DOI: 10.48305/jims.v43.i816.0559

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهل و سوم/شماره‌ی ۸۱۶/هفته‌ی چهارم تیر ۱۴۰۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۱۵ تاریخ چاپ: ۱۴۰۴/۰۴/۲۸

پتانسیل درمانی غشای آمنیوتیک در بازسازی اعصاب محیطی

زهرا چگنی نژاد[۱]، زهره چگنی نژاد[۲]، بهناز حمامی خوراسگانی[۳]، محمد کاظمی[۴]

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: آسیب اعصاب محیطی، یک مشکل بالینی شایع با عواقب جدی برای بیماران است. این آسیب‌ها معمولاً ناشی از عواملی مانند ضربه، فشار، عفونت یا ایسکمی هستند و می‌توانند منجر به اختلالات حسی و حرکتی، آتروفی عضلانی وحتی فلج کامل اندام‌ها شوند. فرایند ترمیم اعصاب محیطی به‌شدت تحت تأثیر عواملی مانند تشکیل اسکار و فیبروز در محل آسیب است که مانع از رشد آکسون‌ها و بهبودی عملکرد عصبی می‌شود.

روش‌ها: در این مقاله، ویژگی‌های منحصربه‌فرد غشای آمنیون و پتانسیل درمانی آن در بازسازی اعصاب محیطی مورد بررسی قرار می‌گیرد. این بررسی شامل تحلیل ساختار بیولوژیکی غشای آمنیون، ویژگی‌های سلول‌های بنیادی موجود در آن و مکانیزم‌های ترمیمی خواهد بود. همچنین، مروری بر مطالعات بالینی و آزمایشگاهی انجام‌شده در زمینه استفاده از غشای آمنیون برای ترمیم اعصاب محیطی به عمل خواهد آمد.

یافته‌ها: روش‌های مختلفی برای تسهیل ترمیم اعصاب محیطی مورد استفاده قرار می‌گیرد، از جمله داروها، بافت‌های اتولوگ و مواد زیستی. با این حال، هر یک از این روش‌ها محدودیت‌هایی دارند. غشای آمنیون، به‌عنوان یک بافت پیش از تولد، توجه زیادی را به خود جلب کرده و دارای ویژگی‌های بیولوژیکی مفیدی است که می‌تواند به بهبود فرایند ترمیم عصبی کمک کند. این غشا حاوی سلول‌های بنیادی مزانشیمی و اپیتلیال است و قادر به ترشح فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها بوده و اثرات ضدالتهابی، ضدمیکروبی و ضد فیبروتیکی دارد که می‌تواند به تسهیل روند بهبودی و جلوگیری از عوارض جانبی کمک کند.

نتیجه‌گیری: با توجه به خواص منحصربه‌فرد غشای آمنیون، این ماده می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی امیدوارکننده در ترمیم آسیب‌های عصبی محیطی مطرح گردد.

واژگان کلیدی: آمنیون؛ آسیب‌های اعصاب محیطی؛ بازسازی اعصاب؛ پزشکی بازساختی

ارجاع: چگنی نژاد زهرا، چگنی نژاد زهره، حمامی خوراسگانی بهناز، کاظمی محمد. **پتانسیل درمانی غشای آمنیوتیک در بازسازی اعصاب محیطی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۱۶): ۵۵۹ – ۵۶۹.

مقدمه

آسیب اعصاب محیطی، یک بیماری بالینی شایع است که منجر به اختلال کامل یا ناقص عملکرد اندام‌ها شده و عوارض طولانی‌مدتی به همراه دارد (۱). این بیماری اغلب ناشی از ضربه است و میزان بروز آن، به‌ویژه در اندام‌های فوقانی، بین ۱/۴۶ تا ۲/۸درصد تخمین زده می شود (۲، ۳). با این‌حال، آسیب اعصاب محیطی ممکن است در نتیجه‌ی عواملی مانند فشار، عفونت، ایسکمی، تومورها یا اختلالات تغذیه‌ای نیز رخ دهد. این آ سیب می‌تواند منجر به ازد ست دادن جزئی عملکردهای حسی و حرکتی، آتروفی عضلانی، خشکی پو ست بدون تعریق، ایجاد زخم، و اختلالات گردش خون شود. در موارد شدید، این آسیب ممکن است به عملکرد ضعیف اندام‌ها و فلج کامل منجر شده و کیفیت زندگی بیمار را کاهش دهد که پیامدهای اجتماعی و اقتصادی جدی در پی خواهد دا شت (۴). همچنین، فراوانی پارگی یا ضایعات نا شی از زخم چاقو همراه با آسیب‌های عصبی محیطی در ۲/۸ درصد از بیماران تروماتیک م شاهده می شود. بازیابی به‌موقع تداوم و یکپارچگی ع صبی برای جلوگیری از عواقب شدید اهمیت زیادی دارد (۵، ۶).

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی، ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲– دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک انسانی،ژنتیک، فناوری‌های نوین علوم پزشکی، گلستان، ایران

۳- دانشجوی دکترای تخصصی ژنتیک پزشکی، ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استادیار، دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات علوم باروری و سلامت جنسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محمد کاظمی: استادیار، دکترای تخصصی پزشکی مولکولی، ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات علوم باروری و سلامت جنسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: kazemigenetics@gmail.com

به دنبال آسیب عصبی، فیبروز و تشکیل اسکار در محل آسیب با اختلال در روند رشد سلولی باعث تغییر شکل، اختلال حسی و حرکتی می شود. بازسازی اعصاب محیطی متأثر از عوامل زیادی مانند اسکار پیرامون عصبی و درون عصبی، روش بخیه‌زدن جراحی و سن است. تشکیل اسکار در محل آسیب عصب محیطی به‌عنوان یک مانع مکانیکی عمل می‌کند و از جوانه‌زدن آکسون‌ها و بازسازی آن‌ها جلوگیری می‌کند. اسکار پیرامون عصبی و درون عصبی در محل ترمیم عوامل مهمی هستند که بر بازسازی آکسون تأثیر می‌گذارند و سرعت رشد آکسون‌ها را کاهش داده و تعداد آکسون‌های درحال‌رشد مجدد را محدود می‌کند؛ بنابراین، مهار تکثیر اسکار در محل ترمیم، یک اقدام مهم برای بازیابی عملکرد عصبی است که ممکن است به عضله هدف اجازه دهد تا در اسرع‌وقت عصب را دوباره به دست آورد و از انحطاط مفصل عصبی- عضلانی و آتروفی عضلانی جلوگیری کند.

هدف نهایی در ترمیم آسیب عصبی محیطی تروماتیک، به حداکثر رساندن روند بهبودی و پیشگیری از نوروما است. نوروما‌ی پس از سانحه، یک بافت خوش‌خیم و نامرتب است که در اثر تلاش ناموفق برای ترمیم عصب محیطی ایجاد می‌شود و به «تومور کاذب» تبدیل می‌گردد که معمولاً ۱ تا ۱۲ ماه پس از آسیب‌دیدگی ظاهر می شود (۷). نوروما در نتیجه آسیب به پری نوریوم عصب ایجاد می‌شود. آکسون بدون پوشش یا با آسیب پوششی رشد می‌کند و به بافت اطراف متمایل می‌شود و رشته‌های عصبی در گره‌ای از بافت همبند قرار می‌گیرند. این شبکه‌ی نامنظم از آکسون‌ها در هم پیچیده و بدون کارکرد است و در نهایت عملکرد عصب مختل می‌شود. یکی از رویکردهای درمانی نوروما‌نورکتومی است که در آن جراح بخشی از بافت عصب را بر می‌دارد با این حال، این روش گاهی اوقات می‌تواند منجر به عود نوروما در صورت تلاش مجدد عصب برای بازسازی شود (۵، ۸). بخیه‌های اتولوگ و پیوندهای عصبی برای درمان آسیب های حاد اولیه استفاده می شود. عدم تعادل در فرایند تمایز سلولی در محیط میکرو سکوپی و چسبندگی به بافت اطراف می‌تواند بر کیفیت ترمیم عصب تأثیر بگذارد. همچنین، بهبود عملکردی پس از آسیب عصب محیطی به دلیل فرایندهای پاتولوژیک پیچیده، سرعت آهسته بازسازی عصبی، چسبندگی عصب احیاکننده به بافت‌های اطراف، آتروفی عصبی- عضلانی، و دژنراسیون صفحه انتهایی حرکتی، محدود شده و به همین دلیل، نتایج درمانی بالینی اغلب رضایت‌بخش نیستند (۹).

