

## تأثیر محیط روئی حاصل از سلول‌های بنیادی مشتق از دندان بر روی ضخامت شبکیه‌ی آسیب دیده‌ی چشم رت

علیرضا دهقانی<sup>۱</sup>، محمد ملک احمدی<sup>۱</sup>، فرشته کرملی<sup>۱</sup>، ساره سروش‌زاده<sup>۲</sup>،  
حشمت‌اله قنبری<sup>۱</sup>، اردشیر طالبی<sup>۳</sup>، محمدحسین نصر اصفهانی<sup>۱</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** سلول‌های بنیادی مزانشیمی و ترشحات آن‌ها حاوی فاکتورهای مختلف است که دارای خاصیت ضد التهابی می‌باشد. هدف از این مطالعه، بررسی اثر محیط روئی حاصل از سلول‌های بنیادی آپکس پایلی دندانی SCAP (Stem cells from apical papilla) به روی سمیت شبکیه ناشی از آب اکسیژنه در موش صحرایی بود.

**روش‌ها:** ۲۰ موش صحرایی سالم برای این مطالعه انتخاب شدند که در چشم راست همه‌ی آن‌ها در روز ۱ و ۲ تزریق داخل زجاجیه‌ی H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> انجام شد. سپس به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند: در گروه اول، مداخله‌ی دیگری انجام نشد اما در گروه دوم، در روز پنجم، محیط روئی حاصل از سلول بنیادی آپکس پایلی دندانی، داخل زجاجیه‌ی چشم راست تزریق شد. چشم چپ به عنوان شاهد در نظر گرفته شد. پس از دو هفته، همه‌ی موش‌ها، اتانازی شدند و ارزیابی بافت‌شناسی انجام گردید.

**یافته‌ها:** ضخامت شبکیه در گروه دوم ( $236/8 \pm 20/8$  میکرون) در مقایسه با گروه اول ( $199/9 \pm 65/3$  میکرون) بیشتر و به گروه شاهد نزدیک‌تر بود ( $262/9 \pm 16/3$ ) که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد.

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد که محیط روئی حاصل از SCAP، حاوی فاکتورهای ترشعی می‌باشد که می‌تواند اثر محافظتی بر سلول‌های آسیب‌دیده‌ی شبکیه‌ی چشم داشته باشد و میزان آتروفی شبکیه را کاهش دهد.

**واژگان کلیدی:** پایلی دندانی؛ شبکیه؛ آب اکسیژنه؛ سلول‌های بنیادی؛ محیط روئی

**ارجاع:** دهقانی علیرضا، ملک احمدی محمد، کرملی فرشته، سروش‌زاده ساره، قنبری حشمت‌اله، طالبی اردشیر، نصر اصفهانی محمدحسین. **تأثیر محیط روئی حاصل از سلول‌های بنیادی مشتق از دندان بر روی ضخامت شبکیه‌ی آسیب دیده‌ی چشم رت.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛ ۴۰ (۶۶۸): ۲۵۶-۲۶۱

## مقدمه

انواع مختلف سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) مشتق شده از بافت‌هایی مانند بافت چربی، مغز استخوان، بند ناف، دندان در درمان آسیب شبکیه استفاده شده است (۹). محققان نشان داده‌اند که بیشتر سلول‌های بنیادی مزانشیمی که در زجاجیه تزریق شده‌اند با شبکیه ترکیب نمی‌شوند و اثر درمانی آن‌ها مثل خاصیت ضد التهابی و تنظیم‌کنندگی ایمنی، عمدتاً به علت ترشح فاکتورهای پاراکرین می‌باشد (۹-۱۲). علاوه بر این، سلول‌درمانی دارای معایبی مانند عفونت زئونوتیک، فراهم زیستی ضعیف، بقا و عملکرد ضعیف سلول‌های پیوندی در ناحیه‌ی آسیب دیده، هزینه‌ی بالا و زمان‌بر بودن

