بسم الله الرحمن الرحيم

دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی درمانی کرمان

دانشکده پزشکی/ مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان

پایان نامه مقطع دکترای تخصصی (Ph.D) رشته علوم اعصاب

عنوان:

بررسی اثر پیوند سلول های بنیادی مزانشیمی بر اختلالات شناختی ناشی از ضایعه قشری مغز در موش صحرایی

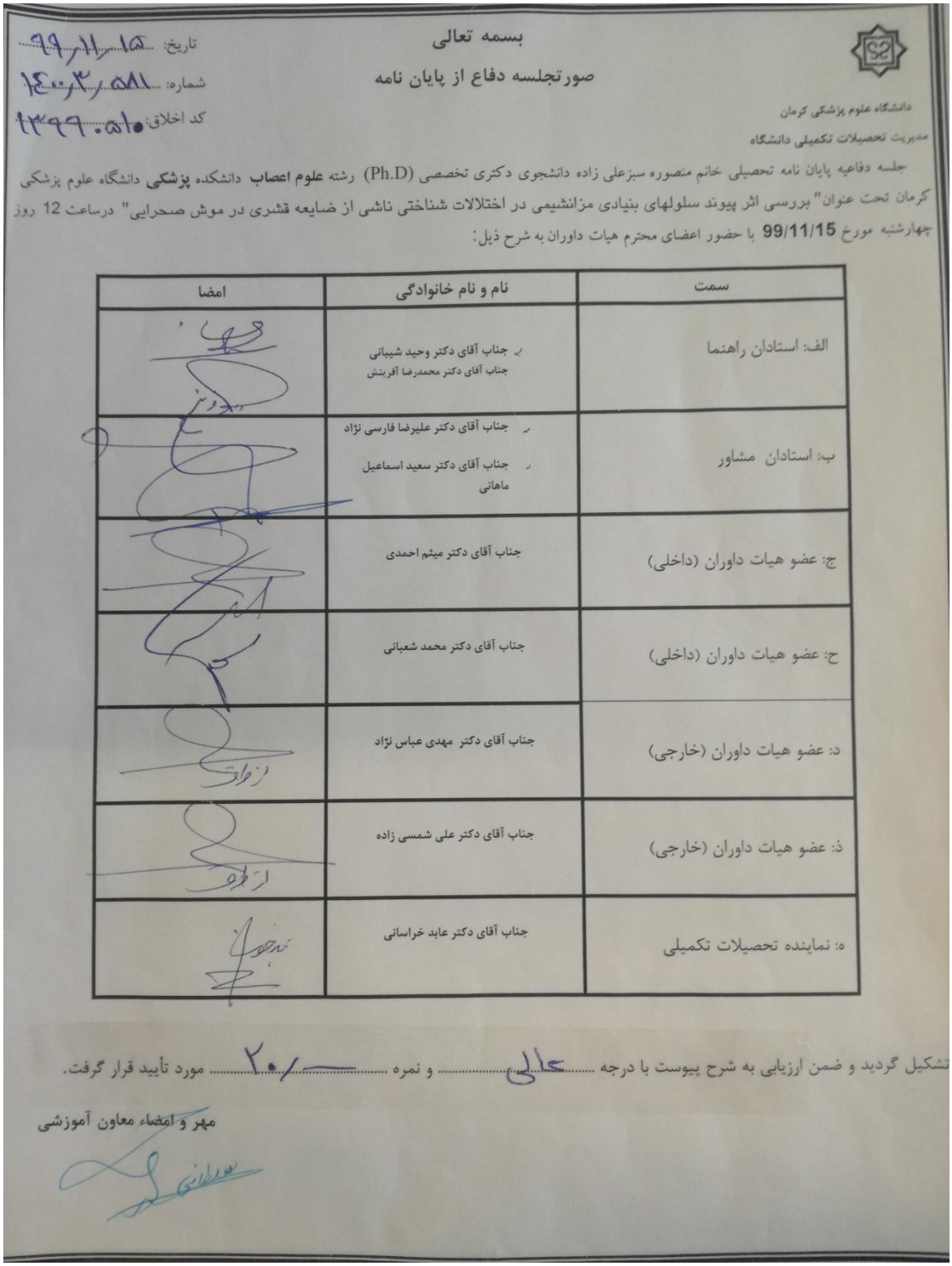
توسط:
منصوره سبزعلی زاده

اساتید راهنما:
دکتر وحید شیبانی | دکتر محمد رضا آفرینش

اساتید مشاور:
دکتر سعید اسماعیلی ماهانی | دکتر علیرضا فارسی نژاد | دکتر احسان عرب زاده

شماره پایان نامه **(۵۸۱)** **سال تحصیلی (بهمن ۹۹)**

صورتجلسه دفاع



بسمه تعالی

تاریخ: ۹۹/۱۱/۱۵

شماره: ۱۴۰۰/۳/۵۸۱

کد اخلاق: IR.KMU.REC.1399.516

صورتجلسه دفاع از پایان نامه

دانشگاه علوم پزشکی کرمان

مدیریت تحصیلات تکمیلی دانشگاه

جلسه دفاعیه پایان نامه تحصیلی خانم منصوره سبزعلی زاده دانشجوی دکتری تخصصی (Ph.D) رشته **علوم اعصاب** دانشکده **پزشکی** دانشگاه علوم پزشکی کرمان تحت عنوان" بررسی اثر پیوند سلولهای بنیادی مزانشیمی در اختلالات شناختی ناشی از ضایعه قشری در موش صحرایی" درساعت 12 روز چهارشنبه مورخ **99/11/15** با حضور اعضای محترم هیات داوران به شرح ذیل:

سمت	نام و نام خانوادگی	امضا
الف: استادان راهنما	جناب آقای دکتر وحید شیبانی جناب آقای دکتر محمدرضا آفرینش	
ب: استادان مشاور	جناب آقای دکتر علیرضا فارسی نژاد جناب آقای دکتر سعید اسماعیل ماهانی	
ج: عضو هیات داوران (داخلی)	جناب آقای دکتر میثم احمدی	
ح: عضو هیات داوران (داخلی)	جناب آقای دکتر محمد شعبانی	
د: عضو هیات داوران (خارجی)	جناب آقای دکتر مهدی عباس نژاد	
ذ: عضو هیات داوران (خارجی)	جناب آقای دکتر علی شمسی زاده	
ه: نماینده تحصیلات تکمیلی	جناب آقای دکتر عابد خراسانی	

تشکیل گردید و ضمن ارزیابی به شرح پیوست با درجه عالی و نمره ۲۰ مورد تأیید قرار گرفت.

مهر و امضاء معاون آموزشی

اظهارنامه(مربوط به انتشار رساله/ پایان نامه)

اینجانب منصوره سبزعلی زاده دانشجوی دکترای تخصصی رشته علوم اعصاب دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمان نویسنده رساله/ پایان نامه بررسی اثر پیوند سلول های بنیادی مزانشیمی بر اختلالات شناختی ناشی از ضایعه قشری مغز در موش صحرایی تحت راهنمایی جناب آقای دکتر وحید شیبانی و جناب آقای دکتر محمد رضا آفرینش متعهد میشوم:

تحقیقات در این رساله/پایان نامه توسط اینجانب انجام شده است و از صحت و اصالت برخوردار است.