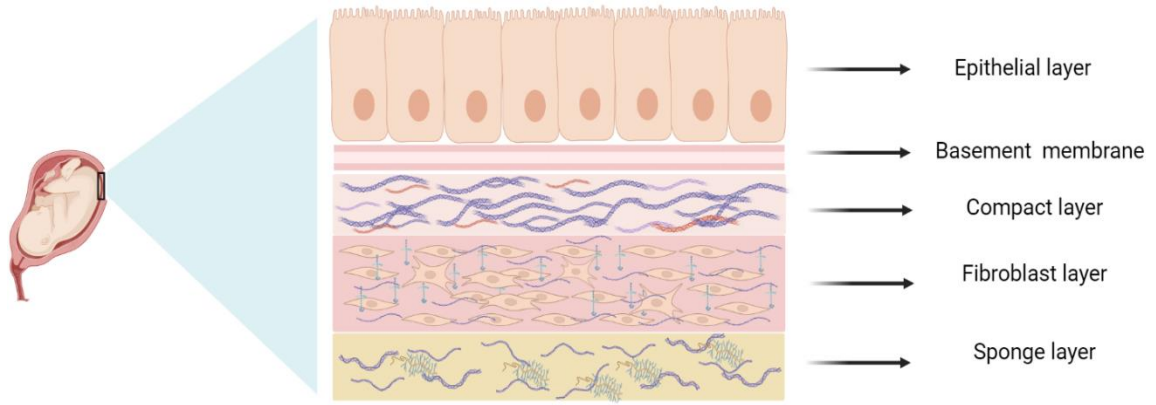
در حال حاضر از داروها، بافت اتولوگ، مواد زیستی و مواد مصنوعی برای پوشاندن محل ترمیم عصب استفاده می شود که به‌عنوان موانع فیزیکی بین محل ترمیم عصب و بافت‌های اطراف عمل می‌کنند و تکثیر اسکار را کاهش می‌دهند و اسکارهای درون عصبی را محدود می‌کنند. همه‌ی این اقدامات تا حدی موفقیت‌آمیز بوده است. با این‌حال، داروها علاوه بر معایب جذب سریع بیولوژیکی به‌عنوان یک مانع موقتی کوتاه عمل می‌کنند. استفاده از بافت‌های اتولوگ به دلیل کمبود نقاط اهداکننده و دامنه‌ی محدود، همچنین آسیب ثانویه به ناحیه‌ی اهداکننده با محدودیت‌هایی مواجه است و نیز عدم تعادل ریز محیط و چسبندگی بافت اطراف بر کیفیت بازسازی و ترمیم تأثیر می‌گذارد.

مواد زیستی یا مصنوعی نیز ممکن است باعث واکنش‌های التهابی قوی شده، به‌سرعت تخریب شوند یا فاقد استحکام حمایتی باشند. در واقع آکسون‌ها برای حرکت در محیط پیچیده محل آسیب، علاوه بر غلبه بر بافت اسکار، به کمک و جهت نیاز دارند؛ بنابراین، مواد مطلوب باید زیست‌تخریب‌پذیر باشند و با ساختار و عملکرد مشابه ماتریکس خارج سلولی طبیعی، از رشد سلول پشتیبانی کرده، بازسازی بافت را هدایت نموده و آزادسازی کنترل‌شده فاکتورهای فعال برای تسهیل ترمیم عصبی را فراهم سازند. این مواد باید محیطی ایجاد کنند که بازسازی آکسون را تقویت و تشکیل اسکار در محل ترمیم عصب را محدود کند (۶، ۱۰-۱۲).

پز شکی باز ساختی، یک رشته‌ی بین‌رشته‌ای به سرعت در حال تکامل باهدف توسعه رویکردهایی برای بازسازی و ترمیم بافت‌ها و اندام‌های آسیب‌دیده و بهبود عملکرد آن‌ها است (۱۲، ۱۳). یکی از رویکردهای امیدوارکننده در پز شکی باز ساختی، استفاده از مشتقات پیش از تولد است. مشتقات پیش از تولد که از بافت‌ها یا سلول‌های دوران بارداری به دست می‌آیند، به دلیل خواص منحصربه‌فرد شان در پزشکی بازساختی بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند و در حال حاضر به طور گسترده‌ای به‌عنوان ابزار درمانی برای مهندسی بافت و کاربردهای دیگر پز شکی باز ساختی در طیف وسیعی از بیماری‌ها یا آسیب‌ها شناخته شده‌اند. یکی از پرمصرف‌ترین مشتقاتی که در پزشکی بازساختی بسیار مورد استفاده قرار گرفته، غشای آمنیون است. این غشا در سال‌های اخیر موفقیت چشمگیری در ترمیم بافت‌های نرم، به‌ویژه در زمینه‌های چشم‌پزشکی و پوست داشته و آن را به گزینه‌ای مناسب برای ترمیم اعصاب تبدیل کرده است (۱۴).

غشای آمنیون داخلی‌ترین لایه جفت است که جنین را احاطه کرده و از آن محافظت می‌کند و از پنج‌لایه تشکیل شده است که به ترتیب عبارت اند از لایه اپیتلیال متشکل از سلول‌های اپیتلیال آمنیوتیک (Human amniotic epithelial cells) hAECs، لایه‌ی غشای پایه، لایه‌ی فشرده، لایه‌ی فیبروبلاست و لایه‌ی اسفنجی (۱۵) (شکل ۱).

غشاء آمنیون به عنوان یک زیست ماده‌ی پزشکی، سابقه‌ی طولانی در بالین دارد و به طور گسترده‌ای در آسیب‌های سطح چشم، بازسازی قرنیه، سوختگی پوست، پر شدن بافت، مواد داربست و تولید لوله‌ی عصبی استفاده شده است. اولین استفاده از آن در سال ۱۹۱۰ توسط جان استیج دیویس بود که استفاده از غشای آمنیون را



شکل ۱. لایه‌های تشکیل‌دهنده‌ی غشای آمنیون

به‌عنوان یک ماده جراحی در پیوند پوست را گزارش کرد و مطالعات اولیه در مورد تأثیر ماتریکس غشای آمنیون بر بازسازی اعصاب محیطی در اواخر دهه ۱۹۸۰ انجام شد (۱۶، ۱۷). اهمیت بالای غشاء آمنیون در کاربردهای بالینی ویژگی‌های عملکردی مفیدی است که می‌تواند فعالیت‌های بیولوژیکی را بدون مشکلات اخلاقی در مورداستفاده از بافت انسانی تسهیل کند. غشای آمنیون غیر تومورزا بوده و ایمنی‌زایی کمی دارد. همچنین این غشاء دارای خواص ضدباکتری، ضدویروسی و ضدالتهابی است و انواع فاکتورهای فعال مانند فاکتور رشد تبدیل‌کننده‌β، فاکتور رشد اپیدرمی، فاکتور مشتق از سلول‌های استرومایی، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و کلاژن پلی مورفیک را ترشح می‌کند. بافت‌های غشای آمنیون همچنین غنی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های اپیتلیال هستند که عملکردهای بیولوژیکی متعددی برای ترویج بازسازی عصب، آکسون و میلین دارند (۱۰).

در این مقاله، ویژگی‌های منحصربه‌فرد غشای آمنیون و پتانسیل درمانی آن در بازسازی اعصاب محیطی مورد بررسی قرار می‌گیرد. این بررسی شامل تحلیل ساختار بیولوژیکی و خواص ترمیمی غشای آمنیون خواهد بود. علاوه بر این، مطالعات بالینی و آزمایشگاهی موجود در این زمینه مرور می‌شود.

۱. ساختار بیولوژیکی و ترکیب شیمیایی

غشای آمنیوتیک یک غشای نازک، شفاف و بدون عروق است که جنین درحال‌رشد را در داخل رحم احاطه کرده و همان‌طور که به آن اشاره شد از پنج‌لایه تشکیل شده است و از سطح داخلی به بیرونی به این‌گونه سازماندهی شده‌اند: یک‌لایه سلول‌های اپیتلیال متشکل از سلول‌های اپیتلیال آمنیوتیک، غشاء پایه، لایه‌ی فشرده، لایه‌ی سلول مزانشیمی متشکل از سلول‌های بنیادی مزانشیمی آمنیوتیک و لایه‌ی آخر یک لایه‌ی اسفنجی است که در نزدیکی کوریون قرار گرفته است هر دو نوع سلول‌های اپیتلیال آمنیوتیک انسانی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی آمنیوتیک انسانی (Human amniotic membrane hAMSCs) از مراحل پیش‌گاسترولاسیون جنین ناشی می‌شوند، پیش از آنکه سه لایه اصلی جنینی (مزودرم، اکتودرم و اندودرم) مشخص شوند (۱۸).