عوامل مختلفی مانند ضربه، افزایش سن و بیماری‌های سیستمیک، منجر به آسیب دائمی شبکیه و از دست دادن بینایی می‌شوند. انحطاط سلولی، یکی از عوامل اصلی در از دست دادن بینایی می‌باشد (۱-۳). درمان‌های مختلفی مانند درمان‌های بازسازی مبتنی بر سلول درمانی، برای تخریب شبکیه پیشنهاد شده که با موفقیت نسبی همراه بوده است (۴-۸). چندین مطالعه نشان داده‌اند که سلول درمانی می‌تواند از طریق جایگزینی سلولی یا ترشح فاکتورهای رشد، فرایند آپوپتوز را در لایه‌ی شبکیه تعدیل کند و در نتیجه باعث بهبود بقای گیرنده‌های نوری شود (۳-۵).

۱- استاد، گروه چشم پزشکی، مرکز تحقیقات بی‌ماریهای چشم، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان اصفهان، ایران

۲- پژوهشکده‌ی زیست فناوری حیوانات، مرکز تحقیقات سلولی، پژوهشگاه رویان، اصفهان، ایران

۳- عضو هیات علمی، گروه بافت‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: محمد ملک احمدی؛ استاد، گروه چشم پزشکی، مرکز تحقیقات بی‌ماریهای چشم، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان اصفهان، ایران

Email: malekahmadi@med.mui.ac.ir

SCAP-CM در مجاورت مقدای بافر رادیومونوپرسیپتیت (RIPA) در دمای ۴ درجه به مدت ۳۰ دقیقه قرار گرفت و سپس به مدت ۳۰ ثانیه با امواج فراصوت در حمام سرد مواجه شد که باعث لیز محیط روئی گردید. سپس مهارکننده‌های پروتئاز و فسفات در غلظت ۱:۱۰ به بافر لیز شده اضافه شد. به دنبال لیز شدن کامل، غلظت پروتئین با استفاده از کیت BCA اندازه‌گیری گردید. ۲۰ رت ۳ هفته‌ای (۲۰۰ گرم) در اتاق‌هایی زیر نظر آزمایشگاه استاندارد با شرایط دمایی بین ۲۰-۲۵ درجه سانتی‌گراد، نور منظم و دسترسی راحت به آب و غذا نگهداری شدند. تمام پروتکل‌های آزمایشی در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با کد (IR.MUI.MED.REC.1399.053) تأیید شد.

برای القای استرس اکسیداتیو در شبکه‌ی رت‌ها، در ابتدا با تزریق داخل صفاقی کتامین (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلزین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) رت‌ها بیهوش شدند. در این مطالعه، چشم سمت راست مورد بررسی قرار گرفت و محل تزریق با بتادین ۵ درصد ضدعفونی شد. سپس در روز اول مطالعه، ۱۰ میکروگرم/میکرولیتر پراکسید هیدروژن (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) در فاصله‌ی ۱/۵ میلی‌متری لیمبوس به صورت اینتراویتال برای هر رت تزریق شد. تزریق H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> یک روز بعد یعنی روز دوم مطالعه نیز تکرار گردید (۱۵).

پس از ۳ روز (روز ۵) رت‌ها به صورت تصادفی به ۲ گروه مساوی ۱۰ تایی تقسیم شدند. گروه اول (گروه آب اکسیژنه) تا پایان مطالعه پیگیری شده و مداخله‌ی دیگری انجام نشد. در گروه دوم، جهت تزریق داخل چشمی، ابتدا رت‌ها با تزریق داخل صفاقی ۵۰ mg/kg کتامین و ۵ mg/kg زایلزین تحت بیهوشی قرار گرفتند. در گروه دوم (گروه محیط روئی حاصل از سلول‌های بنیادی SCAP-CM) در روز ۵ مطالعه، ۱ میکرولیتر محیط مجاور شده را درون زجاجیه‌ی چشم رت‌ها تزریق کردیم (۸). در تمامی موارد، به مدت ۳۰ ثانیه پس از تزریق، سرنگ را در محل نگه داشته تا ماده‌ی تزریق شده در فضا پخش شده و بیرون نرزد.

