Cellbon

نشریه انجمن علمی سلول های بنیادی و پزشکی بازساختی دانشگاه شاهد
نسخه شماره ۱ - بهار ۱۴۰۰

درمان گلیوبلاستما
با سلول‌های کشنده طبیعی بدن (NKC)

چاپ سه بعدی زیستی
(بازسازی دستگاه های سه بعدی عصبی
با چاپ سه بعدی)

مصاحبه با
خانم دکتر ماندانا محی الدین
(ایمونولوژیست و محقق در زمینه ی سلول های بنیادی)

پزشکی فرد محور برای پارکینسون
(سلول های بنیادی پرتوان القایی و ژن درمانی)

معرفی شرکت های مطرح
(بیماری های مغز و اعصاب)

Magazine of Shahed University Student Society for Stem Cell Research

انجمن علمی سلول بنیادی و پزشکی بازساختی

دانشگاه شاهد

Cellbon

دانشگاه شاهد

سلول های بنیادی یک فرهنگ است و یادآور فرهنگ کاربردی علم محسوب میشود

(دکتر حسین بهاروند)

بسم الله الرحمن الرحیم

فصل نامه انجمن سلول های بنیادی و پزشکی بازساختی دانشگاه شاهد

صاحب امتیاز :
انجمن سلول های بنیادی و پزشکی بازساختی دانشگاه شاهد

مدیر مسئول :
حدیث مغفوری

سردبیر :
نیوشا جوادزاده

نویسندگان :
مرضیه بابویهی- فاطمه بیات - مرضیه پازوکی - زهرا پهلوانی
مهدی تهمتن - نیوشا جواد زاده - مهتاب داودی - زهرا دارونی
مهدیس دهقان - حسن دانشمندی - فاطمه رضایی بدر
فاطمه سلیمانی - مهدیه قلمزن - حدیث مغفوری - زهرا نقدی
طه نظری جلال - مهدی وکیلی - فاطمه وگندی

ویراستاران :
مرضیه پازوکی - زهرا پهلوانی - نیوشا جوادزده
فاطمه رضایی بدر- حدیث مغفوری

صفحه آرائی :
حدیث مغفوری

فهرست

- سخنی با شما ---------- ۵
- دیدگاه اول ---------- ۶
  - مقدمه ای بر بیماری های مغز و اعصاب
  - افتخارات مشاهیر و بزرگان از گذشته تا به امروز
- مقالات ---------- ۱۰
  - پزشکی فرد محور برای پارکینسون
  - درمان گلیوبلاستما با سلول های کشنده طبیعی بدن
  - چاپ سه بعدی زیستی و کاربردها
- مصاحبه ---------- ۵۶
  - گفتگو با خانم دکتر ماندانا محی الدین
- معرفی شرکت های مطرح ---------- ۶۳
- به روز ترین اخبار ---------- ۶۸
- معرفی وبسایت انجمن ---------- ۷۰

به نام خدا

با سلام

شکوفایی بهار طبیعت توام با آغاز قرن جدید، ما را بدین راه سوق داد تا اولین شماره نشریه ی انجمن را در بهار ۱۴۰۰ در دسترس شما عزیزان قرار دهیم. بی شک یکی از مهمترین دست آوردهای امروز دانشگاه شاهد تهران و همچنین جامعه بزرگ خبرگان زیست شناسی ، انتشار نشریه وزین **Cellbon** است که از حمایت یک هیات تحریریه علمی و آکادمیک برخوردار می باشد و از طرفی دیگر دنباله ی یک سابقه ی چندساله از انجمنی است که بصورت تخصصی فعالیت خود را ادامه می دهد. تداوم انتشار نشریه بدون مشارکت شما امکان پذیر نخواهد بود. استقبال شما با ارسال مقالات پرمایه باعث شکوفایی این نشریه درجمع اندیشمندان حوزه زیست شناسی و به ویژه حیطه ی سلول های بنیادی خواهد گردید. ضمن قدردانی و سپاسگزاری از محققین و نویسندگانی که حاصل تلاش و زحمات خود را به واسطه ی این نشریه در اختیار تشنگان علم قرار میدهند، امیدواریم از مطالب اولین نسخه نشریه **Cellbon** لذت ببرید.