در استفاده از نتایج پژوهشهای محققان دیگر به مرجع مورد استفاده استناد کرده ام.

مطالب مندرج در رساله/پایان نامه تاکنون توسط خود یا فرد دیگری برای دریافت هیچ نوع مدرك یا امتیازی در هیچ جا ارائه نگردیده است. کلیه حقوق معنوی این اثر متعلق به دانشگاه علوم پزشکی کرمان است. مقالات مستخرج با نام «دانشگاه علوم پزشکی کرمان» و یا «Kerman University of Medical Sciences » به چاپ خواهد رسید.

حقوق معنوی تمام افرادی که در به دست آمدن نتایج اصلی رساله/پایان نامه تاثیرگذار بوده اند را در مقالات مستخرج از رساله/پایان نامه رعایت کنم و در تمامی آنها نام استاد(ان) راهنما به عنوان نویسنده مسئول و نیز نام استاد(ان) مشاور و نشانی الکترونیکی دانشگاهی آنان را قید نمایم.

در کلیه مراحل انجام این رساله/پایان نامه، در مواردی که به حوزه اطلاعات شخصی افراد دسترسی داشته یا از آنها استفاده کرده ام، اصل رازداری، ضوابط و اصول اخلاق پژوهشی را رعایت نموده ام.

تاریخ **امضای دانشجو**

مالکیت نتایج و حق نشر

- کلیه حقوق معنوی این اثر و محصولات آن (مقالات مستخرج، کتاب، برنامه های رایانه ای، نرم افزارها و تجهیزات ساخته شده) متعلق به دانشگاه علوم پزشکی کرمان می باشد. این مطلب باید به نحو مقتضی در تولیدات علمی مربوط ذکر شود.
- استفاده از اطلاعات و نتایج موجود در رساله/پایان نامه بدون ذکر مرجع مجاز نیست.

فهرست مندرجات

عنوان

فهرست جداول

فهرست اشکال

فهرست نمودارها

چکیده

فصل اول:مقدمه و اهداف

۱-۱ مقدمه

۱-۲ هدف کلی پایان نامه

۱-۳اهداف اختصاصی یا ویژه پایان نامه

فصل دوم:بررسی متون

۲-۱ قشر بارل

۲-۱-۱ مورفولوژی و الکتروفیزیولوژی نورون های بارل

۲-۱-۲ پردازش اطلاعات در قشر بارل

۲-۱-۳ نقش و عملکرد قشر بارل در جوندگان و اهمیت رفتاری آن

۲-۲ معرفی برخی از شاخص های سلولی و مولکولی در قشر مغز

۲-۲-۱ Glial fibrillary acidic protein (GFAP)

۲-۲-۲ Brain derived neurotrophic factor (BDNF)

۲-۲-۳ Nestin

۲-۲-۴ Neuroligin 1

۲-۲-۵ Neuronal nuclei protein (NeuN)

۲-۲-۶ Oligodendrocyte transcription factor (Olig)

۲-۳ آسیب مغزی تروماتیک و انواع ان

۲-۳-۱ آسیب اولیه

۲-۳-۲ آسیب ثانویه

۲-۴ سلول های بنیادی

۲-۴-۱ سلول های بنیادی مزانشیمی

۲-۴-۲ سلول های بنیادی پالپ دندان

۲-۵ سلول درمانی در آسیب های مغزی

۲-۶ ضایعات در قشر بارل و سلول درمانی

فصل سوم: مواد و روش های تحقیق

۳-۱ مواد و تجهیزات

۳-۲ نوع مطالعه

۳-۳ حجم نمونه

۳-۴ آزمایش های مربوط به کشت، جداسازی و شناسایی سلول های تمایزیافته پالپ دندانDPSC

۳-۴-۱ جداسازی و شناسایی

۳-۴-۲ فلوسایتومتری

۳-۴-۳ تمایز عصبیDPSCs

۳-۵ آزمایش رفتاری

۳-۵-۱ حیوانات

۳-۵-۲ گروه ها در ارزیابی تمایز لمسی

۳-۶ روش ایجاد ضایعه

۳-۶-۱ ارزیابی تمایز لمسی در موش صحرایی در تمایز سمباده های مختلف

۳-۶-۲ آزمایش رفتاری بخش دوم

۳-۶-۳ گروه ها و پروتکل درمانی در مطالعه سلول درمانی

۳-۶-۴ ارزیابی تمایز لمسی در موش صحرایی بدنبال سلول درمانی

۳-۷ الکترو فیزیولوژی (Single unit recorging)

۳-۷-۱ گروه های آزمایش در مطالعه الکتروفیزیولوژی

۳-۷-۲ مطالعه الکتروفیزیولوژیک به روش ثبت خارج سلولی تک واحدی (Extracellular Single Unit Recording) متعاقب سلول درمانی در قشر بارل سالم در سمت مقابل بارل ضایعه دیده

۳-۸ آزمایشهای ملکولی

۳-۸-۱ گروه های آزمایش در مطالعه ایمونوهیستوشیمی

۳-۸-۲ تهیه پارافرمالدهید ۴ درصد

۳-۸-۳ روش تهیه اسید کلریدریک نرمال

۳-۸-۴ روش تهیه سرم بز ۱۰ درصد و تریتون (Triton) ۰/۳ درصد

۳-۸-۵ روش انجام کار نمونه با PBS در ۳ مرحله شسته شدند

۳-۹ گروه های آزمایش در مطالعه وسترن بلات

۳-۹-۱ الکتروفورز پروتئین‌ها روی ژل SDS-PAGE

۳-۹-۲ انتقال از ژل به کاغذ PVDF

۳-۹-۳ بلاکینگ

۳-۹-۴ مرحله شستشو

۳-۹-۵ اضافه کردن آنتی‌بادی اولیه

۳-۹-۶ اضافه کردن آنتی‌بادی ثانویه

۳-۹-۷ افزودن سوبسترا و ثبت باندهای نورانی روی فیلم رادیولوژی

۳-۹-۸ ظهور فیلم

۳-۹-۹ زدودن آنتی بادی‌های متصل به آنتی‌ژن از روی کاغذ و کنترل لودینگ نمونه‌ها

۳-۱۰ هیستولوژی

۳-۱۱ تجزیه و تحلیل آماری

فصل چهارم:یافته ها

۴-۱ یافته ها

۴-۲ نتایج آزمایش اول رفتاری: ارزیابی تمایز لمسی در موش صحرایی نرمال و ضایعه دیده

۴-۳ آزمایش دوم رفتاری: ارزیابی یادگیری تمایز لمسی در موش های صحرایی بدنبال ایجاد ضایعه و سلول درمانی

۴-۴ الکتروفیزیولوژی

۴-۴-۱ ثبت الکتروفیزلوژیک به روش تک واحدی از قشر سالم مقابل قشر بارل ضایعه دیده متعاقب سلول درمانی

