‌شوند که این مطلب تأییدکننده نقش التهاب عصبی در صرع انسانی (۳۳) است. مطالعات نشان داده‌اند مسیرهای مرگ سلولی القاشده توسط TMT با دوره‌های تمرینات ورزشی در موش کاهش می‌یابد (۳۴).

همچنین تزریق تری‌متیل‌تین موجب دژنراسیون نورون‌های سیستم لیمبیک، به‌خصوص در نواحی شکنج دندانه‌ای و CA1 هیپوکامپ، پیاز بویایی و هسته آمیگدال شده که منجر به از بین‌رفتن قدرت یادگیری، حافظه فضایی و نقص شدید عملکردهای شناختی می‌شود (۳۵).

با توجه به نتایج این مطالعه، تجویز تری‌متیل‌تین باعث نقص حافظه، آسیب شدید هیپوکامپ و ایجاد اختلالات شناختی - رفتاری می‌شود. همچنین تزریق تری‌متیل‌تین دارای علائم ظاهری؛ از قبیل کرختی، تشنج و افزایش دمای بدن است که می‌تواند بلافاصله پس از تزریق تا ۲۴ ساعت پس‌ازآن بروز کند، علائمی همچون پرخاشگری، بی‌اشتهایی و کاهش وزن بدن نیز در روزهای بعد دیده می‌شود. به‌طورکلی، تری‌متیل‌تین دارویی بسیار سمّی و قوی است که می‌توان از آن برای شناخت بهتر مکانیسم‌های بیماری آلزایمر و متعاقب آن راه‌های درمان استفاده کرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه، تری‌متیل‌تین باعث بروز اضطراب، کاهش حافظه و افزایش فاکتور هسته‌ای کاپا می‌شود، همچنین درمان با سلول‌های بنیادی پالپ دندان منجر به بهبود حافظه، اختلالات شناختی - رفتاری و کاهش فاکتور هسته‌ای کاپا در بیماری آلزایمر می‌گردد. بنابراین پیوند بین‌گونه‌ای سلول‌های بنیادی پالپ دندان انسان به موش صحرایی، نویدبخش استفاده از پیوند سلول و بافت بین‌گونه‌ای مختلف است؛ البته با درنظرگرفتن عوارض احتمالی در این نوع پیوندها، انجام مطالعات بیشتر، به‌خصوص در درازمدت ضروری است.

تشکر و قدردانی

این مطالعه مستخرج از پایان‌نامه دکتری تخصصی خانم سمیرا ملک‌زاده دانشجوی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز می‌باشد. نویسندگان مقاله بر خود موظف می‌دانند بدین‌وسیله از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی شیراز، ریاست مرکز تحقیقات فناوری ترانسژنیک شیراز، مرکز تحقیقات پزشکی مقایسه‌ای تجربی دانشکده پزشکی شیراز تشکر و قدردانی نمایند.

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

References:

1. Levy ML, Cummings JL, Kahn-Rose R. Neuropsychiatric symptoms and cholinergic therapy for Alzheimer's disease. Gerontology 1999;45(Suppl 1):15–22. PubMed

2. Ninan PT. Dissolving the burden of generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl 19):5-10. PubMed

3. Geloso MC, Corvino V, Michetti F. Trimethyltin-induced hippocampal degeneration as a tool to investigate neurodegenerative processes. Neurochem Int 2011;58(7):729–38. PubMed

4. Moghadas M, Edalatmanesh MA. The lithium chloride effect on anxiety, exploratory activity, and brain derived neurotrophic factor levels of the hippocampus in a rat model of TMT Intoxication. Neurosci J Shefaye Khatam 2015;3(2):1-10. [Full Text in Persian]. Link

5. Malekzadeh S, Edalatmanesh MA, Mehrabani D, Shariati M. Drugs Induced Alzheimer's disease in animal model. Galen Med J 2017;6(3):185-96. Link