نیوشا جوادزاده – حدیث مغفوری

بهار ۱۴۰۰

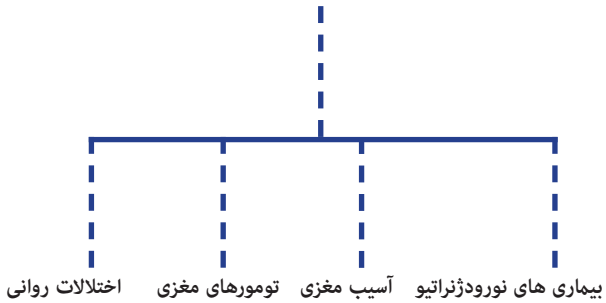
مرضیه بابویهی
marziehbabveihi@gmail.com

مقدمه ای بر بیماری های مغز و اعصاب

Neurological diseases

هنگامی که مغز آسیب دیده باشد، می تواند بر روی بسیاری از عملکردهای بدن، از جمله حافظه و حتی شخصیت فرد تأثیر بگذارد. اختلالات مغزی شامل هر گونه شرایط یا معلولیتی است که بر مغز ما تأثیر دارد. شایع‌ترین بیماری های مغز و اعصاب، دسته‌بندی وسیعی از اختلالات را شامل می‌شوند که در علائم و شدت ، بسیار متفاوت هستند. **آسیب‌های مغزی** اغلب به علت آسیب‌های ناگهانی ایجاد می‌شوند. تروما می‌تواند به بافت مغزی، نورون‌ها و اعصاب آسیب برساند. این آسیب بر توانایی مغز برای برقراری ارتباط با بقیه اعضای بدن تأثیر می‌گذارد. گاهی اوقات تومورها در مغز شکل می‌گیرند و می‌توانند بسیار خطرناک باشند. علت **تومورهای مغزی** تا حد زیادی ناشناخته است. آنها می‌توانند در هر سنی در افراد اتفاق بیفتند. علائم تومورهای مغزی بستگی به اندازه و محل تومور دارد. **بیماری های نورودژنراتیو** مثل بیماری پارکینسون، ام اس، هانتینگتون، آلزایمر و غیره میتوانند به تدریج منجر به تخریب نورون ها و اعصاب شوند. آلزایمر که یکی از شایع ترین بیماری های مغز و اعصاب وابسته به سن است، میتواند به آرامی حافظه و فرآیند های فکر کردن را مختل کند.

شایع‌ترین بیماری های مغز و اعصاب



علائم بیماری های نورودژنراتیو که باعث آسیب های دائمی به مغز و اعصاب میشوند، میتواند در طول زمان افزایش یابد و علائم جدیدی بروز پیدا کند. هیچ درمان قطعی برای این دسته از اختلالات وجود ندارد اما فرآیند درمان که اغلب شامل استفاده از داروهای کنترل کننده علائم است، میتواند برای کاهش علائم و بهبود کیفیت زندگی فرد کمک کننده باشد. **اختلالات روانی** و یا بیماری های روحی، گروه بزرگ و متنوعی هستند که بر الگوهای رفتار ما تأثیر می‌گذارند. علائم اختلالات روانی بر اساس شرایط متفاوت است. افراد مختلف می‌توانند از اختلالات روانی یکسان تجربیات متفاوتی داشته باشند.