۴-۴-۱-۱ فعالیت خود به خودی

۴-۴-۲ بزرگی پاسخ ها C

۴-۴-۳ بزرگی پاسخ ON و OFF نورون ها در پاسخ به جابجایی کنترل شده ویسکر اصلی

۴-۴-۵ بزرگی پاسخ ON و OFF نورون ها در پاسخ به جابجایی کنترل شده ویسکر های مجاور

۴-۴-۶ CT Ratio

۴-۵ ایمونوهیستوشیمی

۴-۶ وسترن بلات

۴-۷ هیستولوژی

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

۵-۱ بحث

۵-۲ محدودیت های مطالعه حاضر

۵-۳ پیشنهادات

منابع

پیوست ها

فهرست جداول

عنوان **صفحه**

جدول ۱-۳: اطلاعات آنتی بادی ها

جدول ۲-۳: اطلاعات دستگاهها

جدول ۳-۳: اطلاعات مواد

فهرست اشکال

عنوان **صفحه**

شکل ۱-۲: مسیرهای سیناپسی برای پردازش اطلاعات حسی مربوط به ویسکرها در قشر بارل جوندگان

شکل ۱-۳:مورفولوژی DPSCs قبل (A) و بعد از تمایز (B، C و D)

شکل ۲-۳: نمودار هیستوگرام بررسی مارکرهای سطحی سلول های بنیادی مزانشیمی با روش فلوسایتو متری.

شکل ۳-۳: ایمنوسیتوشیمی سلول های پالپ دندان پس از تمایز عصبی.

شکل ٤-۳: نمای زمانی انجام مطالعه. در روز ۰، یک ضایعه مکانیکی در ناحیه قشر بارل راست ایجاد شد.

شکل ۱-٤: تصویر میکروسکوپ فلورسنس از (GFAP) در قشر بارل، سه هفته پس از پیوند سلول های بنیادی.

شکل۲-٤: تصویر میکروسکوپ فلورسنس از (Nestin) در قشر بارل، سه هفته پس از پیوند سلول های بنیادی.

شکل۳-٤: تصویر میکروسکوپ فلورسنس از (NeuN) در قشر بارل، سه هفته پس از پیوند سلول های بنیادی.

شکل ٤-٤: تصویر میکروسکوپ فلورسنس از (Olig 2) در قشر بارل، سه هفته پس از پیوند سلول های بنیادی.

شکل۵-٤: اثر پیوند Un-DPSC و D-DPSC بر بیان BDNF و Neuroligin 1 در قشر بارل.

شکل٦-٤: تصویر شماتیک از برش کرونال BFC قشر بارل با توجه به اطلس پاکسینوس (99) را نشان می دهد.

فهرست نمودارها

عنوان

نمودار ۱-٤: تصویر شماتیک از آزمون NTD.

نمودار ۲-٤: تست رفتاری ٤ هفته متوالی پس از پیوند سلول های بنیادی.

نمودار ۳-٤: تمایل موش های صحرایی به سمت شی جدید و شی قدیم.

نمودار ٤-٤: میانگین فعالیت خود به خودی نورون ها.

نمودار ٥-٤: مقدار پاسخ ON و OFF ویسکر PW

نمودار ٦-٤: مقدار پاسخ ON و OFF ویسکر AW.

نمودار ۷-٤: مقدار CTR.

فهرست پیوست ها

عنوان

پیوست ۱: فرم اطلاعات ایمنی اکریل آمید

پیوست ۲: فرم اطلاعات ایمنی اتانول

پیوست ۳: فرم اطلاعات ایمنی فرمالین

فهرست کوتاه نوشته ها

Abbreviations

DPSCs	Dental pulp stem cells
D-DPSCs	Differentiated dental pulp stem cells
Un-DPSCs	Un-differentiated dental pulp stem cells
EEG	Electroencephalography
TBI	Traumatic brain injury
GFAP	Glial fibrillary acidic protein
BDNF	Brain derived neurotrophic factor
NeuN	Neuronal nuclei protein
Olig۲	Oligodendrocyte transcription factor
ESC	Induced pluripotent stem cell
MSC	Mesenchymal stem cells
NSCs	Neural stem cells
iPSCs	Induced pluripotent stem cells
BMSCs	Bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells
NFH	Neurofilament H
NTD	Novel texture discrimination
PW	Principal whisker
AW	Adjacent whisker
PBS	Phosphate-Buffered Saline
DAPI	4′,6-diamidino-2-phenylindole

SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis
PVDF	Polyvinylidene difluoride
TBST	Tris-buffered saline with 0.1% Tween
NGF	Nerve growth factor
٣NT-3	Neurotrophin-3
GDNF	Glial cell-derived neurotrophic factor
PDGF	Platelet-derived growth factor
VEGF	Vascular endothelial growth factor

چکیده

مقدمه و اهداف: سلول های بنیادی می توانند نقایص عملکردی بیماری های سیستم عصبی مرکزی از جمله آسیب های مغزی را بهبود ببخشند. جوندگان برای بدست آوردن اطلاعات لمسی محیط اطراف خود از ویسکرهایشان استفاده می کنند. پردازش اولیه اطلاعات لمسی در قشر حسی پیکری آهیانه موش صحرایی (قشر بارل)[1] متمرکز است. در اینجا، ما بررسی کردیم که پیوند سلول های بنیادی مشتق از پالپ دندان به قشر بارل آسیب دیده چگونه می تواند در بهبود نقص های حسی کمک کند.

روش ها: در این مطالعه تجربی، از ۱۵۰ موش صحرایی نر نژاد ویستار (۲۳۰-۲۰۰ گرم) استفاده شد. ضایعه مکانیکی در ناحیه قشر بارل سمت راست موش های صحرایی نر ایجاد شد. در آزمون رفتاری اول برای بررسی توانایی های لمسی موش های صحرایی از سه اختلاف زبری بین سمباده ها (P40، P100 و P140) در گروههای ضایعه و گروه های کنترل استفاده شد. در آزمون رفتاری دوم سه روز پس از ایجاد ضایعه، حیوانات یکی از سه نوع پیوند زیر را دریافت کردند: سلول های بنیادی پالپ دندان بدون تمایز (Un-DPSC)[2], سلول‌های بنیادی پالپ دندان تمایز یافته (D-DPSC)[3] یا حلال (محیط کشت)[4] و موش های صحرایی گروه کنترل که بدون هیچ جراحی بودند. در بخش سلول درمانی بعد از یک هفته از تزریق سلول های بنیادی، توانایی تمایز سمباده جدید به مدت ۴ هفته متوالی مورد بررسی قرار گرفت. از تکنیک ثبت تک واحدی خارج سلولی برای بررسی فعالیت سلول های عصبی (پاسخ ON، OFF و CTR) در بارل های سالم کورتکس سمت مقابل بارل های ضایعه دیده موش صحرایی متعاقب پیوند سلول های بنیادی پالپ دندان استفاده شد، همچنین میزان بیان Brain derived neurotrophic factor (BDNF), Neuronal nuclei protein (NeuN),

1) Barrel cortex

2) Un-differentiated dental pulp stem cells

3) Differentiated dental pulp stem cells

4) Cell medium

Neuroligin1, Oligodendrocyte transcription factor (Olig 2), Glial fibrillary acidic protein (GFAP) و Nestin با استفاده از تکنیک های ایمنو هیستو شیمی و وسترن بلات مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته ها: شاخص های آزمون Novel texture discrimination (NTD) نشان داد موش های صحرایی در گروه های ضایعه در مقایسه با گروه های کنترل قادر به تفکیک بین سمباده های جدید و قدیمی نبودند. گروه حلال در مقایسه با گروه کنترل در طی ۴ هفته آزمون رفتاری، کاهش قابل توجهی در زمان لمس کردن سمباده جدید داشت. بدنبال سلول درمانی عملکرد تمایز لمسی حیوانات طی هفته های ۴-۲ در مقایسه با گروه حلال به طور قابل توجهی بهبود یافت.

