بسم الله الرحمن الرحیم

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

خانم بهاره عبد نیک فرجام رشته **ایمنی شناسی پزشکی** رساله **دکتری** خود را با عنوان **« مطالعه بیان IL-19 و گیرنده IL-19 (IL-20R1 و IL-20R2) و Nurr1 در سلولهای آستروگلیال و کورتکس مغز موشهای C57BL/6** در تاریخ **۱۳۹۲/۲/۲** ارائه کردند.

بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه دکتری پیشنهاد می‌کنند.

اعضای هیات داوران	نام و نام خانوادگی	امضاء
استاد راهنمای اصلی	دکتر معصومه ابتکار	
استاد راهنمای دوم	دکترزهرا پورپاک	
استاد مشاور	دکترفرزانه صابونی	
استاد مشاور	دکتر مریم خیراندیش	
استادناظر	دکتر علی اکبر پورفتح اله	
استاد ناظر	دکترجمشید حاجتی	
استاد ناظر	دکتر نریمان مصفا	
استاد ناظر و نماینده تحصیلات تکمیلی	دکتر زهیر صراف	

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسان ها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

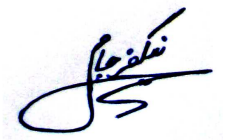
ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم الاجرا است.

«اینجانب **بهاره عبد نیک فرجام** دانشجوی رشته **ایمنی شناسی پزشکی** ورودی سال تحصیلی **۱۳۸۷** مقطع **دکتری تخصصی** دانشکده **علوم پزشکی** متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته های علمی مستخرج از پایان نامه/ رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین نامه فوق الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم ».

امضا



۹۲/۲/۱۰

آئین‌نامه پایان‌نامه (رساله)های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان‌نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت‌های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می‌شوند:

ماده ۱ : در صورت اقدام به چاپ پایان‌نامه (رساله)ی خود، مراتب را قبلاً به‌طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲ : در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

" کتاب حاضر، حاصل رساله دکتری نگارنده در رشته ایمنی شناسی پزشکی است که در سال ۱۳۹۱ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی دکتر معصومه ابتکار و دکتر زهرا پورپاک، مشاوره دکتر فرزانه صابونی و دکتر مریم خیراندیش از آن دفاع شده است.

ماده ۳ : به منظور جبران بخشی از هزینه‌های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می‌تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴ : در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به‌عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵ : دانشجو تعهد و قبول می‌کند در صورت خودداری از پرداخت‌های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می‌دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶ : اینجانب **بهاره عبد نیک فرجام** دانشجوی رشته **ایمنی شناسی پزشکی مقطع دکتری تخصصی** تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می‌شوم.

نام و نام خانوادگی
بهاره عبد نیک فرجام
تاریخ و امضا

۹۲/۲/۱۰

دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی

رساله

دوره دکتری تخصصی*(Ph.D)* در رشته ایمنی شناسی پزشکی

عنوان

مطالعه بیان *IL-19* و گیرنده *IL-19 (IL-20R1* و *IL-20R2)* و*Nurr1* در سلول های آستروگلیال و کورتکس مغز موش های *C57BL/6*

نگارش:

بهاره عبد نیک فرجام

اساتید راهنما:

دکتر معصومه ابتکار

دکتر زهرا پورپاک

اساتید مشاور:

دکتر فرزانه صابونی

دکتر مریم خیراندیش

اردیبهشت ماه ۱۳۹۲

تقدیم به:

پدر و مادر بزرگوار و فداکارم

به پاس مهر و محبت بی دریغ و هماره شان

و

خواهران و برادر عزیزم

بنفشه، بیتا و محمدرضا

تشکر و قدردانی

سپاس بیکران خداوند منان را سزاست که آفرینش را جمله از هیچ آغاز کرد. در این کار نه از جریان اندیشه ای بهره یافت و نه بکار بست تجربه ای پرداخت و ستایش مخصوص خداست چرا که بهره ای از معرفت خود را به ما ارزانی فرمود و از نعمت شکر خویش به ما الهام فرمود و برخی از درهای نامتناهی علم به ربوبیتش را به سوی ما گشود.