درحالی‌که لایه‌ی فشرده، ساختار متراکمی است که به‌عنوان یک اسکلت فیبریلار حمایتی عمل می‌کند و حاوی پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی است. این لایه عمدتاً از انواع کلاژن I، III و V، IV و VI تشکیل شده است که توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی ترشح شده‌اند. لایه‌ی اسفنجی حاوی رشته‌های کلاژن نوع III، موسین، ریتیکولین و پروتئوگلیکان و گلیکوپروتئین‌ها است. hAECها مکعبی تا ستونی هستند و از اپی بلاست جنینی مشتق می‌شوند و تک‌لایه‌ای را تشکیل می‌دهند که در تماس مستقیم با مایع آمنیوتیک است. hAECها برای نشانگرهای اپیدرمی CD44، دسمین و CA125 سطح سلول مثبت هستند. غشای پایه غشای آمنیون که حاوی کلاژن نوع III، IV و V و پروتئوگلیکان‌هایی مانند اکتین، α–اکتینین و اسپکترین است که از یکپارچگی hAM (Human amniotic membrane) پشتیبانی می‌کند و مانع نفوذپذیری ماکرومولکول‌ها می‌شود (۱۹).

hAMSCها در یک ماتریکس خارج سلولی متشکل از کلاژن و لامینین پخش می‌شوند و از مزودرم خارج جنینی منشأ می‌گیرند. hAMSCها نشانگرهای سطح سلولی مزانشیمی CD44، CD90 و رشته حد واسط و ویمنتین را بیان می‌کنند (۲۰). غشای آمنیون انسانی دارای فاکتورهای رشد مختلفی از جمله فاکتور رشد اپیدرمی، فاکتور رشد کبدی، فاکتور رشد کراتینوسیت، فاکتور رشد فیبروبلاست، فاکتور رشد تبدیل‌کننده‌ی بتا، فاکتور رشد شبه انسولین، پروتئین اتصال‌دهنده IGF-2،3، و فاکتور رشد مشتق از پلاکت است که به آن خواص منحصربه‌فردی در بازسازی و اپیتلیال سازی مجدد می‌بخشد. این فاکتورهای رشد در فرایندهای بیولوژیکی مانند بهبود زخم، آپوپتوز، رگ‌زایی، فعالیت ضد فیبروتیک و بازسازی بافت نقش اساسی ایفا می‌کنند (۱۵).

۲. ویژگی‌های بیولوژیکی غشا آمنیون

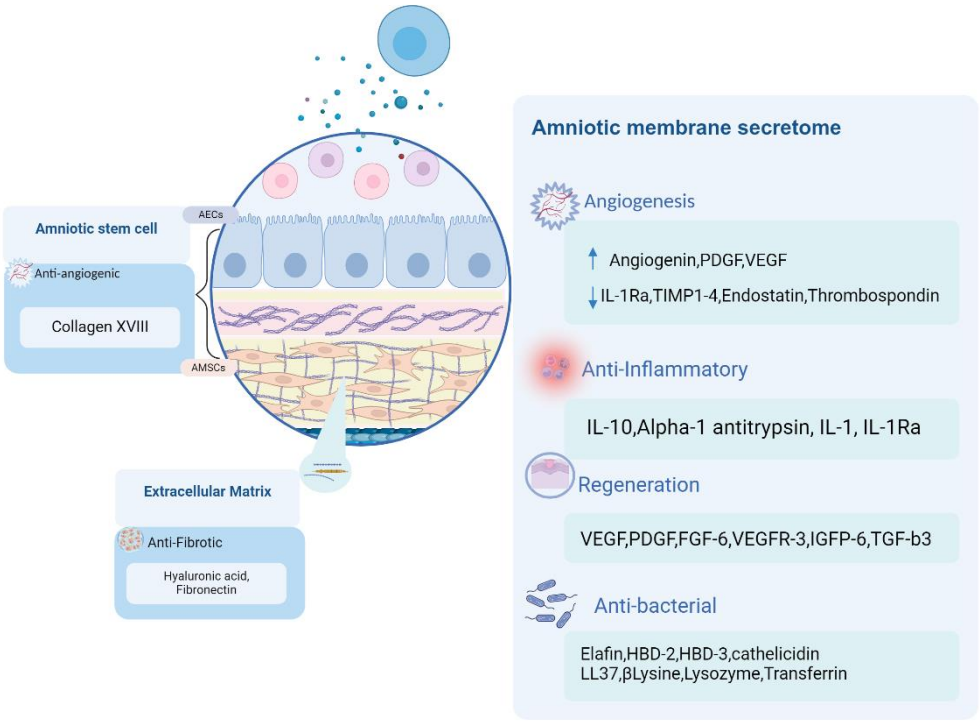
غشای آمنیون انسانی، دارای خواص بیولوژیکی امیدوارکننده‌ای است که کاربردهای آن را در مهندسی بافت و پزشکی احیاکننده افزایش می‌دهد (شکل ۲). دو جزء اصلی غشای آمنیون که از این خواص حمایت می‌کنند، سلول‌ها و ماتریکس خارج سلولی ECM (matrix Extracellular) و تأثیرات بیولوژیکی آن ها بر یکدیگر هستند. سلول‌ها مسئول سنتز و تنظیم اجزای ECM، ترشح فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها، و تنظیم محیط جنین و مادر هستند، درحالی‌که ECM به طور قابل‌توجهی بر رفتار سلول‌ها مانند رشد، چسبندگی، و تمایز در داخل بدن تأثیر می‌گذارد. ویژگی‌های بیولوژیکی غشای آمنیون شامل خواص تعدیل‌کننده ایمنی، ضدمیکروبی، ضد اسکار، ضد فیبروتیک، و اثر دوگانه بر رگ‌زایی (وابسته به سطح) است. به همین دلیل، غشای آمنیون یک بافت عملکردی برای درمان پاتولوژی‌های مختلف به شمار می‌رود.

۲-۱. اثر تعدیل‌کنندگی ایمنی

غشای آمنیون یک بافت دارای امتیاز ایمنی است، زیرا حاوی عواملی مانند HLA-G است که به‌عنوان یک سرکوب‌کننده‌ی سیستم ایمنی عمل می‌کند. این امتیاز همچنین به‌واسطه سطح پایین بیان مولکول‌های HLA کلاس I و عدم وجود مولکول‌های HLA کلاس II تقویت می‌شود (۲۱). در واقع، تأثیر اصلی بر خواص ایمنی غشای آمنیون به جمعیت سلول‌های آمنیوتیک بازمی‌گردد که سطوح پایینی از MHC-I را بیان می‌کنند. علاوه بر این، نشان داده شده است که hAECها CD59 که یک مهارکننده سیستم کمپلمان است و Fas-ligand که القاکننده‌ی آپوپتوز در لنفوسیت‌هاست، را بیان می‌کنند. hAECsها می‌توانند التهاب را از طریق مهار مهاجرت ماکروفاژها و کموتاکسی، و همچنین ترشح عامل مهارکننده مهاجرت MIF (Macrophage migration inhibitory factor)، سرکوب کنند. علاوه بر این، hAMSCs عملکرد سلول‌های دندریتیک را با سرکوب تولید و بلوغ آن‌ها به طور قابل‌توجهی کاهش می‌دهند. سلول‌های بنیادی مشتق شده از غشای آمنیون افزایش قابل‌توجهی در تولید IL-2، IL-4، IL-7 و IL-15 دارند، درحالی‌که سطح IL-17 و اینترفرون γ را کاهش می‌دهند. این سلول‌ها همچنین تغییر فنوتیپی ماکروفاژهای التهابی M1 به M2 را القا می‌کنند و از مهاجرت و نفوذ ماکروفاژها به بافت‌ها جلوگیری می‌کنند (۱۵).