نتایج بررسی الکتروفیزیولوژی نشان داد که کاهش معنی داری در فعالیت خود به خودی و میزان پاسخ های ON و OFF در گروه حلال نسبت به گروه کنترل وجود داشت و در گروه های سلول درمانی، بهبودی نسبت به گروه حلال مشاهده شد. مقدار پاسخ ON سلول های بارل D2 به تحریک ویسکر اصلی (PW)، تحریک ویسکرهای کناری D1, C1, C2, C3, D3, E3, E2, E1 (AW)، CTR و همچنین پاسخ های OFF در گروه های سلول درمانی نسبت به گروه حلال افزایش معنی دار نشان داد. در مقایسه با گروه کنترل در گروه حلال کاهش معنی داری در بیان Nestin، NeuN، Olig 2، BDNF، Neuroligin1 و افزایش قابل توجهی در بیان GFAP مشاهده شد. بیان نشانگرهای عصبی در گروه های DPSC ها در مقایسه با گروه حلال به طور قابل توجهی بالاتر بود در حالی که سطح GFAP در گروه های DPSC ها در مقایسه با گروه حلال کمتر بود.

نتیجه گیری: موش های صحرایی با آسیب یکطرفه قشر بارل توانایی تمایز لمسی خود را نسبت به گروه کنترل از دست می دهند. پیوند سلول های بنیادی مزانشیمی پالپ دندان می تواند تمایز لمسی موش های صحرایی دچار ضایعه در قشر سوماتوسنسوری اولیه را بهبود بخشد. بنابراین، درمان با سلول های بنیادی احتمالا می تواند به عنوان یک روش احیاءکننده برای آسیب های مغزی مطرح شود.

کلیدواژه ها: قشر بارل؛ حلال؛ سلول بنیادی پالپ دندان؛ موش صحرایی

منابع

1. Lozano D, Gonzales-Portillo GS, Acosta S, de la Pena I, Tajiri N, Kaneko Y, et al. Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities. Neuropsychiatric disease and treatment. 2015;11:97.

2. McKee AC, Daneshvar DH. The neuropathology of traumatic brain injury. Handbook of clinical neurology. 127: Elsevier; 2015. p. 45-66.

3. Nudo RJ. Recovery after damage to motor cortical areas. Current opinion in neurobiology. 1999;9(6):740-7.

4. Lagreze HL, Levine RL, Pedula KL, Nickles RJ, Sunderland JS, Rowe BR. Contralateral flow reduction in unilateral stroke: evidence for transhemispheric diaschisis. Stroke. 1987;18(5):882-6.

5. Cappa SF, Perani D, Grassi F, Bressi F, Alberoni M, Franceschi M, et al. A PET follow-up study of recovery after stroke in acute aphasics. Brain and language. 1997;56(1):55-67.

6. Juhasz C, Kamondi A, Szirmai I. Spectral EEG analysis following hemispheric stroke: evidences of transhemispheric diaschisis. Acta neurologica scandinavica. 1997;96(6):397-400.

7. Rema V, Ebner FF. Lesions of mature barrel field cortex interfere with sensory processing and plasticity in connected areas of the contralateral hemisphere. Journal of Neuroscience. 2003;23(32):10378-87.

8. Taylor TN, Davis PH, Torner JC, Holmes J, Meyer JW, Jacobson MF. Lifetime cost of stroke in the United States. Stroke; a journal of cerebral circulation. 1996;27(9):1459-66.

9. Corrigan JD, Selassie AW, Orman JA. The epidemiology of traumatic brain injury. The Journal of head trauma rehabilitation. 2010;25(2):72-80.

10. Peeters W, van den Brande R, Polinder S, Brazinova A, Steyerberg EW, Lingsma HF, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe. Acta neurochirurgica. 2015.

11. Dewan MC, Rattani A, Gupta S, Baticulon RE, Hung Y-C, Punchak M, et al. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. Journal of neurosurgery. 2018;130(4):1080-97.

12. Eskandary H, Sabba M, Khajehpour F, Eskandari M. Incidental findings in brain computed tomography scans of 3000 head trauma patients. Surgical neurology. 2005;63(6):550-3; discussion 3.

13. Ketzler S, Weis S, Haug H, Budka H. Loss of neurons in the frontal cortex in AIDS brains. Acta neuropathologica. 1990;80(1):92-4.

14. Staffen W, Zauner H, Mair A, Kutzelnigg A, Kapeller P, Stangl H, et al. Magnetic resonance spectroscopy of memory and frontal brain region in early multiple sclerosis. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences. 2005;17(3):357-63.

15. Kim HK, Andreazza AC, Yeung PY, Isaacs-Trepanier C, Young LT. Oxidation and nitration in dopaminergic areas of the prefrontal cortex from patients with bipolar disorder and schizophrenia. J Psychiatry Neurosci. 2014;39(4):276-85.

16. Kikuchi K, Tanaka E, Murai Y, Tancharoen S. Clinical trials in acute ischemic stroke. CNS drugs. 2014;28(10):929-38.

17. Yong-Ping Wu, Wei-Shan Chen, Chong Teng, Zhang N. Stem cells for the treatment of neurodegenerative diseases. Molecules 2010;15:6743-58.

18. Kim SU, de Vellis J. Stem cell-based cell therapy in neurological diseases: a review. Journal of neuroscience research. 2009;87(10):2183-200.

19. Diamond ME, Arabzadeh E. Whisker sensory system-from receptor to decision. Progress in neurobiology. 2013;103:28-40.

20. Vincent SB. The functions of the vibrissae in the behavior of the white rat: University of Chicago; 1912.

21. Diamond ME, von Heimendahl M, Arabzadeh E. Whisker-mediated texture discrimination. PLoS biology. 2008;6(8):e220.

22. Lee CC, Diamond ME, Arabzadeh E. Sensory prioritization in rats: behavioral performance and neuronal correlates. Journal of Neuroscience. 2016;36(11):3243-53.

23. Adibi M, Diamond ME, Arabzadeh E. Behavioral study of whisker-mediated vibration sensation in rats. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012;109(3):971-6.

24. Banerjee S, Williamson D, Habib N, Gordon M, Chataway J. Human stem cell therapy in ischaemic stroke: a review. Age and ageing. 2011;40(1):7-13.

25. Phillips MI, Tang YL. Genetic modification of stem cells for transplantation. Advanced drug delivery reviews. 2008;60(2):160-72.

26. Sakai K, Yamamoto A, Matsubara K, Nakamura S, Naruse M, Yamagata M, et al. Human dental pulp-derived stem cells promote locomotor recovery after complete transection of the rat spinal cord by multiple neuro-regenerative mechanisms. The Journal of clinical investigation. 2012;122(1):80-90.