شایسته است مراتب قدردانی خویش را از محضر اساتید گرامی که در طی دوران تحصیل از راهنمایی های ایشان بهره مند بوده ام ابراز نمایم.

از اساتید محترم خانم دکتر ابتکار و خانم دکتر پورپاک که در راهنمایی این رساله کوشش فراوان نمودند قدردانی می نمایم.

از اساتید محترم خانم دکتر صابونی و خانم دکتر خیراندیش که مشاوره این رساله را برعهده داشته اند کمال تشکر را دارم.

از اساتید محترم گروه ایمنی شناسی جناب آقایان دکتر حسن، دکتر زواران، دکتر موذنی و دکتر پور فتح اله که در طول دوره تحصیل از محضر ایشان علم آموختم سپاسگزارم.

از کارشناسان محترم پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری که در انجام این طرح از تجربیات ایشان استفاده نمودم تشکر می نمایم.

چکیده

کنترل دقیق التهاب جهت محافظت از بافت عصبی در مقابل افزایش آسیب اولیه و به وجود آوردن امکان ترمیم ضروری است. جهت تضعیف پاسخ ها به عوامل القا یا تقویت کننده التهاب، مکانیسم های فیدبک منفی متعددی شناسایی شده اند. این مکانیسم ها شامل القا پروتئین های مهار کننده مسیرهای انتقال سیگنال (مانند پروتئین های *SOCS*)، القا سرکوب کننده گان نسخه برداری و ترنس رپرسورها (برای مثال *ATF3* و*Nurr1*) و تولید مدیاتورهای محلول یا سطح سلولی با فعالیت های ضد التهابی (مانند *IL-10*، *TGF-β*، *resolving* و لیگاندهایی برای گیرنده های *TAM*) می باشد. تاکنون، چگونگی ارتباط مکانیسم های فیدبک منفی با مسیرهای سیگنالینگ پیش التهابی جهت خاموش کردن التهاب به خوبی شناسایی نشده است.

آستروسیت ها بیشترین نوع سلول گلیال و سلول های عرضه کننده آنتی ژن غیر حرفه ای موجود در مغز هستند که در محافظت از نورون ها و مکانیسم های ایمنی نقش دارند. بنابراین، به نظر می رسد سیگنال های اختصاصی ایمونومادولاتوری فنوتیپ و عملکرد آستروسیت ها را به سمت القای محافظت و ترمیم بافتی تغییر می دهند.

جهت اولین مرحله در بررسی این فرضیه، *IL-19* و *Nurr1* به عنوان ایمونومادولاتورهای بالقوه ای که بر آستروسیت ها تاثیر می گذارند انتخاب گردید. مطالعات نشان می دهند که *IL-19* یک سایتوکاین ایمونومادولاتور است و عملکرد آن توسط یک گیرنده هترودایمر متشکل از *IL-20R1* و *IL-20R2* منتقل می گردد. تا کنون بیان این گیرنده ها توسط آستروسیت ها مورد بررسی قرار نگرفته است. *Nurr1* بیان مدیاتورهای نوروتوکسیک پیش التهابی را در میکروگلیا و آستروسیت ها مهار می کند. کاهش بیان *Nurr1* منجر به افزایش پاسخ های التهابی در میکروگلیا می گردد. هنوز مشخص نیست آستروسیت های فعال چگونه بیان *Nurr1* را تنظیم می کنند.