۲-۲. تأثیرات ضدمیکروبی

پاسخ ضدباکتریایی غشای آمنیون می‌تواند به دلیل حضور مولکول‌های مختلفی باشد. برخی از این مولکول‌ها شامل دیفنسین‌های α و β هستند که دارای فعالیت‌های ضدباکتری، ضدویروسی و ضدقارچی هستند؛ به‌ویژه دیفنسین β3 که اثر ضدباکتریایی قابل‌توجهی دارد. علاوه بر این، بیان دفنسین‌ها با حضور LPS باکتری‌ها افزایش می‌یابد. سلول‌های اپیتلیال آمنیوتیک و سلول‌های بنیادی مزانشیمی آمنیوتیک تعدادی از این پپتیدها، از جمله



شکل ۲. ویژگی‌ها و خواص غشای آمنیون

α و β-دفنسین، الافین، LL37، مهارکننده‌ی پروتئاز لکوسیتی ترشحی SLPI (Secretory leukocyte peptidase inhibitor) و سایر پپتیدهای ضدمیکروبی را بیان می‌کنند. وجود پپتیدهای ضدمیکروبی AMPs (Antimicrobial peptides) می‌تواند موجب کاهش یا جلوگیری از رشد میکروب‌ها شود. خواص ضدباکتریایی غشای آمنیون در برابر هر دو باکتری گرم مثبت و گرم منفی نشان داده شده است (۱۶، ۲۲). محققان اثر مهاری قابل‌توجهی از رشد غشای آمنیوتیک در برابر هشت سویه باکتری را با استفاده از آزمایش انتشار دیسک گزارش کردند. این باکتری‌ها شامل اشریشیا کلی، باسیلوس سرئوس، کلبسیلا پنومونیا، استرپتوکوکوس پیوژنز، سودوموناس آئروژینوزا، استافیلوکوکوس اورئوس، شیگلا فلکسنری و پروبیوتیک لاکتوباسیلوس پلانتاروم بودند (۲۳، ۲۴).

۲-۳. اثر ضد فیبروتیکی

غشای آمنیون اثر ضد فیبروتیکی خود را با کاهش بیان TGF-β3 و گیرنده آن نشان داده و به‌جای ایجاد اسکار، به بهبود زخم کمک می‌کند. TGF-β3 به‌عنوان آنتاگونیست برای TGF-β1 و TGF-β2 عمل کرده که این دو مسئول فعال‌سازی فیبروبلاست‌ها، تحریک سنتز ECM، افزایش رسوب کلاژن در ناحیه زخم و در نهایت ایجاد اسکار هستند (۲۵). غشای آمنیون از طریق ترشح مهارکننده‌های بافتی TIMP 1-2-3 و 4، فعالیت پروتئاز را کاهش داده و اثر ضد فیبروتیکی دارد (۱۵).

۲-۴. اثر دوگانه بر رگ‌زایی

غشای آمنیون انسانی دارای خواص رگ‌زایی و ضد رگ‌زایی است. غشای آمنیون ترکیباتی مانند آنژیوپویتین-۲، IL-8، IL-6، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)، فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF)، EGF متصل به هپارین، HGF، فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF)، فاکتور رشد جفتی و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) را تولید می‌کند که موجب رگ‌زایی می‌شوند. همچنین، این غشا قادر به تولید عوامل ضد رگ‌زایی مانند فاکتور مشتق از اپیتلیوم رنگ‌دانه (PEDF)، مهارکننده‌های بافتی متالوپروتئیناز ۱، ۲، ۳ و ۴ و ترومبوسپوندین-۱ است. علاوه بر این، نشان داده شده است که هر دو نوع سلول AMSC و AEC کلاژن XVIII را بیان می‌کنند که دارای خواص ضد رگ‌زایی است. محققان دریافتند که سطح اپیتلیال hAM (سطح سلول‌های اپیتلیال آمنیوتیک رو به بالا) رگ‌زایی را مهار می‌کند، درحالی‌که سطح مزانشیمی hAM (سطح مزانشیمی/استرومایی hAM روبه‌بالا) رگ‌زایی را افزایش می‌دهد (۱۵).

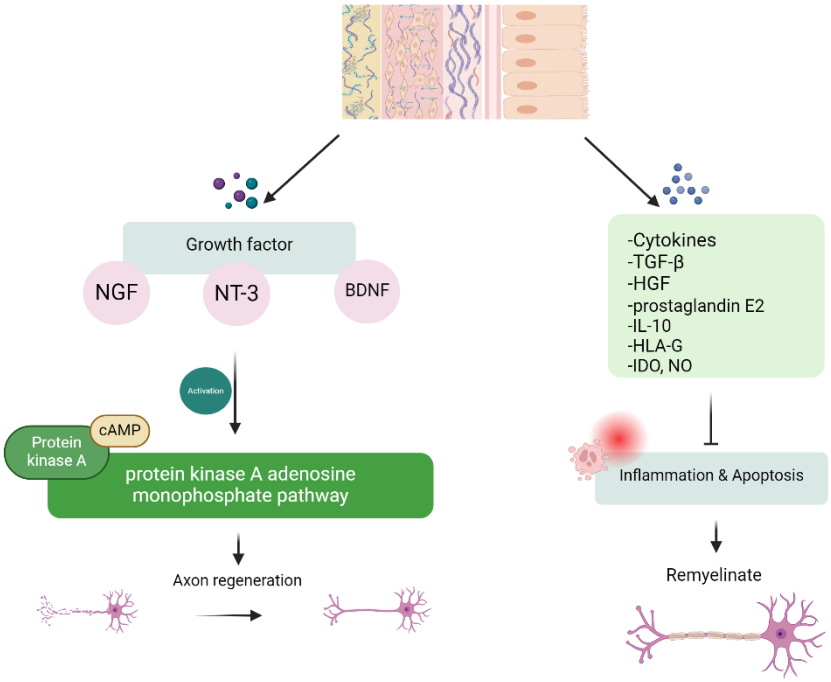
۳. مکانیسم‌های غشای آمنیون در بازسازی اعصاب

یک داربست مناسب در مهندسی بافت که به‌عنوان بستری برای رشد سلول‌ها و بافت‌ها عمل می‌کند، باید به‌گونه‌ای طراحی شود که به‌راحتی با بافت‌های اطراف ادغام شده و محیطی ایده‌آل برای ترویج تمایز و تکثیر سلولی به‌منظور تشکیل بافت جدید فراهم کند. داربست در مهندسی بافت باید زیست سازگار بوده و دارای خواص مکانیکی نظیر نفوذپذیری، پایداری، الاستیسیته، انعطاف‌پذیری و پلاستیسیته باشد تا امکان چسبندگی سلولی و گسترش بیومدولاتورها، از جمله فاکتورهای رشد، را فراهم کند. ویژگی‌های ساختاری غشای آمنیون انسانی آن را به گزینه‌ای مناسب برای استفاده به‌عنوان داربست در مهندسی بافت عصبی تبدیل کرده است (۲۱).

با توجه به چسبندگی عالی به زخم‌ها، توانایی کاهش درد و التهاب، تسهیل اپیتلیال شدن، جلوگیری از ایجاد اسکار، مهار فیبروز و برخورداری از خواص ضد رگ‌زایی، ضدمیکروبی و ضدویروسی، این ماده به طور مؤثری هدایت هیدرولیکی را افزایش داده و خواص مکانیکی مطلوبی را ارائه می‌دهد. سلول‌های اپیتلیال hAESC دارای پتانسیل ترمیم‌کننده عصبی و محافظت‌کننده عصبی هستند که توسط عوامل تغذیه‌ای و ضد رگ‌زایی تولید شده و رگ‌زایی، تمایز عصبی و بقا را تحریک می‌کنند و مرگ سلولی آپوپتوتیک را کاهش می‌دهند. این عوامل نوروتروفیک عبارت‌اند از فاکتور رشد عصبی (NGF)، نوروتروفین-۳ (NT-3) و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)(۲۶). این فاکتورهای متعدد نوروتروفیک با فعال‌سازی مسیر آدنوزین مونوفسفات/پروتئین کیناز A حلقوی، بازسازی آکسون را تقویت می‌کنند (شکل ۳).

همچنین، نشان داده شده است که این عوامل ترشح شده توسط hAESC یک اثر محافظتی عصبی بر سلول‌های گانگلیونی شبکیه موش دارند. محیط شرطی‌شده از hAESC تأثیر قابل‌توجهی بر بقای نورون‌های قشر جنینی دارد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی، مانند hAMSC و (Human Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells) hWJMSC، از طریق ترشح عوامل محلول و نامحلول، ترمیم بافت را تقویت کرده و بقای سلولی و بازسازی عصبی (عصب‌زایی، رگ‌زایی، و سیناپس‌زایی) را از طریق عوامل نوروتروفیک مانند NGF و BDNF ترویج می‌کنند (شکل ۳). اقدامات دیگر شامل میلینه‌کردن مجدد و مهار آپوپتوز و التهاب توسط سیتوکین‌ها و عوامل ایمنی نظیر فاکتور رشد تبدیل‌کننده‌ی بتا، فاکتور رشد کبدی، پروستاگلاندین E2، اینترلوکین-۱۰ (IL-10)، ایندول‌آمین ۲،۳-دی‌اکسیژناز (IDO)، اکسید نیتریک و آنتی‌ژن لکوسیت انسانی HLA-G است (۱۲).