27. Gervois P, Struys T, Hilkens P, Bronckaers A, Ratajczak J, Politis C, et al. Neurogenic maturation of human dental pulp stem cells following neurosphere generation induces morphological and electrophysiological characteristics of functional neurons. Stem cells and development. 2015;24(3):296-311.

28. Yamada Y, Nakamura-Yamada S, Kusano K, Baba S. Clinical potential and current progress of dental pulp stem cells for various systemic diseases in regenerative medicine: A concise review. International journal of molecular sciences. 2019;20(5):1132.

29. Gronthos S, Brahim J, Li W, Fisher LW, Cherman N, Boyde A, et al. Stem cell properties of human dental pulp stem cells. Journal of dental research. 2002;81(8):531-5.

30. Kiraly M, Porcsalmy B, Pataki A, Kadar K, Jelitai M, Molnar B, et al. Simultaneous PKC and cAMP activation induces differentiation of human dental pulp stem cells into functionally active neurons. Neurochemistry international. 2009;55(5):323-32.

31. Fox K. Anatomical pathways and molecular mechanisms for plasticity in the barrel cortex. Neuroscience. 2002;111(4):799-814.

32. Woolsey TA, Van der Loos H. The structural organization of layer IV in the somatosensory region (SI) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. Brain research. 1970;17(2):205-42.

33. Armstrong-James M, Callahan CA, Friedman MA. Thalamo-cortical processing of vibrissal information in the rat. I. Intracortical origins of surround but not centre-receptive fields of layer IV neurones in the rat S1 barrel field cortex. The Journal of comparative neurology. 1991;303(2):193-210.

34. Glazewski S. Experience-dependent changes in vibrissae evoked responses in the rodent barrel cortex. Acta Neurobiol Exp (Wars). 1998;58(4):309-20.

35. Chakrabarti S, Zhang M, Alloway KD. MI neuronal responses to peripheral whisker stimulation: relationship to neuronal activity in si barrels and septa. Journal of neurophysiology. 2008;100(1):50-63.

36. Knott GW, Quairiaux C, Genoud C, Welker E. Formation of dendritic spines with GABAergic synapses induced by whisker stimulation in adult mice. Neuron. 2002;34(2):265-73.

37. Welker C. Receptive fields of barrels in the somatosensory neocortex of the rat. Journal of Comparative Neurology. 1976;166(2):173-89.

38. Simons DJ, Carvell GE, Land P. The vibrissa/barrel cortex as a model of sensory information processing. Sensory Processing in the Mammalian Brain: Neural Substrates and Experimental Strategies. 1989:67-83.

39. Woolsey TA, Wann JR. Areal changes in mouse cortical barrels following vibrissal damage at different postnatal ages. Journal of Comparative Neurology. 1976;170(1):53-66.

40. Darian-Smith I. The trigeminal system. Somatosensory system: Springer; 1973. p. 271-314.

41. Land PW, Simons DJ. Cytochrome oxidase staining in the rat SmI barrel cortex. Journal of Comparative Neurology. 1985;238(2):225-35.

42. Simons DJ, Carvell GE. Thalamocortical response transformation in the rat vibrissa/barrel system. Journal of neurophysiology. 1989;61(2):311-30.

43. Brumberg JC, Pinto DJ, Simons DJ. Cortical columnar processing in the rat whisker-to-barrel system. Journal of neurophysiology. 1999;82(4):1808-17.

44. Chapin J. The somatic sensory cortex of the rat. The cerebral cortex of the rat. 1990:341-80.

45. Mccasland J, Hibbard L, Rhoades R, Woolsey T. Activation of a wide-spread network of inhibitory neurons in barrel cortex. Somatosensory & motor research. 1997;14(2):138-47.

46. Simons DJ. Rodent whisker barrerls: windows into cerebral cortical function. Physiology. 1997;12(6):268-73.

47. Armstrong-James M, Fox K, Das-Gupta A. Flow of excitation within rat barrel cortex on striking a single vibrissa. Journal of neurophysiology. 1992;68(4):1345-58.

48. Zhu JJ, Connors BW. Intrinsic firing patterns and whisker-evoked synaptic responses of neurons in the rat barrel cortex. Journal of neurophysiology. 1999;81(3):1171-83.

49. Brumberg JC, Pinto DJ, Simons DJ. Spatial gradients and inhibitory summation in the rat whisker barrel system. Journal of neurophysiology. 1996;76(1):130-40.

50. Kyriazi HT, Carvell GE, Brumberg JC, Simons DJ. Quantitative effects of GABA and bicuculline methiodide on receptive field properties of neurons in real and simulated whisker barrels. Journal of neurophysiology. 1996;75(2):547-60.

51. Glushakova OY, Glushakov AV, Mannix R, Miller ER, Valadka AB, Hayes RL. The use of blood-based biomarkers to improve the design of clinical trials of traumatic brain injury. Handbook of Neuroemergency Clinical Trials: Elsevier; 2018. p. 139-66.

52. Vos P, Jacobs B, Andriessen T, Lamers K, Borm G, Beems T, et al. GFAP and S100B are biomarkers of traumatic brain injury: an observational cohort study. Neurology. 2010;75(20):1786-93.

53. Bathina S, Das UN. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. Archives of medical science: AMS. 2015;11(6):1164.

54. Binder DK, Croll SD, Gall CM, Scharfman HE. BDNF and epilepsy: too much of a good thing? Trends in neurosciences. 2001;24(1):47-53.

55. Song J-H, Yu J-T, Tan L. Brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease: risk, mechanisms, and therapy. Molecular neurobiology. 2015;52(3):1477-93.

56. Radtke C, Schmitz B, Spies M, Kocsis J, Vogt P. Peripheral glial cell differentiation from neurospheres derived from adipose mesenchymal stem cells. International Journal of Developmental Neuroscience. 2009;27(8):817-23.

57. Scheiffele P, Fan J, Choih J, Fetter R, Serafini T. Neuroligin expressed in nonneuronal cells triggers presynaptic development in contacting axons. Cell. 2000;101(6):657-69.

58. Nagase T, Kikuno R, Ishikawa K-i, Hirosawa M, Ohara O. Prediction of the coding sequences of unidentified human genes. XVII. The complete sequences of 100 new cDNA clones from brain which code for large proteins in vitro. DNA research. 2000;7(2):143-50.

59. Herculano-Houzel S, Lent R. Isotropic fractionator: a simple, rapid method for the quantification of total cell and neuron numbers in the brain. Journal of Neuroscience. 2005;25(10):2518-21.

60. Islam MS, Tatsumi K, Okuda H, Shiosaka S, Wanaka A. Olig2-expressing progenitor cells preferentially differentiate into oligodendrocytes in cuprizone-induced demyelinated lesions. Neurochemistry international. 2009;54(3-4):192-8.

61. Ashman TA, Gordon WA, Cantor JB, Hibbard MR. Neurobehavioral consequences of traumatic brain injury. Mount Sinai Journal of Medicine. 2006;73(7):999-1005.

62. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald M. The epidemiology and impact of traumatic brain injury. A brief overview. 2006;2006:21.

63. Schofield P, Logroscino G, Andrews HF, Albert S, Stern Y. An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. Neurology. 1997;49(1):30-7.

64. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. The Lancet Neurology. 2008;7(8):728-41.

65. Vafaee R, Vafaei A, Forouzanfar MM, Asadollahi S, Kashani P, Heidari K, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Iranian population: the results of a multicenter study. Wulfenia. 2013;20(9):257-63.

66. Werner C, Engelhard K. Pathophysiology of traumatic brain injury. BJA: British Journal of Anaesthesia. 2007;99(1):4-9.

67. SMITH SL, ANDRUS PK, ZHANG J-R, HALL ED. Direct measurement of hydroxyl radicals, lipid peroxidation, and blood-brain barrier disruption following unilateral cortical impact head injury in the rat. Journal of neurotrauma. 1994;11(4):393-404.

68. Singh IN, Sullivan PG, Deng Y, Mbye LH, Hall ED. Time course of post-traumatic mitochondrial oxidative damage and dysfunction in a mouse model of focal traumatic brain injury: implications for neuroprotective therapy. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2006;26(11):1407-18.

69. Clark RS, Bayir H, Chu CT, Alber SM, Kochanek PM, Watkins SC. Autophagy is increased in mice after traumatic brain injury and is detectable in human brain after trauma and critical illness. Autophagy. 2008;4(1):88-90.

70. Prasad Joshi Y, Kabir R, Upreti P, Lee E-W, Papadopoulos K, Ferdous N. Potential impact and controversy of stem cells in public health. International Journal of Scientific Research in Science, Engineering and Technology. 2016;2(5):9-14.

71. Leventhal A, Chen G, Negro A, Boehm M. The benefits and risks of stem cell technology. Oral diseases. 2012;18(3):217.

72. Stafford N. Germany liberalises law on stem cell research. British Medical Journal Publishing Group; 2008.

73. Michinaga S, Koyama Y. Protection of the blood-brain barrier as a therapeutic strategy for brain damage. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2017;40(5):569-75.

74. Nudi ET, Jacqmain J, Dubbs K, Geeck K, Salois G, Searles MA, et al. Combining enriched environment, progesterone, and embryonic neural stem cell therapy improves recovery after brain injury. Journal of neurotrauma. 2015;32(14):1117-29.

75. Jung S, Panchalingam KM, Rosenberg L, Behie LA. Ex vivo expansion of human mesenchymal stem cells in defined serum-free media. Stem cells international. 2012;2012:123030.

76. Cho KS, Park HY, Roh HJ, Bravo DT, Hwang PH, Nayak JV. Human ethmoid sinus mucosa: a promising novel tissue source of mesenchymal progenitor cells. Stem cell research & therapy. 2014;5(1):15.

77. Kim SU, Lee HJ, Kim YB. Neural stem cell-based treatment for neurodegenerative diseases. Neuropathology. 2013;33(5):491-504.

78. Gronthos S, Mankani M, Brahim J, Robey PG, Shi S. Postnatal human dental pulp stem cells (DPSCs) in vitro and in vivo. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2000;97(25):13625-30.

79. Daadi MM, Maag AL, Steinberg GK. Adherent self-renewable human embryonic stem cell-derived neural stem cell line: functional engraftment in experimental stroke model. PloS one. 2008;3(2):e1644.

80. Arthur A, Shi S, Zannettino AC, Fujii N, Gronthos S, Koblar SA. Implanted adult human dental pulp stem cells induce endogenous axon guidance. Stem cells (Dayton, Ohio). 2009;27(9):2229-37.

81. Xuan AG, Luo M, Ji WD, Long DH. Effects of engrafted neural stem cells in Alzheimer's disease rats. Neuroscience letters. 2009;450(2):167-71.

82. Lee HJ, Lee JK, Lee H, Carter JE, Chang JW, Oh W, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells improve neuropathology and cognitive impairment in an Alzheimer's disease mouse model through modulation of neuroinflammation. Neurobiology of aging. 2012;33(3):588-602.

83. Fang CZ, Yang YJ, Wang QH, Yao Y, Zhang XY, He XH. Intraventricular injection of human dental pulp stem cells improves hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rats. PloS one. 2013;8(6):e66748.

84. Tang H, Sha H, Sun H, Wu X, Xie L, Wang P, et al. Tracking induced pluripotent stem cells-derived neural stem cells in the central nervous system of rats and monkeys. Cellular reprogramming. 2013;15(5):435-42.

85. Yasuhara T, Matsukawa N, Hara K, Yu G, Xu L, Maki M, et al. Transplantation of human neural stem cells exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease. Journal of Neuroscience. 2006;26(48):12497-511.

86. Ramos-Moreno T, Lendínez JG, Pino-Barrio MJ, Del Arco A, Martínez-Serrano A. Clonal human fetal ventral mesencephalic dopaminergic neuron precursors for cell therapy research. PloS one. 2012;7(12):e52714.

87. Kim SU. Human neural stem cells genetically modified for brain repair in neurological disorders. Neuropathology. 2004;24(3):159-71.

88. Wang Q, Matsumoto Y, Shindo T, Miyake K, Shindo A, Kawanishi M, et al. Neural stem cells transplantation in cortex in a mouse model of Alzheimer's disease. The Journal of Medical Investigation. 2006;53(1, 2):61-9.

89. Wang Q, Matsumoto Y, Shindo T, Miyake K, Shindo A, Kawanishi M, et al. Neural stem cells transplantation in cortex in a mouse model of Alzheimer's disease. J Med Invest. 2006;53(1-2):61-9.

90. Mori K, Iwata J, Miyazaki M, Nakao Y, Maeda M. Functional recovery of neuronal activity in rat whisker-barrel cortex sensory pathway from freezing injury after transplantation of adult bone marrow stromal cells. J Cereb Blood Flow Metab. 2005;25(7):887-98.

91. Song M, Mohamad O, Gu X, Wei L, Yu SP. Restoration of intracortical and thalamocortical circuits after transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells into the ischemic brain of mice. Cell transplantation. 2013;22(11):2001-15.

92. Koralek K-A, Jensen KF, Killackey HP. Evidence for two complementary patterns of thalamic input to the rat somatosensory cortex. Brain research. 1988;463(2):346-51.

93. Shuler MG, Krupa DJ, Nicolelis MA. Bilateral integration of whisker information in the primary somatosensory cortex of rats. Journal of Neuroscience. 2001;21(14):5251-61.

94. Kooshki R, Abbasnejad M, Esmaeili-Mahani S, Raoof M. The effect of CA1 administration of orexin-A on hippocampal expression of COX-2 and BDNF in a rat model of orofacial pain. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 2018;76(9):603-8.

95. Winzer-Serhan UH. Long-term consequences of maternal smoking and developmental chronic nicotine exposure. Front Biosci. 2008;13(1):636-49.

96. Pribram KH, Mishkin M, Rosvold HE, Kaplan SJ. Effects on delayed-response performance of lesions of dorsolateral and ventromedial frontal cortex of baboons. Journal of comparative and physiological psychology. 1952;45(6):565-75.

97. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates 2007:44-168.

98. Alipanahzade H, Soleimani M, Mehdizadeh M, Katebi M. Effect of transforming growth factor alpha of dentyte jyrus neurons and pyramidal cells of CA1 subfiled of hippocampus following ischemia-reperfusion in Rats. Journal of Gorgan University of Medical Sciences. 2012;14(3):26-32.