در این تحقیق تولید *IL-19* و گیرنده آن توسط آستروسیت ها و چگونگی تنظیم عملکرد *Nurr1* در طی التهاب، بیان این فاکتورها در سطح *mRNA* و پروتئین در آستروسیت ها و در کورتکس مغز موش های بالغ *C57BL/6* پس از تیمار با *LPS* مورد بررسی قرار گرفت. یافته های حاصل مطالعه حاضر نشان می دهد که *mRNA* تمام فاکتورهای انتخاب شده در آستروسیت های فعال و کورتکس تحریک شده توسط *LPS* حضور دارند مطالعات بیشتر نقش های اختصاصی این فاکتورها را در تنظیم اعمال آستروسیت ها مورد سنجش قرار خواهد داد. این یافته ها به رشد دانش عملکرد و رفتار سلول ها و مدیاتورها در طی شرایط التهابی در مغزکمک می نمایند.

کلمات کلیدی: سلول های آستروگلیال، کورتکس مغز، سایتوکاین ها، *IL-19*، *IL-20R1* ، *IL-20R2*، *Nurr1*

T.M.U.

Study of the Expression of IL-19 and IL-19 Receptor (IL-20R1 and IL-20R2), and Nurr1 in C57BL/6 Mice Astroglial Cells and Brain Cortex

A Thesis
Presented for the Degree
of Doctor of Philosophy (Ph.D.)
In Immunology

By:
Bahareh Abd Nikfarjam

Supervisor:
Dr. Masoumeh Ebtekar
Dr. Zahra Pourpak

Advisor:
Dr. Farzaneh Sabouni
Dr. Maryam Kheirandish

Tarbiat Modares University
Faculty of Medical Sciences

April 2013

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته ۱

۱-۱. سلول های اصلی موجود در مغز ۲

۱-۲. منشا و پلاستیسیتی سلولی آستروسیت ها ۳

۱-۳. اعمال آستروسیت ها ۵

۱-۴. بیماری های مرتبط با آستروسیت ها ۱۲

۱-۵. التهاب، ایمنی و ترمیم ۱۵

۱-۶. فاکتور نسخه برداری Nurr1 ..... ۱۷

۱-۷. خانواده سایتوکاین های کلاس II ۲۱

۱-۷-۱. سایتوکاین های ابر خانواده IL-10 و گیرندگان آنها ۲۳

۱-۷-۲. منابع سلولی سایتوکاین های خانواده IL-10 ..... ۲۵

۱-۷-۳. تنظیم سایتوکاین های خانواده IL-10 در سلول های میلوئیدی و دیگر انواع سلول های‌بافتی.... ۲۵

۱-۸. IL-19 و گیرنده IL-19 (IL-20R2 و IL-20R2..... ۲۷

۱-۹. نقش سایتوکاین های خانواده IL-10 در بیماری های خود ایمن و التهابی ۳۰

۱-۱۰. اهداف و فرضیات ۳۴

.....