ویژگی‌های ساختاری غشای آمنیوتیک آن را به ماده‌ای مناسب برای استفاده در مهندسی بافت عصبی تبدیل می‌کند. این غشا دارای یک سیستم مجرای پیچ‌وخم شکل است که تبادل مولکولی را تحریک می‌کند؛ فیبرهای کلاژن کافی که خاصیت ارتجاعی و استحکام آن را تقویت می‌کنند؛ و یک ساختار غشای پایه‌ای ویژه که مهاجرت



شکل ۳. اثرات ترشحات سلولی غشای آمنیون در بازسازی اعصاب

سلول‌های اپی‌تلیال را تسهیل کرده و چسبندگی این سلول‌ها را افزایش می‌دهد. همچنین، غشای آمنیوتیک به عنوان یک حامل سلولی خوب عمل می‌کند که به چسبندگی و بقای سلول کمک می‌کند و دارای ماتریکس آواسکولاری است که از تشکیل بیش از حد بافت اسکار فیبری جلوگیری کرده و التهاب را مهار می‌کند (۶).

شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد موثرترین روش برای تقویت باز سازی عصب، ترکیبی از چهار روش زیر است: (۱) حذف عوامل بازدارنده رشد آکسون؛ (۲) فراهم‌کردن عوامل تقویت‌کننده رشد آکسون، مانند فاکتورهای نوروتروفیک؛ (۳) پیوند سلول‌های بنیادی و (۴) ایجاد مسیری مناسب برای رشد آکسون. غشای آمنیوتیک انسان مزیت‌ها و امکان‌پذیری مشخصی را در ترمیم آسیب عصب محیطی نشان داده است. Yoshii و همکاران دریافتند که فیبرهای کلاژن فراوان در غشای آمنیوتیک می‌توانند باز سازی آکسون را در نخاع قطع‌شده و عصب سیاتیک ترویج کنند (۲۵).

همچنین، Toda و همکاران گزارش کردند که جزء کلاژن در بخش بازیلار غشای آمنیوتیک نقش مهمی در ترمیم آسیب عصب اطراف فرال دارد (۲۶).

برخی از مطالعات نشان داده‌اند که مجراهای پل آمنیونی که به‌راحتی تولید شده و زیست‌تخریب‌پذیر هستند، می‌توانند باز سازی عصب و بازیابی عملکردی را به طور قابل‌توجهی تقویت کنند همچنین سلول‌های غشای آمنیون عملکردهای بیولوژیکی متعددی برای ترویج بازسازی عصب، آکسون و میلین دارند (۶).

۴. کاربردهای بالینی

۴-۱. سلول‌های غشا آمنیون جایگزینی برای سلول‌های بنیادی

در جامعه‌ی تحقیقاتی بالینی، توجه فراوانی به استفاده از سلول‌های بنیادی برای کاهش پیشرفت آسیب‌های مغزی و ترمیم آن‌ها وجود دارد (۲۸). یکی از اهداف کلیدی در زیست شناسی سلول‌های بنیادی، شناسایی جمعیت‌های متنوع سلولی است که پتانسیل‌ها، قابلیت‌های رشد و کاربردهای درمانی مختلفی را ارائه می‌دهند.

مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶ با هدف مهندسی بافت برای بیماری های عصبی انجام گرفت (جدول ۱). در این مطالعه سلول های بنیادی مزانشیمی آمنیوتیک انسانی (hAMSC) و سلول های بنیادی اپیتلیال آمنیوتیک انسانی (hAESC) به‌منظور القای تمایز به سلول‌های عصبی کشت داده شدند. همچنین، فاکتور رشد پایه فیبروبلاست و EGF به همراه ال-گلوتامین به محیط کشت اضافه شد؛ زیرا مطالعات نشان می‌دهد که این عوامل در محیط باعث می شود hAESC بهترین رشد را داشته باشد و لایه‌ای از سلول‌های اپیتلیال را تشکیل دهد. در پایان دوره‌ی کشت، تمایز به سلول‌های شبه عصبی با استفاده از روش ایمونوفلورسانس تأیید شد. هر دو سلول نشانگرهای سلول‌های عصبی NF (Nerve growth factor receptor) و GFAP (Glial fibrillary acidic protein) بیان کردند NF و GFAP هر دو فیلامنت های فیبر های

جدول ۱. مطالعات تجربی انجام شده در مورد کاربرد غشای آمنیوتیک و سلول‌های بنیادی در ترمیم و بازسازی عصبی

نتیجه‌ی مطالعه	هدف مطالعه	سال انجام مطالعه	منبع
استفاده از غشای آمنیوتیک به‌دور عصب پرونئال آسیب‌دیده منجر به بهبود قابل‌توجه در رفتار، هیستوپاتولوژی و عملکرد عصبی شد. بیان ژن‌های NGF، GAP-43، CRMP-2، BDNF و Lingo-1 در گروه AM کمتر بود که نشان‌دهنده‌ی بهبود عملکرد و مولکول‌های عصبی است.	بررسی تأثیرات درمانی استفاده از غشای آمنیون در بازسازی عصب پرونئال مشترک در موش‌ها	۲۰۱۳	(۶)
استفاده از غشای آمنیوتیک بارگذاری شده با سلول‌های بنیادی مزانشیمی بندناف منجر به بهبود قابل‌توجهی در قدرت عضلانی و حس درد و لمس شد. همچنین عملکرد الکتروفیزیولوژیکی عضلات به طور قابل‌توجهی بهتر از گروه کنترل بود و غشا آمنیون به‌عنوان یک روش امیدوارکننده برای ترمیم آسیب عصب رادیال معرفی شد.	بررسی اثرات استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی مشتق شده از بندناف بر روی غشای آمنیوتیک انسانی برای ترمیم آسیب عصبی شعاعی	۲۰۱۴	(۱۳)
استفاده‌ی ترکیبی از AM و G-CSF موجب تسریع و بهبود بازسازی عصب و کاهش فیبروز شد. افزودن G-CSF به AM اثرات بهبود کیفیت و سرعت بازسازی آکسون‌ها را تقویت کرد و نشان داد که ترکیب AM و G-CSF می‌تواند تأثیر حمایتی در بازسازی عصب داشته باشد.	بررسی اثرات تجمعی استفاده از AM و G-CSF برای تقویت و تسریع بهبود عصب و جلوگیری از آتروفی اندام هدف	۲۰۱۴	(۱۷)
غشاء آمنیون می‌تواند به‌عنوان داربستی برای جلوگیری ازدست‌دادن سلول‌ها و تسهیل در تمایز به سلول‌های عصبی کاربرد داشته باشد. این مطالعه نشان داد سلول‌های غشای آمنیون به‌عنوان منبع جایگزین سلول‌های بنیادی با پتانسیل بالای درمانی برای بیماری‌های عصبی می‌تواند مفید باشد.	القای تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی آمنیون انسانی (hAMSC) و سلول‌های بنیادی اپیتلیال آمنیون انسانی (hAESC) به سلول‌های عصبی در مهندسی بافت	۲۰۱۶	(۴)
غشای نانوفیبری-PCL آمنیون به طور قابل‌توجهی بازسازی آکسون‌ها را تقویت کرد، فیبروز را کاهش داد و عملکرد عصبی را بهبود بخشید. این تحقیق نشان داد که استفاده از PCL- آمنیون می‌تواند به‌عنوان یک ماده زیستی مفید برای ترمیم عصب و جلوگیری از آتروفی عضلانی مؤثر باشد.	بررسی اثرات غشای نانوالیاف پلی کاپرولاکتون – آمنیوتیک (PCL-ANM) بر روی ترمیم عصب سیاتیک در مدل موش‌های نر	۲۰۲۲	(۲۶)
هیدروژل‌های AMMA می‌توانند محیط مناسبی را برای رشد و تمایز NSCs و هدایت رشد آکسون‌ها فراهم کرده و در نتیجه به بازسازی بافت عصبی کمک کنند. همچنین، قابلیت‌های این هیدروژل‌ها برای ایجاد شبکه‌های عصبی پیچیده و عملکردی که در درمان آسیب‌های عصبی کاربرد دارند، مورد تأیید قرار گرفت.	توسعه و ارزیابی هیدروژل‌های چندکاناله مشتق شده از غشای آمنیوتیک انسانی (AMMA) برای بازسازی بافت عصبی	۲۰۲۴	(۲۷)