رت‌هایی که دچار اختلالاتی نظیر خون‌ریزی داخل چشمی یا شبکه‌ی به وسعت زیاد و همچنین اندوفتالمیت شدند، از مطالعه خارج گردیدند. موش‌ها برای مدت ۱۰ روز در شرایط مطلوب نگهداری شده و شرایط زیستی آن‌ها تحت کنترل قرار گرفت. چشم‌های چپ، بدون تزریق به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد.

در روز ۱۵ پس از ایجاد آسیب، همه‌ی رت‌ها با استفاده از CO<sub>2</sub> کشته شده و چشم‌ها خارج شدند. چشم‌های جدا شده در پارافرمالدهید ۴ درصد به مدت ۲۴ ساعت تثبیت شدند. سپس مقاطع ۸ میکرونی از کره‌ی چشم تهیه و با هماتوکسیلین و انوزین رنگ‌آمیزی شد.

می‌باشد. همچنین سرنوشت سلول‌های پیوندی در محل تزریق، یکی دیگر از مسائل مهمی است که پس از پیوند، قابل کنترل نمی‌باشد (۸-۱۰). بر اساس مطالعات اخیر، تزریق داخل زجاجیه‌ای محیط روئی حاصل از سلول بنیادی (Condition medium) CM که حاوی فاکتورهای مشتق از سلول‌های بنیادی مانند فاکتورهای رشد، سیتوکین و کیموکاین می‌باشد، نتایج درمانی بهتری در مقایسه با تزریق سلول‌های بنیادی دارد. علاوه بر این، CM به عنوان یک روش درمانی بدون سلول هم از نظر هزینه و هم از نظر زمان مقرون به صرفه می‌باشد (۱۳).

سلول‌های بنیادی دندان (DSCs) (Dental stem cells) که شامل آپکس پایپلا (SCAP) (Stem cells from apical papilla)، پالپ دندان (DPSC) (Dental pulp stem cell) و رباط پیوندتال (PDLSC) (Periodontal ligament stem cells) می‌باشد، اخیراً به دلیل دسترسی آسان به آن مورد توجه قرار گرفته است. دیده شده که سلول‌های بنیادی دندان، پروتئین‌های نروتروفیک بیشتری در مقایسه با سایر سلول‌های بنیادی مزانشیمی تولید می‌کنند. (۱۴) و همچنین سلول‌های بنیادی آپکس پایپلا دندان (SCAP) به دلیل انتشار بیشتر فاکتورهای نروتروفیک مانند فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، اثر محافظتی عصبی بیشتری نسبت به سایر DSCها نشان داده است (۱۰-۱۲).

استرس اکسیداتیو ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) (Reactive oxygen species)، آغازگر مسیر آپوپتوز می‌باشد و پراکسید هیدروژن (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) به عنوان منبع ROS معمولاً برای القاء انحطاط سلول‌های شبکه‌ی استفاده می‌شود. بنابراین در مدل *in vivo* سمیت شبکه‌ی ناشی از مواد شیمیایی با استفاده از H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> یک روش مفید برای ارزیابی مکانیسم بیماری‌های شبکه‌ی و گزینه‌های درمانی جدید می‌باشد (۱۵).

در این مطالعه، ما اثر محافظتی محیط روئی حاصل از سلول‌های بنیادی (CM) مشتق شده از آپکس پایپلا دندان (SCAP) بر سمیت شبکه‌ی ناشی از H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> را در مدل موش صحرائی ارزیابی کردیم.