فصل دوم: مواد و روشها ۳۷

۲-۱- آماده سازی مواد مورد نیاز کشت سلولی ۳۸

۲-۱-۱. تهیه محیط کشت سلول DMEM و RPMI1640 ..... ۳۸

۲-۱-۲. غیر فعال کردن سرم گوساله (FCS) ۳۸

۲-۱-۳. آماده کردن آنزیم تریپسین ۳۸

۲-۱-۴. تهیه محلول رنگ های تریپان بلو و متیل گرین ۳۹

۲-۱-۵. شمارش سلول ها در سوسپانسیون سلولی ۳۹

۲-۱-۶. تعیین درصد سلول های زنده در سوسپانسیون سلولی ۳۹
۲-۲. کشت آستروسیت ها از مغز موش های نوزاد C57BL/6 ..... ۳۹
۲-۳. تعیین خلوص کشت آستروسیت ها به روش ایمونوسیتوشیمی ۴۱
۲-۴. کشت رده سلولی A375 حاصل از پوست انسان مبتلا به ملانومای بدخیم، با مورفولوژی شبه اپی تلیال و رده سلولی آستروسیتومای 1321N1 ..... ۴۳
۲-۵. بررسی بیان گیرنده IL-19 (IL-20R1 و IL-20R2) به روش فلوسیتومتری و سایتوکاین IL-19 به روش ELISA توسط سلول های آستروگلیال موش C57BL/6 ..... ۴۳
۲-۵-۱. آماده سازی سایتوکاین های نوترکیب ۴۳
۲-۵-۲. آماده سازی پپتیدهای نوترکیب ۴۳
۲-۵-۳. آماده سازی لیپوپلی ساکارید (LPS ۴۳
۲-۵-۴. تحریک سلول های آستروگلیال موش C57BL/6 و رده سلولی آستروسیتومای1321N1..... ۴۴
۲-۵-۵. بررسی بیان گیرنده های IL-20R1 و IL-20R2 بر سطح آستروسیت های موش و رده سلولی آستروسیتومای 1321N1 به روش فلوسیتومتری ۴۴
۲-۵-۶. بررسی تولید IL-19 توسط آستروسیت های موش به روش ELISA ۴۵
۲-۶. مطالعه بیان mRNA ژن های IL-20R1، IL-20R2، IL-19، GFAP، β–actin، IL-1β و TNF-α در آستروسیت های حاصل از کورتکس مغز موش های نوزاد C57BL/6 تحریک شده توسط LPS به روش RT-PCR ۴۷
۲-۶-۱. تیمار آستروسیت ها ۴۷
۲-۶-۲. استخراج RNA توتال ۴۷
۲-۶-۳. سنتز cDNA ۴۷
۲-۶-۴. واکنش RT-PCR ۴۷
۲-۶-۵. الکتروفورز ۴۸
۲-۷. تهیه سوسپانسیون سلول های تک هسته ای از طحال موش های بالغ C57BL/6 ..... ۴۸
۲-۸. بررسی بیان NURR1 و GFAP در آستروسیت های حاصل از کورتکس مغز موش های

نوزاد C57/BL6 تحریک شده توسط LPS به روش ایمونوسیتوشیمی..... ۴۹
۲-۸-۱. تیمار آستروسیت ها ۴۹
۲-۸-۲. آزمایش ایمونوسیتوشیمی ۴۹
۲-۹. آزمایش های in vivo ۵۰
۲-۹-۱. تزریق درون صفاقی LPS ۵۰
۲-۹-۲. قربانی کردن موش ها و پرفیوژن به روش Transcardial ۵۰
۲-۹-۳. مطالعه بیان mRNA ژن های IL-20R1، IL-20R2، IL-19، GFAP، β–actin، IL-1β و TNF-α در کورتکس مغز موش های بالغ C57BL/6 پس از تزریق درون صفاقی LPS با تکنیک RT-PCR . ۵۱
۲-۹-۴. بررسی بیان NURR1 و S100β در کورتکس مغز موش های بالغ C57BL/6 پس از تزریق درون صفاقی LPS به روش ایمونوهیستوشیمی ۵۱
۲-۹-۵. سنجش میزان بیان mRNA ژن Nurr1 در سلول های آستروگلیال و کورتکس مغز موش های بالغ پس از تیمار با LPS به روش Real-Time PCR ۵۲
۲-۱۰. روشهای آماری ۵۲
.....
فصل سوم: نتایج ۵۳
۳-۱. خلوص کشت آستروسیت ها ۵۴
۳-۲. بیان IL-20R1 و IL-20R2 توسط آستروسیت ها و رده های سلولی آستروسیتوما 1321N1 و A375. ۵۴
۳-۳. بیان IL-19 توسط آستروسیت ها و رده سلولی آستروسیتوما 1321N1 ..... ۵۷
۳-۴. بیان mRNA ژن های IL-20R1، IL-20R2، IL-19 و GFAP و β–actin، IL-1β و TNFα در آستروسیت های حاصل از کورتکس مغز موش های نوزاد C57BL/6 تحریک شده توسط LPS به روش RT-PCR ۵۸
۳-۵. بیان NURR1 و GFAP توسط آستروسیت های حاصل از کورتکس مغز موش های نوزاد C57BL/6 تحریک شده توسط LPS..... ۵۹
۳-۶. بیان mRNA ژن های IL-20R1، IL-20R2، IL-19 و GFAP و β–actin، IL-1β و TNFα در