پروتئینی بلندی هستند که به ترتیب شکل ستاره‌ای به نورون‌ها و آ سترو سیت‌ها می‌دهند. اکثر سلول‌های تمایزیافته همچنین NGFR را بیان کردند. برای استفاده از غشا آمنیون به‌عنوان داربست آن را با استفاده از تریپسین EDTA/ سلول‌زدایی کردند hAM سلول‌زدایی شد تا از آلودگی سلول‌های کشت شده با سلول‌های موجود در hAM که به‌عنوان داربست استفاده شده جلوگیری شود. سپس سلول‌های کشت داده شده بر روی آمنیون سلول‌زدایی شده به سلول‌های شبه عصبی تمایز یافتند. این مطالعه نشان داد که استفاده از hAM به‌عنوان داربست ممکن است از بین رفتن آن سلول‌ها پس از تزریق مستقیم آنها به مدل‌های حیوانی و به طور بالقوه در انسان جلوگیری کند و داربستی را فراهم کند که در طول زمان تجزیه می شود. در نتیجه نشان داده شد، hAM منابع جایگزین سلول‌های بنیادی هستند که به‌راحتی در شرایط آزمایشگاهی کشت می شوند، درحالی‌که ظرفیت تکثیر بالایی دارند و هر دو نوع سلول، hAMSC و hAESC، به‌دست‌آمده از hAM، به دلیل توانایی آنها در تمایز به سلول‌های عصبی، پتانسیل زیادی برای کاربرد بالینی برای درمان بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی دارند (۱۲).

۲-۴. غشا آمنیون در ترکیب سلول‌های بنیادی بندناف

Li و همکاران با هدف بررسی اثرات استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسانی مشتق شده از بندناف بر روی غشای آمنیوتیک انسانی برای ترمیم آسیب عصبی شعاعی، یک مطالعه غیرتصادفی و کنترل‌شده را انجام دادند (۹) (جدول ۱). هدف اصلی این مطالعه، بررسی اثرات ترمیمی استفاده از غشای آمینوتیک انسانی بارگذاری شده با سلول‌های بنیادی مزانشیمی بندناف انسانی بر آسیب عصب شعاعی بود. در این مطالعه سلول‌های بنیادی مزانشیمی از بندناف انسان تهیه و پس از کشت و خالص‌سازی، با استفاده از فلوسایتومتری شناسایی شدند. سپس سلول‌های بنیادی مزانشیمی بندناف بر روی غشای آمینوتیک که از قبل با سالین شست‌وشو داده شده بود کاشته و

در انکوباتور کشت داده شد. در گروه پیوند، پس از نورولیز عصب شعاعی، غشای آمنیوتیک بارگذاری شده با سلول‌های بنیادی مزانشیمی بندناف دور عصب آسیب‌دیده پیچیده شد و در گروه کنترل، تنها نورولیز و بخیه پوستی لایه به لایه انجام شد. نشان داده شد در گروه پیوند، بیش از ۸۰ درصد بیماران بهبود قابل‌توجهی در قدرت عضلانی و حس درد و لمس داشتند، درحالی‌که این بهبودها در گروه کنترل تنها در ۵۵-۶۵ درصد بیماران مشاهده شد. همچنین در هفته‌های ۸ و ۱۲ پس از پیوند، عملکرد الکتروفیزیولوژیکی عضلات در منطقه تحت تسلط عصب رادیال آسیب‌دیده در گروه پیوند به طور قابل‌توجهی بهتر از گروه کنترل بود. مکانیسم غشا آمنیون در این ترمیم به این‌گونه گزارش شد: (۱) ساختار ویژه غشای قاعده آمنیوتیک انسان مهاجرت سلول‌های اپیتلیال، و چسبندگی و بقای سلول‌های بنیادی مزانشیمی بندناف انسان را تسهیل می‌کند (۲). عصب شعاعی آسیب‌دیده به طور متوسط با مجرای عصبی مصنوعی تهیه شده با استفاده از غشای آمنیوتیک (حاوی سلول‌های اپیتلیال) پر شده با سلول‌های بنیادی مزانشیمی بندناف انسان پیچیده شد؛ بنابراین، یک محفظه نسبتاً بسته بازسازی عصب برای جداسازی بافت محیطی و کاهش تهاجم بافت فیبری و سلول‌های التهابی ایجاد شد، در نتیجه به طور مؤثر از چسبندگی و فشار ناشی از اسکار ایجاد شده در محل آناستوموز جلوگیری می‌کند. این نتایج نشان می‌دهد که استفاده از غشای آمنیوتیک انسانی بارگذاری شده با سلول‌های بنیادی مزانشیمی بندناف می‌تواند به‌عنوان یک روش امیدوارکننده برای ترمیم آسیب عصب رادیال در کاربردهای بالینی استفاده شود (۲۸).

۴-۳. غشاء آمنیون تازه در بهبود اعصاب

Zhang و همکاران مطالعه‌ای را به منظور بررسی تأثیرات درمانی و تغییرات مولکولی ناشی از استفاده از غشای آمنیوتیک انسانی در بازسازی عصب پرونئال مشترک کاملاً قطع شده در موش‌ها انجام دادند (جدول ۱). در این مطالعه، یک پوشش غشای آمنیون تازه به عصب پرونئال مشترک با انتهای بخیه شده اعمال شد و منجر به بهبودی آشکار در رفتار، هیستوپاتولوژی و عملکرد عصبی در مقایسه با موش‌های مدل و موش‌های بخیه گردید (۶).

مطالعه شامل ۴۸ موش نر بالغ از نژاد Sprague-Dawley بود که به‌صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: گروه کنترل بدون آسیب و درمان، گروه مدل تنها با آسیب کامل عصب پرونئال مشترک، گروه بخیه آسیب کامل عصب پرونئال مشترک به همراه بخیه انتها به انتها و گروه AM (Amniotic membrane) آسیب کامل عصب پرونئال مشترک به همراه بخیه انتها به انتها و پیچیدن دولایه غشای آمنیوتیک انسانی اطراف عصب بخیه شده. نتایج مطالعه نشان داد که بهبود راه‌رفتن و افزایش TSF (Toe spread function)، افزایش سرعت هدایت عصبی، بهبود عضله قدامی تیبیالیس در گروه‌های AMو بخیه نسبت به گروه مدل به طور قابل‌توجهی افزایش یافت. همچنین نتایج PCR نشان داد که بیان ژن‌های NGF، GAP-43، CRMP-2، BDNF، و Lingo-1 در گروه AM نسبت به گروه مدل به طور قابل‌توجهی کمتر بود. در نهایت این مطالعه نشان داد که استفاده از غشای آمنیوتیک انسانی می‌تواند بهبود عملکردی و مولکولی قابل‌توجهی در بازسازی عصب پرونئال مشترک در موش‌ها داشته باشد و به‌عنوان یک درمان بالقوه برای آسیب‌های عصب محیطی موردتوجه قرار گیرد (۶).

۴-۴. غشاء آمنیون در ترکیب با G-CSF

Fesli و همکاران در مطالعه‌ای غشای آمنیون تازه را به‌دور محل ترمیم اولیه عصب پیچیدند تا بتوانند از خواص هدایتی، نوروتروفیک و نوروتروپیک آن بهره‌مند شوند (۱۵) (جدول ۱). این مطالعه آزمایشی برای نشان‌دادن اثرات تجمعی استفاده از AM و G-CSF(Granulocyte colony-stimulating factor) برای تقویت و تسریع بهبود عصب و جلوگیری از آتروفی اندام هدف طراحی شده بود. نتایج آزمایش در گروه‌هایی که AM به‌دور محل ترمیم عصب پیچیده شده بود، بهتر بود و افزودن G-CSF به درمان سرعت و کیفیت بهبودی را به طور قابل‌توجهی افزایش داد در واقع افزودن تزریق G-CSF به درمان اثرات AM را از نظر کاهش تشکیل فیبروز افزایش داد. داده‌های بالینی حاصل از مطالعه نشان داد که استفاده از AM به‌تنهایی یا در ترکیب با G-CSF سرعت بازسازی آکسون عملکردی را افزایش می‌دهد. استفاده از G-CSF به‌تنهایی این اثر را بر روی آکسون‌های در حال بازسازی نشان نمی‌دهد، اما زمانی که با AM ترکیب می شود، سرعت و کیفیت بازسازی را افزایش می‌دهد. نتایج این مطالعه نشان داد که بیشترین اندازه‌گیری های قطر آکسون‌های میلین‌دار از گروهی به دست آمد که به‌صورت ترکیبی تحت پیچیدن غشای آمنیوتیک و تزریق عامل محرک کلونی گرانولوسیت قرار گرفته بودند. زمانی که پیچیدن AM و تزریق G-CSFباهم اعمال می شوند، تشکیل غلاف میلین در اعصاب در حال بازسازی را تقویت می‌کنند. ازآنجایی‌که فاکتورهای رونویسی خاص توسط سلول‌های AM بیان می‌شوند، تحت شرایط خاص این سلول‌ها می‌توانند فنوتیپ‌های نوروگلیایی داشته باشند، بنابراین، می‌توان گفت که در اعصاب در حال بازسازی، سلول‌های بنیادی مشتق شده از آمنیون ظرفیت حمایت نوروگلیایی برای میلین‌سازی را دارند. در نتیجه می‌توان گفت در مدل ترمیم اولیه عصب در موش، پیچیدن AM به‌دور محل ترمیم عصب و تزریق ۷ روزه G-CSF اثرات حمایتی بر بازسازی عصب دارد. در نهایت تحقیقات نشان داد که استفاده ترکیبی از غشای آمنیوتیک و G-CSF تأثیر حمایتی بر