## روش‌ها

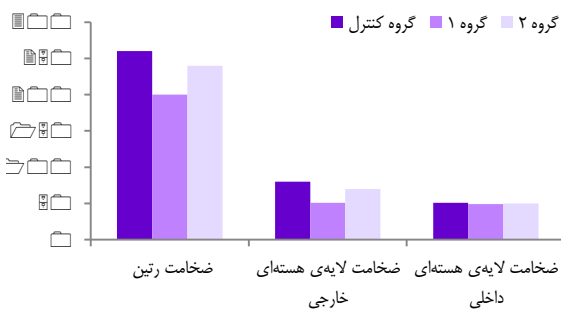
سلول‌های بنیادی آپکس پایپلا دندان (SCAP) توسط مؤسسه‌ی رویان فراهم شد. برای تهیه‌ی محیط روئی (SCAP-CM) تعداد ۱۰<sup>۴</sup> سلول در فلاسک T75 کشت داده شد. بعد از رسیدن سلول‌ها به تراکم ۸۰ درصد، محیط کشت حذف و سلول‌ها دوبار با PBS<sup>+</sup> شسته شدند. سپس محیط بدون سرم به سلول‌ها اضافه و به مدت یک روز انکوبه شدند. در نهایت CM جمع‌آوری و فیلتر شد (فیلتر ۰/۲ میکرومتر). برای سنجش غلظت پروتئین، ابتدا



شکل ۱. مقاطع بافت‌شناسی شبکیه چشم رت‌ها پس از رنگ‌آمیزی با هماتوکسیلین و ائوزین با بزرگ‌نمایی ۴۰ برابر. ضخامت رتین در نمونه‌ی گذاشته شده از گروه شاهد ۲۴۶ میکرون می‌باشد. ضخامت رتین در نمونه‌ی گروه ۱ (آب اکسیژنه) و گروه ۲ که محیط رویی را دریافت کردند به ترتیب ۱۸۴ و ۲۲۸ میکرون می‌باشد. به آتروفی لایه‌ی هسته‌ای داخلی و لایه‌ی هسته‌ی خارجی و نازک‌شدگی و به هم ریختگی لایه‌ها در نمونه‌ی گروه ۱ دقت کنید.  
ONL: Outer Nuclear Layer; INL: Inner Nuclear Layer

ضخامت شبکیه در زیر میکروسکوپ نوری (Olympus, USA) با استفاده از نرم‌افزار AnalySIS LS Starter (Olympus, Japan) software ۰/۵ در فاصله‌ی ۶۰۰ میکرونی از عصب اپتیک، اندازه‌گیری شد. برای محاسبه‌ی ضخامت رتین، فاصله‌ی بین Internal limiting membrane و قسمت خارجی فتورسپتورها بر حسب میکرون اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد. برای ارزیابی توزیع نرمال داده‌ها از آزمون Kolmogorov-Smirnov و مقایسه‌ی بین گروه‌ها با استفاده از تحلیل واریانس یک طرفه (ANOVA) با آزمون LSD post-hoc انجام شد. میانگین‌ها با استفاده از آزمون t مستقل مورد بررسی قرار گرفت و  $P < ۰/۰۵$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.



شکل ۲. گروه شاهد، چشم چپ رت‌ها می‌باشد. گروه ۱، گروه آب اکسیژنه است و گروه ۲، گروهی که علاوه بر آب اکسیژنه، محیط روئی حاصل از سلول‌های بنیادی آپکس پایلای دندان را نیز دریافت کرده‌اند.

### یافته‌ها

تجزیه و تحلیل بافت‌شناسی شبکیه در گروه‌های مختلف، آتروفی شبکیه را نشان داد (جدول ۱). نازک شدن شبکیه در گروهی که