99. Paxinos G, C W. The rat brain in stereotaxic coordinates2007. 44-168 p.

100. Morita T, Kang H, Wolfe J, Jadhav SP, Feldman DE. Psychometric curve and behavioral strategies for whisker-based texture discrimination in rats. PloS one. 2011;6(6):e20437.

101. Sabzalizadeh M, Afarinesh MR, Mafi F, Mosanejad E, Haghpanah T, Golshan F, et al. Alcohol and nicotine co-Administration during pregnancy and lactation periods alters sensory discrimination of adult NMRI mice offspring. Physiology & behavior. 2020;213:112731.

102. Shafiei F, Afarinesh M, Golshan F, Haghpanah T, Sabzalizadeh M, Zangiabadi I, et al. Comparison of Pre-pulse Inhibition, Tactile Discrimination Learning and Barrel Cortical Neural Response in Adult Male Rats following Chronic Exposure to Morphine, Methadone and Buprenorphine. Physiology & behavior. 2019;In press.

103. Afarinesh MR, Shafiei F, Sabzalizadeh M, Haghpanah T, Taheri M, Parsania S, et al. Effect of Mild and Chronic Neonatal Hypothyroidism on Sensory Information Processing in a Rodent Model: A Behavioral and Electrophysiological Study. Brain Research Bulletin. 2019.

104. Wu HP, Ioffe JC, Iverson MM, Boon JM, Dyck RH. Novel, whisker-dependent texture discrimination task for mice. Behavioural brain research. 2013;237:238-42.

105. Song M, Mohamad O, Gu X, Wei L, Yu SP. Restoration of intracortical and thalamocortical circuits after transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells into the ischemic brain of mice. Cell transplantation. 2013;22(11):2001-15.

106. Seyed Jafari SS, Ali Aghaei A, Asadi-Shekaari M, Nematollahi-Mahani SN, Sheibani V. Investigating the effects of adult neural stem cell transplantation by lumbar puncture in transient cerebral ischemia. Neuroscience letters. 2011;495(1):1-5.

107. Cui LL, Golubczyk D, Jolkkonen J. Top 3 Behavioral Tests in Cell Therapy Studies After Stroke: Difficult to Stop a Moving Train. Stroke. 2017;48(11):3165-7.

108. Hosseini SM, Farahmandnia M, Razi Z, Delavari S, Shakibajahromi B, Sarvestani FS, et al. Combination cell therapy with mesenchymal stem cells and neural stem cells for brain stroke in rats. International journal of stem cells. 2015;8(1):99.

109. Song M, Lee JH, Bae J, Bu Y, Kim EC. Human Dental Pulp Stem Cells Are More Effective Than Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells in Cerebral Ischemic Injury. Cell Transplant. 2017;26(6):1001-16.

110. Zhang X, Zhou Y, Li H, Wang R, Yang D, Li B, et al. Intravenous administration of DPSCs and BDNF improves neurological performance in rats with focal cerebral ischemia. International journal of molecular medicine. 2018;41(6):3185-94.

111. da Silva Meirelles L, Chagastelles PC, Nardi NB. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. Journal of cell science. 2006;119(11):2204-13.

112. Horwitz E, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, et al. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2005;7(5):393-5.

113. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy. 2006;8(4):315-7.

114. Leong WK, Henshall TL, Arthur A, Kremer KL, Lewis MD, Helps SC, et al. Human adult dental pulp stem cells enhance poststroke functional recovery through non-neural replacement mechanisms. Stem cells translational medicine. 2012;1(3):177-87.

115. Lee JA, Kim BI, Jo CH, Choi CW, Kim EK, Kim HS, et al. Mesenchymal stem-cell transplantation for hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rat model. Pediatric research. 2010;67(1):42-6.

116. Gong B, Dong Y, He C, Jiang W, Shan Y, Zhou BY, et al. Intravenous Transplants of Human Adipose-Derived Stem Cell Protect the Rat Brain From Ischemia-Induced Damage.

Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association. 2019;28(3):595-603.

117. Xu W, Zheng J, Gao L, Li T, Zhang J, Shao A. Neuroprotective Effects of Stem Cells in Ischemic Stroke. Stem cells international. 2017;2017:4653936.

118. Feldmeyer D, Brecht M, Helmchen F, Petersen CC, Poulet JF, Staiger JF, et al. Barrel cortex function. Progress in neurobiology. 2013;103:3-27.

119. Kheradpezhouh E, Adibi M, Arabzadeh E. Response dynamics of rat barrel cortex neurons to repeated sensory stimulation. Scientific reports. 2017;7(1):11445.

120. Pazos AJ, Orezzoli SL, McCabe PM, Dietrich WD, Green EJ. Recovery of vibrissae-dependent behavioral responses following barrelfield damage is not dependent upon the remaining somatosensory cortical tissue. Brain research. 1995;689(2):224-32.

121. Zarei M, Raevsky VV, Dawe GS, Stephenson JD. Changes in sensitivity of cholinoceptors and adrenoceptors during transhemispheric cortical reorganisation in rat SmI. Brain research. 2001;888(2):267-74.

122. Andrews RJ. Transhemispheric diaschisis. A review and comment. Stroke. 1991;22(7):943-9.

123. Chaudhary R, Rema V. Deficits in behavioral functions of intact barrel cortex following lesions of homotopic contralateral cortex. Frontiers in Systems Neuroscience. 2018;12:57.

124. Li L, Rema V, Ebner FF. Chronic suppression of activity in barrel field cortex downregulates sensory responses in contralateral barrel field cortex. Journal of neurophysiology. 2005;94(5):3342-56.

125. Al-Abdulla N, Martin LJ. Projection neurons and interneurons in the lateral geniculate nucleus undergo distinct forms of degeneration ranging from retrograde and transsynaptic apoptosis to transient atrophy after cortical ablation in rat. Neuroscience. 2002;115(1):7-14.

126. Jones TA, Kleim JA, Greenough WT. Synaptogenesis and dendritic growth in the cortex opposite unilateral sensorimotor cortex damage in adult rats: a quantitative electron microscopic examination. Brain research. 1996;733(1):142-8.

127. McAllister AK, Lo DC, Katz LC. Neurotrophins regulate dendritic growth in developing visual cortex. Neuron. 1995;15(4):791-803.

128. Kim ES, Ahn SY, Im GH, Sung DK, Park YR, Choi SH, et al. Human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cell transplantation attenuates severe brain injury by permanent middle cerebral artery occlusion in newborn rats. Pediatr Res. 2012;72(3):277-84.

129. Ebrahim N, Salem MY, Sabry D, Shamaa A. The possible therapeutic effect of mesenchymal stem cells on experimentally induced brain hypoxic-ischemic encephalopathy in neonatal rats. Benha Medical Journal. 2018;35(1):74.

130. Peruzzaro S, Andrews M, Al-Gharaibeh A, Pupiec O, Resk M, Story D, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells genetically engineered to overexpress interleukin-10 promotes alternative inflammatory response in rat model of traumatic brain injury. Journal of neuroinflammation. 2019;16(1):2.