افتخارات مشاهیر و بزرگان از گذشته تا به امروز

Famous and great men of science

جایزه نوبل معتبرترین جایزه و افتخاری است که در حوزه‌های علمی به یک دانشمند تعلق می‌گیرد. جایزه نوبل در سال ۱۸۹۵، به وصیت شیمی‌دان سوئدی، آلفرد نوبل که بیشتر او را به دلیل ابداع دینامیت می‌شناسند پایه‌گذاری شد. در سال ۱۹۰۱ میلادی، نخستین جوایز این بنیاد داده شد. طبق وصیت او ، جوایزی به‌طور سالانه در رشته‌های فیزیک، شیمی ، فیزیولوژی و پزشکی ، ادبیات، اقتصاد و صلح؛ به افرادی تعلق می‌گیرد که بیشترین خدمت را به مردم کرده باشند. در حیطه علوم اعصاب از سال ۱۹۰۶ تا سال ۲۰۱۴ جوایز مختلفی داده شد. نکته ای که در زندگی دانشمندان این دوره به چشم میخورد این است که هرچند مکان و زمان زندگی آنها با یکدیگر متفاوت است ؛ اما معانی و مفاهیم مشترکی وجود دارد. نخست اینکه آنها تک بعدی نبودند و در زمینه های مختلف خوش درخشیدند؛ به عنوان مثال Cajal علاوه بر این که متخصص علوم اعصاب و آسیب شناسی بود، نویسنده و سیاستمدار سرشناسی نیز بود. نمونه دیگر Alan Hodgkin و Bernard Katz هستند که در جنگ جهانی برای کشورشان خدمت کردند. Robert Barani نیز زمانی برنده نوبل شد که در اسارت به سر میبرد. مورد دوم این است که بیشتر آنها در چند رشته تحصیل کرده بودند؛ از این رو با وجود مشکلات متعدد، با علاقه زیاد و تلاشی بی وقفه در زمینه های تحقیقاتی متنوع فعالیت میکردند؛ به عنوان نمونه، Camillo Golgi همزمان نورولوژیست و پاتولوژیست بود و در مورد بیماری مالاریا پژوهش میکرد، او در سال ۱۹۰۶ به همراه Santiago Ramon Cajal موفق به دریافت جایزه نوبل به دلیل شناخت بنیادی سلول عصبی شد. Andrew Huxley فارغ التحصیل رشته فیزیک بود و با ثبت فعالیت الکتریکی اعصاب، فیزیک را به بالین آورد. Walter Rudolf Hess متخصص چشم بود؛ اما نقشه مغز را پایه ریزی کرد و تحقیقاتی را در مورد دیانسفال انجام داد. Otto Loewi در سال ۱۹۳۶ به دلیل کشف نقل و انتقالات شیمیایی اعصاب اتونوم و چاپ مقالاتی در زمینه انسولین، کوکائین، آدرنالین، قلب و کلیه جایزه نوبل دریافت کرد.

سانتیاگو رامون ئی کاخال

Santiago Ramón y Cajal

سانتیاگو رامون کاخال در اسپانیا متولد شد. پدرش یک پزشک و استاد آناتومی بود. در کودکی بخاطر کسب نتایج ضعیف مجبور شد مدرسه‌اش را بارها تغییر دهد. سانتیاگو با تلاش پدرش به رشته پزشکی علاقه مند شد و دکترای خود را از دانشگاه مادرید دریافت کرد. در خلال سال‌های ۱۸۷٤ الی ۱۸۷۵ او در ماموریت ارتش اسپانیا در کوبا حاضر بود و به مبارزه با بیماری‌های مالاریا و سل پرداخت. در همین دوران بود که وی تجربیات گرانبهایی در مقابله با بیماری‌های مسری کسب کرد. بعد از پایان ماموریت نظامی خود در کوبا به اسپانیا بازگشت. او در سال ۱۸۸۳ کرسی آناتومی تشریحی دانشکده پزشکی والنسیا را به دست آورد و در همان جا تحقیقاتش را در خصوص پاتولوژی التهاب‌های بیماری وبا آغاز کرد که در آن دوران تبدیل به یک بحران شده بود. او در ۱۸۸۷ به بارسلون رفت و به عنوان استاد در کرسی بافت شناسی در دانشکده پزشکی دانشگاه بارسلون مشغول شد. سانتیاگو در ۱۸۸۸ مکانیسم‌های ریخت شناسی و روندهای اتصالی یاخته های عصبی در ماده خاکستری مغز را کشف کرد. نظریه او در سال ۱۸۸۹ در کنگره انجمن آناتومی آلمان که در برلین ، مورد پذیرش قرار گرفت. بر اساس این نظریه، که بعدها با عنوان نظریه نورونی مشهور شد و یک انقلاب در علم عصب شناسی بوجود آورد، ساختار سیستم عصبی به عنوان مجموعه ای از واحدهای مستقل جدا از هم تعریف میشد.