جدول ۱. میانگین ضخامت شبکیه در گروه‌های مختلف

گروه	میانگین ضخامت کل رتین ± خطای استاندارد	میانگین ضخامت لایه‌ی هسته‌ای خارجی ± خطای استاندارد	میانگین ضخامت لایه‌ی هسته‌ای داخلی ± خطای استاندارد
شاهد	۱۶/۳ ± ۲۶۲/۹۹	۴/۳ ± ۸۱/۶	۲/۳ ± ۵۶/۶
گروه ۱	۶۵/۳ ± ۱۹۹/۹۱	۶/۱ ± ۵۳/۶	۳/۸ ± ۴۲/۶
گروه ۲	۲۰/۸ ± ۲۳۶/۸۷	۷/۵ ± ۶۹/۴	۱/۶ ± ۵۱/۷
P value			
گروه ۲ و ۱	۰/۰۴۸	۰/۰۰۶	۰/۰۲۵
گروه شاهد و ۱	۰/۰۰۹	۰/۰۰۰	۰/۰۰۷
گروه شاهد و ۲	۰/۲۳۷	۰/۰۷۰	۰/۳۰۶

گروه شاهد، چشم چپ رت‌ها می‌باشد. گروه ۱، گروه آب اکسیژنه است و گروه ۲ علاوه بر آب اکسیژنه، محیط روئی حاصل از سلول‌های بنیادی آپکس پایلای دندان را نیز دریافت کرده است.

## بحث

از آنجایی که بسیاری از آسیب‌ها و بیماری‌ها منجر به از دست دادن بینایی از طریق آسیب شبکیه می‌شوند، کشف درمان‌های مؤثر برای بهبود بسیار حائز اهمیت است (۱، ۲). مطالعه‌ی ما نشان داد، استفاده از محیط روئی حاصل از سلول‌های بنیادی آپکس پاپیلائی دندان، پتانسیل جلوگیری از تخریب شبکیه را دارد.

گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) عوامل اصلی دخیل در بسیاری از اختلالات بینایی هستند. پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ) به عنوان منبع ROS معمولاً برای القای سمیت سلول‌های شبکیه از طریق استرس اکسیداتیو استفاده می‌شود (۱۵). مطالعات قبلی نشان داده است تزریق داخل چشم  $H_2O_2$  می‌تواند مدل حیوانی استرس اکسیداتیو را ایجاد کند (۱۵-۱۷). در مطالعه‌ی حاضر نیز از تزریق داخل چشم  $H_2O_2$  برای ایجاد آسیب شبکیه استفاده شد.

برخی بافت‌ها مانند روده یا پوست، پتانسیل بالایی برای جایگزینی سلول‌های از دست رفته دارند اما شبکیه چشم یکی از ساختارهایی با پتانسیل بازسازی محدود است (۹). چندین مطالعه‌ی تجربی و آزمایش بالینی، تأثیر درمان سلول‌های بنیادی در بیماری‌های شبکیه را ارزیابی کرده‌اند (۹). شواهد نشان داد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای مدت کوتاهی پس از پیوند، در محیط التهابی زنده می‌مانند. بنابراین، ممکن است پاسخ درمانی ضعیف را ایجاد کنند. از طرف دیگر، اثرات ضد التهابی و تعدیل‌کننده‌ی سیستم ایمنی سلول‌های بنیادی مزانشیمی عمدتاً با واسطه‌ی عوامل پاراکرین منتشر شده در محیط خارج سلولی ایجاد می‌شود (۱۲، ۱۳).

Duarte و همکاران دریافتند که سلول‌های بنیادی مغز استخوان و CM آن‌ها هر دو به یک اندازه برای جلوگیری از علائم رتینوپاتی دیابتی در مدل حیوانی مؤثر هستند (۶). به نظر می‌رسد تزریق اینترایتال CM حاوی عوامل مشتق از سلول‌های بنیادی مانند فاکتورهای رشد و کموکاین، نتایج درمانی بهتری نسبت به تزریق مستقیم سلول‌های بنیادی دارند (۷، ۸).

داده‌های مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تزریق اینترایترا SCAP-CM می‌تواند با کاهش اثرات تخریبی ناشی از  $H_2O_2$  ضخامت ONL و INL را حفظ کند و اثر مؤثری در کاهش آتروفی شبکیه داشته باشد.