کورتکس مغز موش های بالغ پس از تزریق درون صفاقی LPS..... ۶۰

۳-۷. بیان NURR1 و S100β توسط آستروسیت های مغز موش های بالغ C57BL/6 پس از تزریق درون صفاقی LPS ۶۱

۳-۸. بیان mRNA ژن Nurr1 با آزمایش Real-Time RT-PCR ۶۱

.....

فصل چهارم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها ۶۳

.....

فهرست منابع ۷۲

چکیده انگلیسی ۸۴

فهرست نمودارها

نمودار ۳-۱. بیان IL-20R1 و IL-20R2 توسط رده سلولی A375 ..... ۵۵

نمودار ۳-۲. بیان IL-20R1 و IL-20R2 توسط سلول های آستروگلیال موش در پاسخ به تحریکMOG، OVA، GM-CSF و LPS به مدت ۲۴ ساعت ۵۵

نمودار ۳-۳. بیان IL-20R1 و IL-20R2 توسط رده سلولی آستروسیتوما 1321N1 ..... ۵۷

نمودار ۳-۴. منحنی استاندارد حاصل از رقت های pg/ml ۲۰۰۰- ۱۵ از IL-19 موشی نوترکیب ۵۷

نمودار ۳-۵. بیان NURR1 و GFAP در آستروسیت های حاصل از کورتکس مغز موش های نوزاد C57/BL6 در حضور و غیاب LPS (۱۵ µg/ml، ۱۰، ۵، ۱) به مدت ۸ و ۲۴ ساعت ۵۹

نمودار ۳-۶. میزان بیان mRNA ژن NURR1 در آستروسیت های حاصل از کورتکس مغز موش های نوزاد در حضور و غیاب LPS ۶۲

نمودار ۳-۷. میزان بیان mRNA ژن NURR1 در کورتکس مغز موش های بالغ پس از تزریق درون صفاقی LPS ۶۲

فصل اول

مقدمه و مروری
بر مطالعات گذشته

۱-۱. سلول های اصلی موجود در مغز

دو نوع سلول اصلی در مغز وجود دارد: نورون ها که ایمپالس های الکتریکی را هدایت می کنند و واسطه های اصلی تشکیل حافظه می باشند و آستروسیت ها که بـه طـور عمـده اعمـال پشـتیبانی و محافظتی را برای نورون ها مهیا می سازند و ۹۰ درصد کل توده مغز را تشکیل می دهند.

به طور معمول، آستروسیت ها بر مبنای مورفولوژی و لوکالیزاسیون به دو زیرگروه اصـلی تقسـیم می شوند: گروه اول، آستروسیت های فیبری که به طور عمده در ماده سفید یافت می شـوند و دارای مورفولوژی شبه ستاره ای با زوائد طویل می باشند که از مویرگ های خونی عبور کرده و سـاختارهای انتهایی پا مانندی را تشکیل می دهند. گروه دوم، آستروسیت های پروتوپلاسمیک که اغلـب در مـاده خاکستری ساکن بوده و زوائد شاخه دار شبه صفحه ای را تشکیل داده و پروسه های نورونی را در بـر می گیرند. نوع سوم آستروسیت ها به عنوان Bergmann glia شناخته می شوند کـه در لایـه پـورکینژ کورتکس مخچه ساکن هستند. این سلول ها دارای دو نوع زائده می باشند: زائده های قطور که نورون های پورکینژ را همچون کپسول در بر می گیرند و زائده های نازک تر که توسط یـک لایـه مولکـولی کورتکس مخچه رشد می کنند تا در نهایت با رگ های خونی تماس برقرار نمایند.