وی با کشف انتهای فیبرهای صعودی نشان داد که تماس میان سلول‌های عصبی از هر سو امکان پذیر نیست و تنها در شرایط خاص اتصال سلول‌های عصبی جهت انتقال پیام امکان پذیر است. در سال ۱۸۹۲، کرسی بافت شناسی، آناتومی و پاتولوژی دانشگاه مرکزی مادرید را پذیرفت.

و با توجه به شهرتی که بخاطر تئوری خود بدست آورده بود توانست از دولت بخواهد که آزمایشگاه پژوهش‌های زیست شناسی با یک بودجه تحقیقاتی مناسب را تاسیس کند. او در سال ۱۹۰٦ موفق به دریافت جایزه نوبل شد. وی این جایزه را به خاطر تحقیقاتش بر روی دستگاه عصبی دریافت کرد.

ادوارد موزر

Edvard Moser

ادوارد موزر یک دانشمند در زمینه علوم اعصاب اهل نروژ است که موفق به کشف سلول شبکه ای در ناحیه هیپوکامپ شد. این سلولها در مغز بسیاری از گونه های حیوانات یافت می شوند و به آنها امکان یافتن موقعیت خود در فضا را میدهند . او به همراه همسرش و John O Keefe به دلیل کشف سلولهای سامانه موقعیت یابی در مغز انسان به طور مشترک برنده جایزه نوبل در سال ۲۰۱٤ شدند . موزر از پدر و مادر آلمانی متولد شد که در دهه ۱۹۵۰ به نروژ نقل مکان کرده بودند و در السوند بزرگ شد. وی مدرک تحصیلی خود را به عنوان یک روانشناس از گروه روانشناسی دانشگاه اسلو نروژ دریافت کرد و در سال ۱۹۹۵ دکترای فیزیولوژی مغز و اعصاب را در دانشکده پزشکی همین دانشگاه بدست آورد. در سال ۱۹۹٦ به عنوان دانشیار روانشناسی زیستی در گروه روانشناسی در دانشگاه نروژ (NTNU) منصوب شد. وی در سال ۱۹۹۸ به سمت استاد علوم اعصاب ارتقا یافت. در سال ۲۰۰۲ به گروه تحقیقاتی وی وضعیت «مرکز تعالی» به صورت جداگانه اعطا شد.

ادوارد موزر مجموعه ای از گروه ها و مراکز تحقیقاتی را رهبری کرده است که در مجموع به عنوان محیط تحقیقاتی موزر شناخته می شوند. وی یک عضو علمی خارجی موسسه نوروبیولوژی Max Planck است که طی چندین سال با آن همکاری کرده است.

پزشکی فرد محور برای پارکینسون

سلول های بنیادی پرتوان القایی و ژن درمانی

زهرا پهلوانی
Zahrapahlevani042@gmail.com

Personalized medicine for Parkinson

چکیده :

پارکینسون یک اختلال عصبی است که در اثرکاهش سلول های عصبی تولید کننده دوپامین به وجود می آید که موجب کاهش کنترل ماهیچه های صاف ولرزش های غیر قابل کنترل اندام می شود. دوپامین در دسته‌ی نوروترنسمیترها (Neurotransmitter) یا پیام‌رسان‌های عصبی قرار می‌گیرد. همه‌ی نورون‌های مغز نمی‌توانند نوروترنسمیتر دوپامین را تولید کنند. برآورد شده که فقط حدود ۱ درصد از نورون‌های مغز از توانایی تولید دوپامین برخوردار می باشند. با این حال، این پیام‌رسان عصبی نقش مهمی در کارکردهای مختلف مغز ایفا می‌کند. فعالیت‌ها و کارکردهای دوپامین هنوز به صورت کامل برای ما شناخته شده نیست.دانشمندان برای درمان پارکینسون از سلول های بنیادی استفاده می کنند که این سلول‌ها می‌توانند به عنوان منبع سلول‌های جدید مغزی تولیدکننده دوپامین عمل کنند. سلول‌های بنیادی سلول‌های اولیه ای هستند که توانایی تکامل به انواع مختلف سلول‌های بدن را دارند.