بازسازی عصب دارد و این تأثیر با استفاده همزمان از هر دو ماده افزایش می‌یابد. این نتایج نویدبخش بازسازی سریع عملکردی برای جلوگیری از آتروفی اندام نهایی است (۱۷).

۴-۵ بهبود ساختار غشاء آمنیون در ترمیم اعصاب

در سال ۲۰۲۲ به‌منظور بهبود ساختار و خواص غشای آمنیوتیک و غلبه بر نقص‌های مادرزادی در غشای آمنیوتیک مطالعه‌ای توسط Bai و همکاران انجام گرفت (۴) (جدول ۱). هدف این مطالعه، بررسی اثرات یک غشای نانوالیاف پلی کاپرولاکتون – آمنیوتیک (PCL-ANM) بر روی ترمیم عصب سیاتیک در مدل موش‌های نربود. در این مطالعه، از غشای آمنیون لیوفیلیزه استفاده شده است که به عنوان یک ماده‌ی زیستی جدید برای تسهیل فرایند ترمیم عصب معرفی گردید.

پلی کاپرولاکتون یک پلی‌استر زیست‌تخریب‌پذیر غیرسمی با سازگاری بافتی خوب و زمان تجزیه طولانی است که در بازسازی پوست، مهندسی بافت استخوان، داربست‌های دارویی و غشاهای دارویی برای جلوگیری از چسبندگی تاندون استفاده شده است. فناوری الکتروریسی قادر است به طور مداوم نانوالیاف‌هایی را تولید کند که دارای مزایای منحصربه‌فرد مشابه با ماتریکس طبیعی خارج سلولی زیست تقلید هستند. این نانوالیاف می‌توانند به طور چشمگیری بازسازی آکسون‌ها را تقویت کرده و از تشکیل اسکار جلوگیری کنند. در این مطالعه به‌منظور کاهش چسبندگی و ترویج ترمیم عصب پس از جراحی آسیب اعصاب محیطی، یک ماده زیستی جدید به نام غشای نانوفیبری PCL-amnion اختراع شد. در این مطالعه، تأثیر غشای نانوفیبری PCL–آمنیون بر بازسازی عصب و تشکیل اسکار در ترمیم عصب برای بازیابی عملکرد عصبی در مدل قطع عصب سیاتیک موش صحرایی به‌منظور تعیین اینکه آیا این نوع جدید از مواد زیستی می‌تواند اثرات مفید در مدل حیوانی آسیب عصبی حاد اعمال کند، بررسی شد. ارزیابی‌های زودهنگام و دیرهنگام شامل بررسی‌های ماکروسکوپیک محل ترمیم، ارزیابی واکنش‌های التهابی، اندازه‌گیری‌های عملکردی و الکتروفیزیولوژیکی و تحلیل‌های بافت‌شناسی بود. نتایج این مطالعه بهبود تکثیر سلول‌های شوآن، کاهش فیبروز در محل ترمیم، پلاریزاسیون ماکروفاژها به فنوتیپ ضدالتهابی M2 و بهبود عملکرد عصبی و جلوگیری از آتروفی عضلانی را نشان داد (۲۸).

۴-۶. هیدروژل‌های چندکاناله مشتق شده از غشای آمنیون برای ترمیم بافت عصبی

در سال ۲۰۲۴ مطالعه‌ای باهدف تو سعه و ارزیابی هیدروژل‌های چندکاناله مشتق از غشای آمنیون انسانی به‌عنوان داربست‌های زیستی برای باز سازی بافت ع صبی انجام شد (جدول ۱). غ شای آمنیون در این مطالعه بوسیله‌ی تریپسین سلول‌زدایی و سپس لیوفیلیزه شد.

در این مطالعه توانایی هیدروژل‌های غ شای آمنیوتیک ان سان ا صلاح شده با دومین‌های متاکریلویل AMMA (Human amniotic membranes modified with methacryloyl domains) در حمایت از رشد و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی و هدایت رشد آکسون‌ها در یک ساختار سه‌بعدی و نیز قابلیت آن‌ها برای ایجاد شبکه‌های عصبی پیچیده و عملکردی که می‌تواند در درمان آسیب‌های عصبی کاربرد داشته باشد مورد بررسی قرار گرفت. آزمایش های اولیه نشان داد که فیلم های هیدروژل AMMA می‌توانند چسبندگی، تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی عصبی را بدون نیاز به پوشش‌های اضافی پشتیبانی کنند. همچنین در ساختارهای سه‌بعدی چندکاناله، شبکه‌های عصبی تشکیل شده نشان‌دهنده‌ی ایجاد اتصالات سیناپسی عملکردی بودند (۲۸).

نتیجه‌گیری

غشای آمنیون به دلیل ساختار بیولوژیکی و خواص منحصربه‌فرد خود، به‌عنوان یک ابزار نوین و مؤثر در بازسازی اعصاب محیطی مورد توجه قرار گرفته است. این غشا با داشتن ویژگی‌های ضد فیبروتیک، ضدالتهابی و ضدمیکروبی و همچنین توانایی تولید فاکتورهای ر شد مختلف، محیطی مطلوب برای ترمیم آ سیب‌های ع صبی فراهم می‌کند. وجود سلول‌های بنیادی مزانشیمی و اپیتلیالی در این غشا، امکان تحریک باز سازی آکسون‌ها و میلین سازی مجدد را تسهیل می‌نماید و با کاهش ت شکیل ا سکار، بهبود عملکرد ع صبی را ت سریع می‌بخ شد. نتایج مطالعات بالینی و آزمای شگاهی ن شان داده که ا ستفاده از غ شای آمنیون به‌ویژه در مواردی که آسیب‌های شدید عصبی وجود دارد، امیدبخش بوده است.