طبقه بندی ذکر شده در فوق کامل است، اما به دلیل استثناهای متعدد قابل تعمیم نمـی باشـد. برای مثال، سلول های شبه پروتوپلاسمیک در ماده سفید نیز یافت می شـوند و مورفولـوژی مخـتلط پروتوپلاسمیک و فیبری را نشان می دهند. همچنین، پیش سازهای نابالغ آستروسیتی در مغز انسـان بالغ و کورتکس مغز رت مشاهده شده است. این سلول ها مورفولوژی مختلط دارنـد و فاقـد پـروتئین های فیلامنت واسطه ای می باشد. [۱].

۱-۲. منشا و پلاستیسیتی سلولی آستروسیت ها

آستروسیت یا آستروگلیا از واژه یونانی "astro" به معنای ستاره نامگذاری شده است. در اواخر قرن نوزدهم و اوایل قرن بیستم گلژی و کجال کشف کردند که آستروسیت ها ساختار و شکل شبیه ستاره و مورفولوژی متنوعی دارند. آستروسیت ها در سراسر سیستم اعصاب مرکزی یافت می شوند و فراوان ترین نوع سلول های مغز می باشند. آندرسون در ماده سفید نخاع، سه گروه آستروسیت با منشا مجزا شناسایی نمود [۲]. آستروسیت ها از نواحی بطنی و زیر بطنی صفحه عصبی مشتق می شوند، هرچند اختلافاتی در اشتقاق آنها از سلول های پیش ساز اختصاصی آستروسیتی یا واسطه های شعاعی گلیا وجود دارد [۱].

آستروسیت ها در پتانسیل تکثیر متفاوت می باشند. زیرگروه های آستروسیت ها در نواحی زیر بطنی بالغین، در دیواره های بطن های جانبی، نواحی ساب گرانولار و در چین های دندانه ای هیپوکامپ، سلول های بنیادی عصبی هستند، در حالی که بیشتر آستروسیت ها در دیگر بخش های مغز بالغین به طور طبیعی تکثیر نمی شوند [۲]. خصوصیات الکتروفیزیولوژیک آستروسیت هایی که به عنوان سلول های عصبی بنیادی عمل می کنند مشابه دیگر آستروسیت ها در مغز می باشد [۳]. بنابراین، هتروژنیسیتی نا آشکاری در جمعیت به ظاهر هوموژن آستروسیت ها که گاهی فقط توسط تحقیقات بسیار دقیق شناسایی می شوند وجود دارد.

برنامه ریزی مجدد سلول های تمایز یافته در مغز بالغ به سمت سلول بنیادی، امیدهایی برای درمان اختلالات نورولوژیک مانند بیماری پارکینسون به وجود آورده است. تحقیقات نشان می دهد که یک زیر گروه از آستروسیت ها در مغز بالغ دارای توانایی تبدیل به سلول های رادیال گلیال و سپس نورون های جدید می باشند [۴].

مکانیسم مولکولی که موجب تمایز زیرگروه های آستروسیتی در پتانسیل تکثیر می شود تاکنون به خوبی شناسایی نشده اند. آستروسیتوما، یکی از شایع ترین انواع تومورهای مغزی است و به طور اصلی در نواحی اختصاصی مغز رخ می دهد. یک دلیل احتمالی استعداد ابتلا به تومور، تفاوت

ناحیه ای در توانایی تکثیر آستروسیت ها می باشد. در واقع، یک ژن سرکوبگر تومور به صورت افتراقی توسط آستروسیت های مناطق مختلف مغز بیان می شود [۲].