Abstract :

Parkinson is a neurological disorder that caused by a decrease in dopamine-producing nerve cells that reduce the control of smooth muscle and uncontrollable vibrations of organ. Dopamine belongs to the group of or neurotransmitters. Not all neurons in the brain can produce the dopamine neurotransmitter. It is estimated that only about %1 of brain neurons are capable of producing dopamine. However, these neurotransmitters play an important role in various brain functions. Dopamine activities and functions are not yet fully known to us. Scientists use stem cells to treat Parkinson , which can be used as a source of new brain dopamine producing cells. Stem cells are primary cells that have the ability to evolve into different types of cells in the body.

تاریخچه :

بیماری پارکینسون (PD) یک بیماری تخریب کننده عصبی است که با وجود اجسام لوئی (دانه‌های غیرعادی پروتئین‌ها که درون سلول‌های عصبی در بیماری‌های پارکینسون، زوال عقل با جسم لویی و تعدادی دیگر از بیماری‌ها، گسترش پیدا می‌کنند) در مغز میانی و از دست دادن فعالیت سلولهای عصبی دوپامینرژیک (Dopaminergic) ، به خصوص در جسم سیاه مشخص می شود. اولین بار به طور بالینی توسط James Parkinson در سال ۱۸۱۷ توصیف شد ؛ PD علائمی را نشان می دهد که شامل لرزش و سفتی عضلات ، آهسته شدن حرکات (برادی کینزی) و از دست دادن تعادل است. سالها قبل از آشکار شدن علائم عصبی-حرکتی ، PD در ابتدا در یک دوره طولانی مقدماتی شروع می شود. بیماران مبتلا به PD prodromal (پارکینسون درمراحل مقدماتی)علائم غیر حرکتی مانند یبوست و اختلال رفتاری خواب REM دارند. PD در حال حاضر هیچ درمانی ندارد و درمان ها فقط برای کاهش علائم هستند. PD فشار قابل توجهی بر دوش اقتصاد و جامعه جهانی می گذارد و انتظار می رود این وضعیت بدتر شود. از سال ۲۰۱۶ ، بیش از ۶ میلیون مورد PD تخمین زده شده است. پیش بینی می شود تا سال ۲۰۴۰ تعداد موارد PD ، به عنوان سریعترین اختلال عصبی در مرگ و میر ، شیوع و تعدیل معلولیت، به بیش از ۱۲ میلیون نفر برسد. سن ، بزرگترین عامل خطر ابتلا به PD است و رابطه جنسی عامل مهمی است که مردان به طور نامتناسبی تحت تأثیر آن قرار میگیرند. تعداد زیادی از مطالعات نشان داده است که عوامل محیطی شناخته شده و ناشناخته می توانند در خطر ابتلا به PD نقش داشته باشند. عوامل محیطی مانند قرار گرفتن در معرض سموم دفع آفات ، مصرف آب چاه و آسیب به سر و همچنین علائم غیر حرکتی از جمله یبوست و افسردگی از بین علائم دیگر، با افزایش خطر ابتلا به PD همراه بوده اند، در حالی که عوامل دیگری مانند مصرف تنباکو ، قهوه و الکل به طور بحث برانگیزی ارتباط احتمالی با PD را نشان داده اند. از نظر تاریخی ، PD یک اختلال پراکنده در نظر گرفته میشد که در آن عوامل محیطی و سن از عوامل اصلی خطر بودند. در واقع ، قبل از دهه ۱۹۹۰ ، تردید قابل توجهی در مورد وراثت پذیری PD وجود داشت. با این حال ، سابقه خانوادگی PD (تعریف نسبی درجه اول) تقریباً در ۱۵ درصد بیماران دیده می شود و ۵ تا ۱۰ درصد بیماران PD از الگوی وراثتی مندلی کلاسیک پیروی می کنند.