131. Zhang X, Zhou Y, Li H, Wang R, Yang D, Li B, et al. Transplanted Dental Pulp Stem Cells Migrate to Injured Area and Express Neural Markers in a Rat Model of Cerebral Ischemia. Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology. 2018;45(1):258-66.

132. van Velthoven CT, Kavelaars A, van Bel F, Heijnen CJ. Mesenchymal stem cell treatment after neonatal hypoxic-ischemic brain injury improves behavioral outcome and induces neuronal and oligodendrocyte regeneration. Brain, behavior, and immunity. 2010;24(3):387-93.

133. Hidalgo San Jose L, Stephens P, Song B, Barrow D. Microfluidic encapsulation supports stem cell viability, proliferation, and neuronal differentiation. Tissue Engineering Part C: Methods. 2018;24(3):158-70.

134. Mead B, Logan A, Berry M, Leadbeater W, Scheven BA. Concise review: dental pulp stem cells: a novel cell therapy for retinal and central nervous system repair. Stem Cells. 2017;35(1):61-7.

135. Nosrat IV, Widenfalk J, Olson L, Nosrat CA. Dental pulp cells produce neurotrophic factors, interact with trigeminal neurons in vitro, and rescue motoneurons after spinal cord injury. Developmental biology. 2001;238(1):120-32.

136. Hu W, Feng Z, Xu J, Jiang Z, Feng M. Brain-derived neurotrophic factor modified human umbilical cord mesenchymal stem cells-derived cholinergic-like neurons improve spatial learning and memory ability in Alzheimer's disease rats. Brain research. 2019;1710:61-73.

137. Daadi MM, Hu S, Klausner J, Li Z, Sofilos M, Sun G, et al. Imaging neural stem cell graft-induced structural repair in stroke. Cell transplantation. 2013;22(5):881-92.

138. Chu K, Kim M, Jeong SW, Kim SU, Yoon BW. Human neural stem cells can migrate, differentiate, and integrate after intravenous transplantation in adult rats with transient forebrain ischemia. Neuroscience letters. 2003;343(2):129-33.

139. Xiao L, Saiki C, Ide R. Stem cell therapy for central nerve system injuries: glial cells hold the key. Neural regeneration research. 2014;9(13):1253.

140. Neirinckx V, Coste C, Rogister B, Wislet-Gendebien S. Concise review: adult mesenchymal stem cells, adult neural crest stem cells, and therapy of neurological pathologies: a state of play. Stem cells translational medicine. 2013;2(4):284-96.

141. Lee HJ, Lim IJ, Lee MC, Kim SU. Human neural stem cells genetically modified to overexpress brain-derived neurotrophic factor promote functional recovery and neuroprotection in a mouse stroke model. Journal of neuroscience research. 2010;88(15):3282-94.

142. Teixeira FG, Carvalho MM, Sousa N, Salgado AJ. Mesenchymal stem cells secretome: a new paradigm for central nervous system regeneration? Cellular and Molecular Life Sciences. 2013;70(20):3871-82.

143. Tang Y, Wang J, Lin X, Wang L, Shao B, Jin K, et al. Neural stem cell protects aged rat brain from ischemia-reperfusion injury through neurogenesis and angiogenesis. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2014;34(7):1138-47.

144. Chih B, Engelman H, Scheiffele P. Control of excitatory and inhibitory synapse formation by neuroligins. Science. 2005;307(5713):1324-8.

145. Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, Ferrer K, McIntosh K, Patil S, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. Experimental hematology. 2002;30(1):42-8.

146. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanesi M, Longoni PD, Matteucci P, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. Blood. 2002;99(10):3838-43.

147. Hasan A, Deeb G, Rahal R, Atwi K, Mondello S, Marei HE, et al. Mesenchymal stem cells in the treatment of traumatic brain injury. Frontiers in neurology. 2017;8:28.

Abstrac

Introduction: Stem cells can improve the functional defects of many diseases of the central nervous system, including brain damage. Rodents use their whiskers to get tactile information from their surroundings. The primary processing of tactile information is concentrated in the parietal sensory cortex of the rat. Here, we examined how transplantation of stem cells into the lesioned barrel cortex can help in recovery of sensory capacities.

Method: In this experimental study, 150 male Wistar rats (200-230 g) were used. We induced mechanical lesions in the right barrel cortex area of male rats. To evaluate their tactile abilities, sand papers with different roughness (P40, P100, P140) in lesion and control groups were used. Three days after lesioning, rats received one of three transplantation types: un-differentiated dental pulp stem cells (*Un-DPSCs*) or differentiated dental pulp stem cells (D-*DPSCs*), or vehicle (Cell medium). A fourth group of rats was *control* without any surgery. In stem cells therapy groups for 4 consecutive weeks, starting one week after transplantation, we evaluated the rats' preference to explore novel textures as a measure of sensory discrimination ability. Responses of left barrel cortical neurons ON response, OFF response and CTR to controlled deflections of right whiskers were recorded using extracellular single-unit recordings technique, also measured the expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF), neuronal nuclei protein (NeuN), neuroligin1, oligodendrocyte transcription factor (Olig 2), nestin and glial fibrillary acidic protein (GFAP) by immunohistochemistry and western blotting methodes.

Results: Novel texture discrimination test (NTD) parameters showed that rats in lesion groups were not able to differentiate between new and old sand paper compared to homologous control groups. Unilateral mechanical lesion decreased the rats' preferential exploration of novel textures

compared to the control group across the 4-week behavioral tests. Following stem cell therapy, the rats' performance significantly improved at week 2-4 compared to the vehicle group. In electrophysiological level, the barrel neural cortical spontaneous activity and the ON and OFF response magnitude of intact barrel cortex neurons in the lesion group decreased compared to the intact group but in transplanted stem cells group function improved compare to vehicle group. The ON response of Barrel D2 cells (PW and D1, C1, C2, C3, D3, E3, E2, E1 AW) and CTR also showed a significant increase in OFF responses in cell therapy groups compared to the solvent group. Compared to the control group, there was a significant decrease in the expression of Nestin, NeuN, Olig 2, BDNF, Neuroligin1 and a significant increase in the expression of GFAP in the vehicle group. The expression of the neural markers was significantly higher in DPSCs compared with the vehicle group whereas GFAP level was lower in DPSCs compared to vehicle.

Discussion: We found that tactile discrimination ability of rats significantly decreased in the lesion group compared to the intact rats and transplantation of dental pulp mesenchymal stem cells can improve the rats' recovery for sensory discrimination in the barrel cortex post lesion. Therefore, stem cell therapy can provide a regenerative drug for brain damage.

Keywords: Barrel cortex; Tactile discrimination; Lesion; Dental pulp stem cells; Rats.

KERMAN UNIVERSITY
OF MEDICAL SCIENCES

Facullty of Medicine

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of PhD

Title

The effect of mesenchymal stem cells transplantation on cognitive impairments following cortical damage in rats

By

Mansoureh Sabzalizadeh

Supervisors

1-Dr. Vahid sheibani | 2-Dr. Mohammad Reza Afarinesh

Advisors

1-Dr. Saeed Esmaeili-Mahani | 2-Dr. Alireza Farsinejad
| 3-Dr. Ehsan Arabzadeh

Thesis No : **(581)** Date: **(February, 2021)**