6. Baldwin Jr AS. The NF-κB and IκB proteins: new discoveries and insights. Annu Rev Immunol 1996;14:649-81. PubMed

7. Granic I, Dolga AM, Nijholt IM, van Dijk G, Eisel UL. Inflammation and NF-κB in Alzheimer's disease and diabetes. J Alzheimers Dis 2009;16(4):809-21. PubMed

8. Niedernhofer LJ, Robbins PD. Signaling mechanisms involved in the response to genotoxic stress and regulating lifespan. Int J Biochem Cell Biol 2008;40(2):176-80. PubMed

9. Combs CK, Karlo JC, Kao SC, Landreth GE. β-Amyloid stimulation of microglia and monocytes results in TNFα-dependent expression of inducible nitric oxide synthase and neuronal apoptosis. J Neurosci 2001;21(4):1179-88. PubMed

10. Grilli M, Goffi F, Memo M, Spano P. Interleukin-1β and glutamate activate the NF-κB/Rel binding site from the regulatory region of the amyloid precursor protein gene in primary neuronal cultures. J Biol Chem 1996;271(25):15002-7. PubMed

11. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. Proc Nati Acad Sci 2000;97(25):13625-30. PubMed

12. Bales KR, Tzavara ET, Wu S, Wade MR, Bymaster FP, Paul SM, et al. Cholinergic dysfunction in a mouse model of Alzheimer disease is reversed by an anti-Aβ antibody. J Clin Inves 2006;116(3):825-32. PubMed

13. Goldberg NRS, Caesar J, Park A, Sedgh S, Finogenov G, Masliah E, et al. Neural stem cells rescue cognitive and motor dysfunction in a transgenic model of dementia with lewy bodies through a BDNF-dependent mechanism. Stem Cell Reports 2015;5(5):791-804. PubMed

14. Chang CC, Chang KC, Tsai SJ, Chang HH, Lin CP. Neurogenic differentiation of dental pulp stem cells to neuron-like cells in dopaminergic and motor neuronal inductive media. J Formos Med Assoc 2014;113(12):956-65. PubMed

15. Martens W, Sanen K, Georgiou M, Struys T, Bronckaers A, Ameloot M, et al. Human dental pulp stem cells can differentiate into Schwann cells and promote and guide neurite outgrowth in an aligned tissue-engineered collagen construct in vitro. FASEB J 2014;28(4):1634-43. PubMed

16. Valente MF, Romariz S, Calcagnotto ME, Ruiz L, Mello LE, Frussa-Filho R, et al. Postnatal transplantation of interneuronal precursor cells decreases anxiety-like behavior in adult mice. Cell Transplant 2013;22(7):1237-47. PuBMed

17. Ager RR, Davis JL, Agazaryan A, Benavente F, Poon WW, LaFerla FM, et al. Human neural stem cells improve cognition and promote synaptic growth in two complementary transgenic models of Alzheimer's disease and neuronal loss. Hippocampus 2015;25(7):813-26. PubMed

www.SID.ir

International License Creative Commons Attribution License 4.0

Archive of SID

18. Naderi GA, Khalili M, Karimi M, Soltani M. The effects of oral and intraperitoneal administration of Acorus calamus L. extract on learning and memory in male rats. J Med Plan 2010;2(34):46-56. [Full Text in Persian] Link

19. Mehrabani D, Hassanshahi MA, Tamadon A, Zare S, Keshavarz S, Rahmanifar F, et al. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells repair germinal cells of seminiferous tubules of busulfan-induced azoospermic rats. J Hum Reprod Sci 2015;8(2):103-110. PubMed

20. Babaei P, Soltani Tehrani B, Alizadeh A. Transplanted bone marrow mesenchymal stem cells improve memory in rat models of Alzheimer's disease. Stem Cells Int 2012;2012:369417. PubMed

21. Takata K, Takada T, Tatsuda H, Tsuruno T, Nishimura K, et al. Preparation and characterization of microglia-like cells derived from rat, mouse, and human bone marrow cells for therapeutic strategy of Alzheimer's disease. J Addict Res Ther S 2011;5:2. Link