Sugitani و همکاران نشان دادند که محیط روئی حاصل از سلول‌های بنیادی چربی انسان، دارای اثر محافظتی در برابر آسیب شبکیه ناشی از نور در مدل‌های حیوانی در شرایط *in vitro* و *in vivo* دارند (۱۸).

Mead و همکاران، گزارش کردند که سلول‌های بنیادی پالپ دندان (DPSCs) یک اثر بازسازی کننده و محافظتی قابل توجهی بر روی سلول‌های گانگلیونی شبکیه دارند (۱۹).

در مطالعه‌ی دیگری، نقش DPSCها را در حفظ ضخامت شبکیه در رت‌هایی که دچار تخریب شبکیه به دنبال تزریق پدات سدیم شده بودند را نشان داد (۲۰).

همانطور که قبلاً ذکر شد، ترشح BDNF از SCAP، نقش کلیدی در رشد سلول‌های عصبی در شرایط آزمایشگاهی دارد (۱۴، ۲۱). به تازگی، یک مطالعه‌ی تحقیقاتی نشان داده است که ترشح BDNF در SCAP در مقایسه با سایر سلول‌های بنیادی دندان به میزان قابل توجهی بیشتر است و SCAP-CM نیز در مقایسه با سایر سلول‌های بنیادی دندان در بازسازی آکسون تأثیرگذارتر بود (۱۰).

## نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که محیط روئی حاصل از سلول‌های بنیادی آپکس پاپیلائی دندان (SCAP-CM)، دارای اثر محافظتی عصبی در آسیب شبکیه‌ی ناشی از  $H_2O_2$  می‌باشد و در رت‌های تحت درمان با SCAP-CM در مقایسه با سایر گروه‌ها، میزان آتروفی شبکیه کمتر بود. داده‌های ما، اثرات SCAP-CM بر بقا و حفاظت را گزارش کرد. از ترشحات SCAP می‌توان به عنوان منبع جدیدی برای محافظت و ترمیم شبکیه استفاده نمود. با این حال، پتانسیل بالای CM و وزیکول‌های خارج سلولی SCAP باید در مطالعات آینده مورد ارزیابی بیشتر قرار گیرند.

## تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع فلوشیپی رشته‌ی ویتره و رتین (چشم) با شماره‌ی ۳۹۸۹۵۹ می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. بدین‌وسیله از زحمات پرسنل پژوهشگاه رویان تقدیر و تشکر می‌شود.

## References

1. Tsang SH, Sharma T. Drug-induced retinal toxicity. *Adv Exp Med Biol* ۲۰۱۸; ۱۰۸۵: ۲۲۷-۳۲.
2. Krigel A, Berdugo M, Picard E, Levy-Boukris R, Jaadane I, Jonet L, et al. Light-induced retinal damage using different light sources, protocols and rat strains reveals LED phototoxicity. *Neuroscience* 2016; 339: 296-307.
3. Chang HM, Hung KH, Hsu CC, Lin TC, Chen SY. Using induced pluripotent stem cell-derived conditional medium to attenuate the light-induced photodamaged retina of rats. *J Chin Med Assoc* 2015; 78(3): 169-76.