مطالعات نشان می دهند که آستروسیت ها نقش مهمی در تنظیم اعمال مغز دارند که از اثرات آنها بر نورون ها مستقل است. به عنوان مثال، این سلول ها در تمامی مراحل تکامل عصبی نقش اساسی دارند. همچنین، قادرند به عنوان سلول های بنیادی عصبی عمل نمایند و موجب تولید نورون ها شوند [۵]، زوائد آکسونی را هدایت [۶] و نوریت را القا کنند [۷]، باعث تشکیل سیناپس [۸-۱۰] و بقای نورون ها گردند [۷].

منشا آستروسیت ها اغلب ضد و نقیض و همچنان مورد اختلاف می باشد. یک نظریه بیان می کند که آستروسیت ها از ناحیه بطنی مشتق می شوند و در ناحیه زیر بطنی به گلیای شعاعی تکامل یافته و ساکن می شود. گلیای شعاعی از نورواپیتلیوم لوله عصبی در ابتدای تکامل تمایز می یابد و به عنوان یک چارچوب ساختاری جهت هدایت نوروبلاست ها و دیگر سلول های پیش ساز چند توانی به نواحی نهایی عمل می نماید، سپس گلیای شعاعی به آستروسیت های بالغ تمایز می یابد. مطالعات نشان می دهند که ناپدید شدن گلیای شعاعی با ظهور آستروسیت ها همزمان می باشد. به علاوه، سلول ها از مرحله گلیای شعاعی به آستروسیت بالغ عبور می نمایند. آستروسیت هایی که با این تعریف تطابق دارند آستروسیت های نوع I نامیده می شوند [۱].

تئوری دوم بیان می نماید که آستروسیت ها، بدون واسطه گلیای شعاعی و به طور مستقیم از نواحی بطنی و زیر بطنی مشتق می شوند. وابسته به فاکتورهای محیطی، سلول های بنیادی چند توانی که از لوله عصبی اولیه جداسازی شده اند، قادرند به سلول های بنیادی تولید کننده پیش سازهای اختصاصی نورونی، آستروسیتی و الیگودندروسیتی تبدیل شوند.

پیش سازهای اختصاصی آستروسیتی در طناب نخاعی نوزاد و در روز ۱۷ جنینی در عصب اپتیک شناسایی شده است. هرچند، هنوز جداسازی این سلول ها از پیش سازهای نورونی و الیگودندروسیتی به واسطه فقدان مارکرهای سطح سلولی اختصاصی مشکل می باشد، به نظر می رسد

آستروسیت هایی که بـه طـور مسـتقیم از پـیش سـاز اختصاصـی گلیـای O-2A مشـتق مـی شـوند، آستروسیت های نوع II باشند [۱].

۱-۳. اعمال آستروسیت ها

آستروسیت ها دارای عملکردهای متعددی از جمله، تنظیم بـافر فضـای خـارج سـلولی در مقابـل افزایش یون پتاسیم، آزادسازی نوروترنسمیترها، تشکیل سد خونی-مغزی و تغذیه نورون هـا بـا مـواد مغذی مختلف مانند لاکتات و فاکتورهای رشد می باشند. آستروسیت ها، تنظیم کنندگان مهم ایمنی ذاتی در سیستم اعصاب مرکزی و منبع آپولیپوپروتئین E می باشند که این فاکتور در حفظ هوموستاز مغز نقش اساسی دارد [۱].

یکی از اعمال اصلی آستروسیت ها، حفظ سطوح خارج سلولی یون پتاسیم می باشد. انتقـال پیـام نورونی منجر به آزادسازی سریع یون پتاسیم به فضای خارج سلولی می گردد. آستروسیت هـا میـزان یون پتاسیم خارج سلولی را با برداشت غیـر فعـال (توسـط کوترنسـپورترها)، برداشـت فعـال (توسـط Na/ATPases) و/ یا spatial buffering فضای خارج سلولی تنظیم می کنند.