22. Yang Y, Cudaback E, Jorstad NL, Hemingway JF, Hagan CE, Melief EJ, et al. APOE3, but not APOE4, bone marrow transplantation mitigates behavioral and pathological changes in a mouse model of Alzheimer disease. Am J Pathol 2013;183(3):905-17. PubMed

23. Esmaeilzade B, Nobakht M, Joghataei MT, Rahbar Roshandel N, Rasouli H, Samadi Kuchaksaraei A, et al. Delivery of epidermal neural crest stem cells (EPI-NCSC) to hippocamp in Alzheimer's disease rat model. Iran Biomed J 2012;16(1):1-9. PubMed

24. Babaei P, Soltani Tehrani B. Effect of BDNF and adipose derived stem cells transplantation on cognitive deficit in Alzheimer model of rats. J Behav Brain Sci 2013;3(1):156-61. Link

25. Blurton-Jones M, Kitazawa M, Martinez-Coria H, Castello NA, Müller FJ, Loring JF, et al. Neural stem cells improve cognition via BDNF in a transgenic model of Alzheimer disease. Proc Nati Acad Sci 2009;106(32):13594-9. PubMed

26. Apel C, Forlenza OV, de Paula VJ, Talib LL, Denecke B, Eduardo CP, et al. The neuroprotective effect of dental pulp cells in models of Alzheimer's and Parkinson's disease. J Neural Transm 2009;116(1):71-8. PubMed

27. Coras R, Siebzehnrubl FA, Pauli E, Huttner HB, Njunting M, Kobow K, et al. Low proliferation and differentiation capacities of adult hippocampal stem cells correlate with memory dysfunction in humans. Brain 2010;133(11):3359-72. PubMed

28. Tao X, Jin G, Zou L, Li H, Qin J. IGF2 regulates neuronal differentiation of hippocampal radial glial cells in vitro. J Cytol Histol 2015;6(2):1-5. Link

29. Marutle A, Ohmitsu M, Nilbratt M, Greig NH, Nordberg A, Sugaya K. Modulation of human neural stem cell differentiation in Alzheimer (APP23) transgenic mice by phenserine. Proc Natl Acad Sci USA 2007;104(30):12506-11. PubMed

30. Martens W, Sanen K, Georgiou M, Struys T, Bronckaers A, Ameloot M, et al. Human dental pulp stem cells can differentiate into Schwann cells and promote and guide neurite outgrowth in an aligned tissue-engineered collagen construct in vitro. FASEB J 2014;28(4):1634-43. PubMed

31. Kassed CA, Willing AE, Garbuzova-Davis S, Sanberg PR, Pennypacker KR. Lack of NF-κB p50 exacerbates degeneration of hippocampal neurons after chemical exposure and impairs learning. Exp Neurol 2002;176(2):277-88. PubMed

32. Teocchi MA, Ferreira AÉD, de Oliveira EP, Tedeschi H, D'Souza-Li L. Hippocampal gene expression dysregulation of Klotho, nuclear factor kappa B and tumor necrosis factor in temporal lobe epilepsy patients. J Neuroinflamm 2013;10:2-7. Link

33. Funk JA, Gohlke J, Kraft AD, McPherson CA, Collins JB, Harry GJ. Voluntary exercise protects hippocampal neurons from trimethyltin injury: possible role of interleukin-6 to modulate tumor necrosis factor receptor-mediated neurotoxicity. Brain Behav Immun 2011;25(6):1063-77. PubMed

34. Friedenstein AJ, Piatetzky-Shapiro II, Petrakova KV. Osteogenesis in transplants of bone marrow cells. J Embryol Exp Morphol 1966;16(3):381-90. PubMed

35. McCann MJ, O'Callaghan JP, Martin PM, Bertram T, Streit WJ. Differential activation of microglia and astrocytes following trimethyl tin-induced neurodegeneration. Neuroscience 1996;72(1):273-81. PubMed

www.SID.ir
International License Creative Commons Attribution License 4.0