۴. Ezquer M, Urzua CA, Montecino S, Leal K, Conget P, Ezquer F. Intravitreal administration of multipotent mesenchymal stromal cells triggers a cytoprotective microenvironment in the retina of diabetic mice. *Stem Cell Res Ther* 2016; 7(1): 42.
۵. Jin ZB, Gao ML, Deng WL, Wu KC, Sugita S, Mandai M, et al. Stemming retinal regeneration with pluripotent stem cells. *Prog Retin Eye Res* 2019; 69: 38-56.
۶. Duarte DA, Papadimitriou A, Gilbert RE, Thai K, Zhang Y, Rosales MA, et al. Conditioned medium from early-outgrowth bone marrow cells is retinal protective in experimental model of diabetes. *PLoS One* 2016; 11(2): e0147978.
۷. Kumar P, Kandoi S, Misra R, Vijayalakshmi S, Rajagopal K, Verma RS. The mesenchymal stem cell secretome: a new paradigm towards cell-free therapeutic mode in regenerative medicine. *Cytokine Growth Factor Rev* 2019; 46: 1-9.
۸. Jha KA, Pentecost M, Lenin R, Klaić L, Elshaer SL, Gentry J, et al. Concentrated conditioned media from adipose tissue derived mesenchymal stem cells mitigates visual deficits and retinal inflammation following mild traumatic brain injury. *Int J Mol Sci* ۲۰۱۸; ۱۹(۷): ۲۰۱۶.
۹. Öner A. Stem cell treatment in retinal diseases: recent developments. *Turk J Ophthalmol* 2018; 48(1): 33-8.
۱۰. Kolar MK, Itte VN, Kingham PJ, Novikov LN, Wiberg M, Kelk P. The neurotrophic effects of different human dental mesenchymal stem cells. *Sci Rep* 2017; 7(1): 12605.
۱۱. Kang J, Fan W, Deng Q, He H, Huang F. Stem cells from the apical papilla: a promising source for stem cell-based therapy. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 6104738.
۱۲. Shin S, Lee J, Kwon Y, Park KS, Jeong JH, Choi SJ, et al. Comparative proteomic analysis of the mesenchymal stem cells secretome from adipose, bone marrow, placenta and wharton's jelly. *Int J Mol Sci* 2021; 22(2): 845.
۱۳. Zhang M, Zhang F, Sun J, Sun Y, Xu L, Zhang D, et al. The condition medium of mesenchymal stem cells promotes proliferation, adhesion and neuronal differentiation of retinal progenitor cells. *Neurosci Lett* 2017; 657: 62-8.
۱۴. Yu S, Zhao Y, Ma Y, Ge L. Profiling the secretome of human stem cells from dental apical papilla. *Stem Cells Dev* 2016; 25(6): 499-508.
۱۵. Huang B, Liang JJ, Zhuang X, Chen SW, Ng TK, Chen H. Intravitreal injection of hydrogen peroxide induces acute retinal degeneration, apoptosis, and oxidative stress in mice. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 2018: 5489476.
۱۶. Reisenhofer MH, Balmer JM, Enzmann V. What can pharmacological models of retinal degeneration tell us? *Curr Mol Med* 2017; 17(2): 100-7.
۱۷. Dinc E, Ayaz L, Kurt AH. Protective effect of combined caffeic acid phenethyl ester and bevacizumab against hydrogen peroxide-induced oxidative stress in human RPE cells. *Curr Eye Res* 2017; 42(12): 1659-66.
۱۸. Sugitani S, Tsuruma K, Ohno Y, Kuse Y, Yamauchi M, Egashira Y, et al. The potential neuroprotective effect of human adipose stem cells conditioned medium against light-induced retinal damage. *Exp Eye Res* 2013; 116: 254-64.
۱۹. Mead B, Logan A, Berry M, Leadbeater W, Scheven BA. Paracrine-mediated neuroprotection and neuritogenesis of axotomized retinal ganglion cells by human dental pulp stem cells: comparison with human bone marrow and adipose-derived mesenchymal stem cells. *PloS One* 2014; 9(10): e109305.
۲۰. Alsaedi HA, Koh AEH, Lam C, Abd Rashid MB, Harun MHN, Saleh MFBM, et al. Dental pulp stem cells therapy overcome photoreceptor cell death and protects the retina in a rat model of sodium iodate-induced retinal degeneration. *J Photochem Photobiol B* 2019; 198: 111561.
۲۱. De Almeida JFA, Chen P, Henry MA, Diogenes A. Stem cells of the apical papilla regulate trigeminal neurite outgrowth and targeting through a BDNF-dependent mechanism. *Tissue Eng Part A* 2014; 20(23-24): 3089-100.