با این‌حال، برای درک بهتر مکانیسم‌های عملکرد و بهینه‌سازی کاربردهای بالینی این ماده زیستی، به تحقیقات بیشتری نیاز است. غشای آمنیون، به‌عنوان یک ماده زیست‌تخریب‌پذیر با قابلیت تعدیل ایمنی، می‌تواند به طور مؤثری در پزشکی باز ساختی و مهندسی بافت استفاده شود. در این مرور، بر اهمیت غشای آمنیون به‌عنوان یک ابزار درمانی نوین در بازسازی اعصاب تأکید شده و چالش‌ها و فرصت‌های موجود در این حوزه بررسی شدند. امید است که با پیشرفت‌های بیشتر در این زمینه، نتایج بهتری در درمان آ سیب‌های ع صبی حا صل شود و کیفیت زندگی بیماران بهبود یابد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی ژنتیک انسانی با کد ۳۴۰۲۸۴۷ می‌با شد که در دانشگاه علوم پز شکی ا صفهان تصویب و با حمایت مالی دانشگاه به انجام ر سیده است. بدین‌وسیله از زحمات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Takaku S, Tsukamoto M, Niimi N, Yako H, Sango K. Exendin-4 promotes Schwann cell survival/migration and myelination in vitro. Int J Mol Sci 2021; 22(6): 2971.
2. Noble J, Munro CA, Prasad VS, Midha R. Analysis of upper and lower extremity peripheral nerve injuries in a population of patients with multiple injuries. J Trauma 1998; 45(1): 116–22.
3. Lavorato A, Aruta G, De Marco R, Zeppa P, Titolo P, Colonna MR, et al. Traumatic peripheral nerve injuries: a classification proposal. J Orthop Traumatol 2023; 24(1): 20.
4. Bai J, Liu C, Kong L, Tian S, Yu K, Tian D. Electrospun polycaprolactone (PCL)-amnion nanofibrous membrane promotes nerve regeneration and prevents fibrosis in a rat sciatic nerve transection model. Front Surg 2022; 9: 842540.
5. Shahrokh Shahraki S, Yavari M, Tabrizi A. Effect of amniotic membrane nerve wrapping in final results of traumatic peripheral nerve repair. World J Plast Surg 2022; 11(2): 90–4.
6. Zhang ZY, Yang J, Fan ZH, Wang DL, Wang YY, Zhang T, et al. Fresh human amniotic membrane effectively promotes the repair of injured common peroneal nerve. Neural Regen Res 2019;14(12): 2199-208.
7. O'Kane S, Ferguson MW. Transforming growth factor beta s and wound healing. Int J Biochem Cell Biol 1997; 29(1): 63-78.
8. Langeveld M, Hundepool CA, Duraku LS, Power DM, Rajaratnam V, Zuidam JM. Surgical treatment of peripheral nerve neuromas: a systematic review and meta-analysis. Plast Reconstr Surg 2022; 150(4): 823e–34e.
9. Li Z, Qin H, Feng Z, Liu W, Zhou Y, Yang L, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-loaded amniotic membrane for the repair of radial nerve injury. Neural Regen Res 2013; 8(36): 3441–8.
10. Sousa JPM, Deus IA, Monteiro CF, Custódio CA, Gil J, Papadimitriou L, et al. Amniotic membrane-derived multichannel hydrogels for neural tissue repair. Adv Healthc Mater 2024; 13(27): e2400522.
11. Shahrokh Shahraki S, Yavari M, Tabrizi A. Effect of amniotic membrane nerve wrapping in final results of traumatic peripheral nerve repair. World J Plast Surg 2022; 11(2): 90–4.
12. Sanluis-Verdes A, Sanluis-Verdes N, Manso-Revilla MJ, Castro-Castro AM, Pombo-Otero J, Fraga-Mariño M, et al. Tissue engineering for neurodegenerative diseases using human amniotic membrane and umbilical cord. Cell Tissue Bank 2017; 18(1): 1-15.
13. Wassmer CH, Berishvili E. Immunomodulatory properties of amniotic membrane derivatives and their potential in regenerative medicine. Curr Diab Rep 2020; 20(8): 31.
14. Bourgeois M, Loisel F, Obert L, Pluvy I, Gindraux F. Can the amniotic membrane be used to treat peripheral nerve defects? A review of literature. Hand Surg Rehabil 2019; 38(4): 223–32.
15. Arki MK, Moeinabadi-Bidgoli K, Hossein-Khannazer N, Gramignoli R, Najimi M, Vosough M. Amniotic membrane and its derivatives: novel therapeutic modalities in liver disorders. Cells 2023; 12(16): 2114.
16. Ramuta TŽ, Šket T, Starčič Erjavec M, Kreft ME. Antimicrobial activity of human fetal membranes: from biological function to clinical use. Front Bioeng Biotechnol 2021; 9: 691522.
17. Fesli A, Sari A, Yilmaz N, Comelekoglu U, Tasdelen B. Enhancement of nerve healing with the combined use of amniotic membrane and granulocyte-colony-stimulating factor. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2014; 67(6): 837–43.
18. Jahanafrooz Z, Bakhshandeh B, Behnam Abdollahi S, Seyedjafari E. Human amniotic membrane as a multifunctional biomaterial: recent advances and applications. J Biomater Appl 2023; 37(8): 1341-54.
19. Mamede AC, Carvalho MJ, Abrantes AM, Laranjo M, Maia CJ, Botelho MF. Amniotic membrane: from structure and functions to clinical applications. Cell Tissue Res 2012; 349(2): 447–58.
20. Shuang-zhi H, Ping S, Xi-ning P. Culture and identification of human amniotic mesenchymal stem cells. Chin Med Sci J 2010; 25(4): 211–4.
21. Morandi F, Marimpietri D, Görgens A, Gallo A, Srinivasan RC, El-Andaloussi S, et al. Human amnion epithelial cells impair T cell proliferation: the role of HLA-G and HLA-E molecules. Cells 2020; 9(9): 2123.
22. Klaffenbach D, Friedrich D, Strick R, Strissel PL, Beckmann MW, Rascher W, et al. Contribution of different placental cells to the expression and stimulation of antimicrobial proteins (AMPs). Placenta 2011; 32(11): 830–7.
23. Ramuta TŽ, Šket T, Starčič Erjavec M, Kreft ME. Antimicrobial activity of human fetal membranes: from biological function to clinical use. Front Bioeng Biotechnol 2021; 9: 691522.
24. Yadav MK, Go YY, Kim SH, Chae SW, Song JJ. Antimicrobial and antibiofilm effects of human amniotic/chorionic membrane extract on Streptococcus pneumoniae. Front Microbiol 2017; 8:1 948.
25. Yoshii S, Oka M, Shima M, Taniguchi A, Akagi M. Bridging a 30-mm nerve defect using collagen filaments. J Biomed Mater Res A 2003; 67: 467-74.
26. Toda A, Okabe M, Yoshida T, Nikaido T. The potential of amniotic membrane/amnion-derived cells for regeneration of various tissues. J Pharmacol Sci 2007; 105(3): 215-28.
27. Goonetilleke M, Kuk N, Correia J, Hodge A, Moore G, Gantier MP, et al. Addressing the liver progenitor cell response and hepatic oxidative stress in experimental non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis using amniotic epithelial cells. Stem Cell Res Ther 2021; 12(1): 429.
28. Sousa JPM, Deus IA, Monteiro CF, Custódio CA, Gil J, Papadimitriou L, et al. Amniotic Membrane-Derived Multichannel Hydrogels for Neural Tissue Repair. Adv Healthc Mater 2024; 13(27): e2400522.

DOI: *10.48305/jims.v43.i816.0559*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 43, No. 816, 4th Week, July 2025**

Received: 03.10.2024 Accepted: 05.05.2025 Published: 19.07.2025

Therapeutic Potential of Amniotic Membrane in Peripheral Nerve Regeneration

Zahra Chegninezhad[1], Zohre Chegeninezhad[2], Behnaz Hamami Khorasgani[3], Mohammad Kazemi[4]

Review Article

Abstract

Background: Peripheral nerve injury is a common clinical problem that can have serious consequences for patients. These injuries are usually caused by factors such as trauma, crush, infection, or ischemia, and can result in sensory and motor dysfunction, muscle atrophy, and even complete limb paralysis. The process of peripheral nerve repair is strongly influenced by factors such as scar formation and fibrosis at the site of injury, which impede axonal growth and the restoration of nerve function.

Methods: This article explores the unique properties of the amniotic membrane and its therapeutic potential in the regeneration of peripheral nerves. The analysis will encompass the biological structure of the amniotic membrane, the characteristics of the stem cells it contains, and the underlying mechanisms involved in tissue repair. Furthermore, this study will include a comprehensive review of existing clinical and laboratory research on the application of the amniotic membrane for the repair of peripheral nerves.

Findings: Several methods are currently being used to facilitate peripheral nerve repair, including drugs, autologous tissues, and biomaterials; however, each approach has its limitations. As a result, the amniotic membrane, as a prenatal tissue, has attracted significant attention due to its beneficial biological properties that that can aid the neural repair process. This membrane is composed of mesenchymal and epithelial stem cells, possessing the capability to secrete growth factors and cytokines. The membrane demonstrates anti-inflammatory, antimicrobial, and antifibrotic effects, which can facilitate the healing process and help mitigate side effects.

Conclusion: Given its unique properties, the amniotic membrane could serve as a promising therapeutic option for repairing peripheral nerve injuries.

Keywords: Amnion; Peripheral nerve injuries; Nerve regeneration; Regenerative medicine

Citation: Chegninezhad Z, Chegeninezhad Z, Hamami Khorasgani B, Kazemi M. **Therapeutic Potential of Amniotic Membrane in Peripheral Nerve Regeneration.** J Isfahan Med Sch 2025; 43(816): 559-69.

1- MSc Student in Human Genetics, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
2- MSc Student in Human Genetics, Department of Genetics, School of Advanced Technologies in Medical Sciences, Golestan, Iran.
3- PhD. Candidate in Medical Genetics, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
4- Assistant Professor of Molecular Medicine, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Reproductive Sciences and Sexual Health Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Mohammad Kazemi, Assistant Professor of Molecular Medicine, Department of Genetics and Molecular Biology, School of Medicine, Reproductive Sciences and Sexual Health Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: kazemigenetics@gmail.com