انتقال غیر فعال یون پتاسیم یا کلر به آستروسیت ها توسط آنتی پورترهای Na^+/K^+ انجام می گیرد و سدیم یا کلر با یون پتاسیم خارج سلولی در یک رفتار مستقل از انرژی تعویض می گردد. وابسته بـه فاکتورهای محیطی، آستروسیت ها قادرند Na^+/K^+ATPases را جهت تعویض یون سدیم درون سلولی با یون پتاسیم خارج سلولی به کار گیرند. Spatial buffering یک فرآیند ویژه آستروسیت هـا (و دیگـر سلول های گلیال) می باشد و در اتصال سلول ها به یکدیگر توسط gap junctions و تبادل یون ها بین گروه بزرگی از سلول ها در یک زمینه آستروسـیتی نقـش دارد. تنظـیم بـافری یـون پتاسـیم توسـط آستروسیت ها به نورون ها امکان عملکرد بهینه و آبشارهای انتقال پیام مختلف وابسته به تعادل یونی درون سلولی می دهد[۱].

مطالعات نشان می دهد آستروسیت ها می توانند گلوتامات، گاما-آمینو بوتیریک اسید، دوپامین،

سروتونین،نوراپی نفرین و استیل کولین را از فضای خارج سلولی پاکسازی نمایند. البته هرکدام از این ترنسمیترها دارای مسیر برداشت و غیر فعال سازی مخصوص به خود می باشند که تمامی آن ها در آستروسیت ها به ترکیبات مختلف تبدیل شده و سپس برای اعمال آلترناتیو مورد استفاده قرار می گیرند و یا بدون ضرر به فضای خارج سلولی ترشح می شوند.

آستروسیت ها دارای نقش های مهم فیزیولوژیک و پاتولوژیک در فعالیت های نورونی می باشند. این سلول ها طیفی از فاکتورهای رشد و نوروتروفیک شامل فاکتور رشد اپیدرمال، فاکتور رشد فیبروبلاستی، فاکتور رشد عصبی، فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز، فاکتور تغییر دهنده رشد β و فاکتور نوروتروفیک مشتق از رده سلولی گلیال را تولید می کنند. این فاکتورها در رشد، تکامل و پلاستیسیتی جمعیت های انتخابی نورونی در سیستم عصبی شرکت دارند. فاکتورهای نوروتروفیک همچنین در فرآیندهای اکتساب خاطره و پاتوژنز اختلالات روانی شرکت دارند [۱۱]. بنابراین، آستروسیت ها تولید کننده فاکتورهای مختلفی در مغز می باشند و امکان القا و رشد نوریت، تشکیل سیناپس و مهاجرت مناسب را مهیا می سازند [۱].

همچنین، آستروسیت ها در ذخیره گلیکوژن و تشکیل سد خونی-مغزی و هوموستاز مغز نقش دارند. گلیکوژن زمانی که گلوکز به میزان زیادی در دسترس باشد در آستروسیت ها ذخیره می گردد و در شرایط مورد نیاز به گلوکز شکسته می شود و در مسیر گلیکولیز جهت تشکیل لاکتات مورد استفاده قرار می گیرد. سپس لاکتات از سلول خارج شده و توسط نورون ها برداشته می شود. سد خونی-مغزی به طور مستقیم توسط سلول های اندوتلیال پوشاننده دیواره های رگ های خونی تشکیل می شود. بنابراین، مولکول های در گردش خون تنها توسط مکانیسم های انتقال تنظیم شده وارد مغز می شوند [۱].

بدلیل وجود سد خونی-مغزی، سلول های ایمنی محیطی نظیر سلول های T و B قادر به ورود به مغز نیستند، بنابراین سلول های گلیال ساکن (آستروسیت ها و میکروگلیا) مسئول اعمال ایمنی درون مغز می باشند. آستروسیت ها بر سلول های اندوتلیال اثر مستقیم داشته و نفوذ پذیری سد خونی-مغزی را برای سلول های T فعال شده و در گردش افزایش می دهند. این سلول های T، پاسخ ایمنی