مقدمه :

بیماری پارکینسون دومین و شایع ترین اختلال عصبی است که ۲ تا ۳ درصد از جمعیت ۶۵ سال به بالا را تحت تاثیر قرارمیدهد. از ویژگی های نوروپاتولوژیک بیماری پارکینسون، از دست دادن نورون در جسم سیاه که باعث کمبود دوپامین جسم مخطط میشود و تجمع اجزای داخل سلولی حاوی alpha synuclein، است. شروع بیماری پارکینسون میتواند خانوادگی یا انفرادی، اولیه یا تاخیری ، با نشانه یا بی نشانه باشد. سلول درماني شاخه فعالي از بيوتكنولوژي پزشكي نوين بشمار مي رود. بيماريهاي زوال نوروني كه در آنها آسيب يا مرگ دسته بخصوصي از سلولهاي مغزي نقش اصلي بازي مي كند نمونه هاي بارزي از بيماري هاي كانديد براي درمان به شيوه جايگزيني سلولي مي باشند. نورونهاي دوپامينرژيک بيوسنتز دوپامين را بر عهده دارند كه يک نوروترنسميتر حياتي در سيستم عصب مركزي بشمار مي رود. بعلت نقش دوپامين در تعدادي از فعاليت هاي فيزيولوژيكي انسان و پستانداران ديگر، اختلال در نقل و انتقال دوپامين كه به دنبال مرگ يا آسيب نورونهاي دوپامينرژيک بوجود مي آيد منجر به شكل گيري برخي بيماريهاي شناخته شده مي شود كه پاركينسون برجسته ترين آنها مي باشد. درمانهاي متكي بر جايگزيني سلولهاي دوپامين ساز بعنوان روشهاي نويد بخش پيشنهاد شده اند. بدين جهت دانشمندان بر آن شده اند

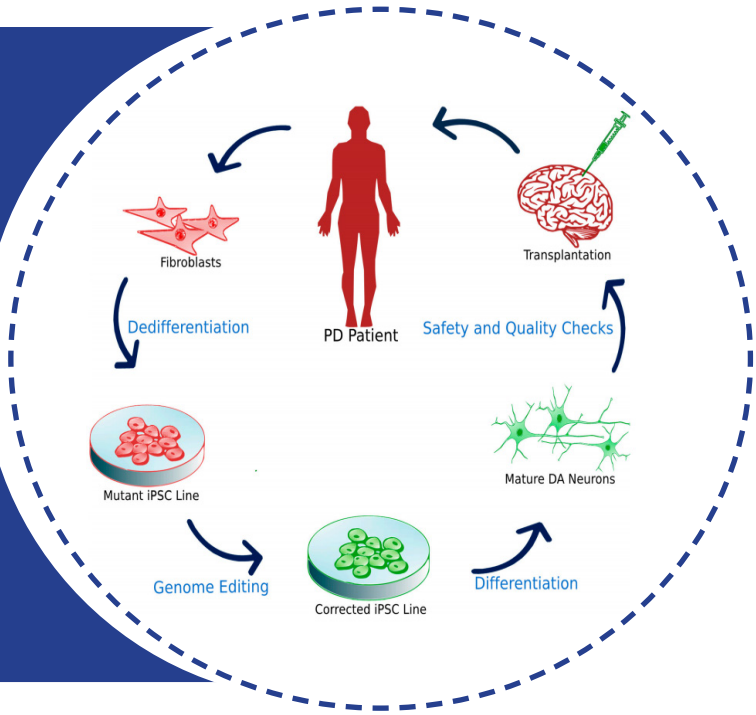
تا تکوین جنینی نورونهای دوپامین ساز و عملکرد آنها در زندگی طبیعی را بطور جامع بررسی نمایند. علیرغم پیشرفت چشمگیر ،هنوز کشف نشده است که چگونه انواع عوامل خطرساز ژنتیکی، مسیرهای بیولوژیکی و شبکه های مولکولی زمینه ساز پاتوبیولوژی بیماری را مختل می کند. عوامل خطر ژنتیکی که در حال حاضر شناسایی شدند تنها بخشی از خطر ژنتیکی احتمالی PD را نشان می دهد. شناسایی خطرات متنوع ژنتیکی باقیمانده ، به بررسی و مطالعه ژنتیکی گروه های مختلف اجدادی نیاز دارد .

