دانشگاه صنعتی اصفهان

دانشکده مهندسی مواد

دفاع از رساله دکتری مهندسی پزشکی-گرایش بیومتریال

ساخت و مشخصه‌یابی داربست رسانا بر پایه ژلما-کیتوسان-پلی‌پیرول-نانولوله‌های کربنی چند دیواره جهت به‌کارگیری در ترمیم و بازسازی بافت عصب

Fabrication and characterization of a conductive scaffold based on GelMA-chitosan-polypyrrole-multi-walled carbon nanotubes for use in nerve tissue repair and regeneration

ارائه دهنده: پگاه مدنی نسب

زمان: شنبه ۱۴۰۵/۴/۱۳ ساعت ۱۰:۰۰ **مکان:** سالن سمینار دانشکده مهندسی مواد

اعضای کمیته داوری:

اساتید راهنما: دکتر شیدا لباف، دکتر حسین صالحی **اساتید داور:** دکتر رحمت الله عمادی ، دکتر انوشه زرگر ، دکتر مهدی ابراهیمیان

چکیده

پل زدن شکاف‌های عصب محیطی همچنان یک چالش بالینی مهم است، زیرا اتوگرافت‌ها، به عنوان استاندارد طلایی فعلی، به دلیل محدودیت هایی نظیرعوارض ایمنی و کمبود بافت اهداکننده با مشکلات جدی مواجه اند. از این رو، توسعه داربست های پیشرفته که بتواند محیط طبیعی عصب از نظر ساختاری و عملکردی تقلید کنند، ضروری به نظر می آید. این پژوهش، راهکاری جامع و دو مرحله‌ای را برای ترمیم عصب ارایه می کند که از طراحی یک هیدروژل رسانای نوین شروع شده و با توسعه آن در مقیاس ماکرو به ساخت یک کاندوئیت هدایت عصبی سه‌بعدی می‌رسد. در مرحله اولیه، یک کامپوزیت هیدروژل رسانا با استفاده از خواص بیومیمتیک ژلاتین متاکریلات (ژلما) و زیست‌سازگاری ذاتی کیتوسان به عنوان ماتریکس پایه، بهینه شد. به منظور ایجاد ویژگی های الکتروفعال مشابه بافت عصبی طبیعی، این داربست با ترکیب پلی‌پیرول (PPy) و نانولوله‌های کربنی چند دیواره عامل‌دار(MWCNT-COOH) تقویت و اصلاح شد. در بررسی‌های انجام شده، ترکیب بهینه ژلما/کیتوسان/ MWCNT-COOH ۱٪ w/v/ PPy ۱٪ w/v (GCP-MW۱ ٪) معرفی شد، فرمولاسیونی که رسانایی الکتریکی $S \cdot m^{-1}$ ۱/۵۴±۰/۰۵، مدول یانگ ۲/۹۵±۰/۷۳ مگاپاسکال، اندازه تخلخل ۲۰۹/۱۰۷±۶۲ میکرومتر، نرخ تورم ۲۱۲/۸۶±۱۱/۸۸ درصد و زاویه تماس ۵۵/۶۲±۳/۷۴ درجه را نشان داد. پروفایل تخریب طولانی‌مدت داربست بهینه در ارزیابی ۶هفته‌ای، با مراحل زیستی ترمیم عصب تطابق مناسبی نشان داد؛ به‌گونه‌ای که داربست در دو هفته اول یکپارچگی ساختاری خود را حفظ می‌کند و سپس هم‌زمان با بلوغ بافت و آغاز میلین‌سازی در هفته چهارم، به‌تدریج تخریب می‌شود تا فضای لازم برای ادغام کامل بافت جدید فراهم گردد. در این مدت، این داربست حدود ۶۱/۳۶±۰/۴۵ درصد تخریب نشان داد. نتایج آزمون‌های زیست‌سازگاری نشان دادند که این کامپوزیت، با ارتقا زنده‌مانی سلولی در روز پنجم، بیشترین تکثیر و چسبندگی سلولی را در سلول‌های PC-12 و SH-SY5Y ایجاد کرده، درحالی‌که با افزایش غلظت نانولوله‌ها تا ۲٪w/v به‌دلیل تجمع و افزایش سمیت، عملکرد زیستی داربست کاهش یافت. علاوه بر این، ظرفیت آن به عنوان یک حامل دارویی با رهایش آسکوربیک اسید (ویتامینC) تأیید شد. این هیدروژل بهینه بارگذاری‌شده با ویتامین C، رهایش دارو را به‌صورت انفجار اولیه و سپس رهایش آهسته‌تر نشان داد؛ به‌طوری‌که درصد رهایش ویتامین C در ۶ ساعت ۹۲/۴±۰/۴۳ درصد و در ۴۸ ساعت ۹۷/۳۸±۱/۷۷ درصد بود، مکانیسم رهایش با مدل کورس‌مایر-پپاس بهترین انطباق را داشت (R^2=۰/۹۵۵۰ و n= ۰/۰۳۷۹۴ نشان‌دهنده انتشار فیک) و آزمون سنجش آنتی‌اکسیدانی نیز فعالیت آنتی‌اکسیدانی هیدروژل حاوی دارو را ۵۸/۸۴±۲/۱۲ درصد در برابر هیدروژل بدون دارو ۱۷/۴۶±۰/۳۸ درصد تأیید کرد. با تکیه بر این ماده بهینه شده، فاز دوم فرمولاسیون تمرکز بر ساخت کاندوئیت سه بعدی شد. در ادامه، یک کانال هدایت عصبی تک کاناله با تزریق هیدروژل به یک قالب چاپ سه‌بعدی و اتصال عرضی آن به کمک نور فرابنفش برای تشکیل یک شبکه پلیمری پایدار ساخته شد. این داربست، منجر به ایجاد کاندوئیتی با ساختار متخلخل (۲۷/۹۹ ± ۸۸/۲۹ میکرومتر)، مدول یانگ (۰/۰۱۴ ± ۰/۰۵ مگاپاسکال)، رسانایی الکتریکی مناسب ($S \cdot m^{-1}$ ۰/۱۱۹۳ ± ۱/۱۹) و نرخ تورم متعادل (۱۸۵/۲±۳/۹۸درصد) شد. نتایج نشان داد این کاندوئیت، طی ۲۱ روز کاهش جرم به‌مراتب کمتری نسبت به کنترل داشته (۳۱/۵۱±۰/۴۸ درصد در برابر۷۷/۵۲±۰/۵۳ درصد) و در عین حفظ بهتر ساختار متخلخل، بالای ۹۰٪ زیست‌پذیری سلول‌های SH-SY5Y و مورفولوژی کشیده‌تر و فیلوپودیایی را ایجاد کرده است. همچنین این نرخ تخریب کنترل‌شده با جدول زمانی فیزیولوژیکی بازسازی عصب محیطی هم‌خوانی دارد و می‌تواند حمایت مکانیکی لازم را در مراحل اولیه ترمیم تا زمان پل‌زدن آکسونی فراهم کند. در مجموع، یافته‌های این پژوهش می‌تواند گامی در راستای توسعه کاندوئیت‌های هدایت عصبی سه بعدی رسانا و چندعملکردی برای کاربرد در بازسازی عصب محیطی باشد.

کلمات کلیدی: مهندسی بافت عصب، هیدروژل، ژلما، کیتوسان، پلی‌پیرول، نانولوله‌های کربنی چند دیواره