مدلسازی پارکینسون (PD) با استفاده از سلولهای بنیادی پرتوان القایی (iPSC) :

حفظ مکانیسم های درونی از جمله رونویسی، یک گام اساسی در مدل سازی دقیق این بیماری پیچیده ژنتیکی است. پیشرفت های اخیر در زمینه بازبرنامه ریزی سلولی و اکنون پزشکی فرد محور امکان سلول درمانی بیمار را فراهم می کنند. iPSC ها را میتوان به طور انتخابی به نورون های دوپامینرژیکی که به طور طبیعی ممکن است تخریب شوند تمایز داد. در مدل های iPSC ،برخلاف سایر مدلهای مصنوعی ، مکانیسم های درون سلولی از جمله رونویسی ، حفظ می شوند که یک گام اساسی در مدل سازی دقیق این بیماری پیچیده ژنتیکی است. سلولهای iPS می توانند از نظر ژنتیکی اصلاح بشوند و متعاقباً به امید اینکه عملکرد دوباره برقرار شود ، به بیمار تزریق شود. در این روش درمانی، با تزریق سلولهای بنیادی به مغز بیمار مبتلا به نوع پیشرفته پارکینسون و با تمایز سلولهای بنیادی به سلولهای عصبی مغزی، آسیب بیماری درمان می‌شود. دراین روش، با تزریق میلیونها سلول بنیادی به مغز بیمار آسیب‌های ناشی ازبیماری پارکینسون درمان می‌شوند. توانایی تبدیل به سلولهای سایر قسمت‌های بدن از ویژگی‌های فوق العاده استثنایی سلولهای بنیادی است و کارشناسان ، موفق به ساخت سلولهای عصبی مغز با استفاده از تزریق سلولهای بنیادی شده اند . دانشمندان دانشگاه Kyoto درجریان این پژوهش، سلولهای بنیادی (iPS) را به مغز افراد تزریق کرده اند. محققان دانشگاه Kyoto به مدت دو سال ، این پروژه تحقیقاتی را دنبال کرده اند. درجریان آزمایش برروی داوطلبان انسانی، دانشمندان طی عمل جراحی ۳ ساعته حدود ۲.۴ میلیون سلول IPS را به سمت چپ مغز بیمار تزریق کرده اند. به گفته تیم پژوهشی درصورت ادامه داشتن موفقیت این شیوه درمانی در ۶ ماه آینده، آن‌ها ۲.۴ میلیون سلول IPS دیگر را به سمت راست مغز بیمار تزریق خواهند کرد. سلولهای iPS از اهداکنندگان سالم دریافت می‌شوند و به مغز دریافت کنندگان مبتلا به بیماری پارکینسون تزریق شده است. بیماری پارکینسون نوعی بیماری مزمن و دژنراتیو عصبی است که بر سیستم حرکتی بدن اثرمنفی می‌گذارد وسبب اختلال درحرکت اندام‌های بدن می‌شود.

درمان پارکینسون با استفاده از سلول های بنیادی پر توان القایی :

پژوهشگران دانشگاه UW-Madison در بررسی جدید خود نشان داده‌اند که یک درمان مبتنی بر سلولهای بنیادی می‌تواند به درمان موش‌های مبتلا به پارکینسون کمک کند. آنها دریافتند که نورون‌های مشتق شده از سلولهای بنیادی را می‌توان به خوبی در نواحی درستی از مغز به کار برد تا به نورون‌ها متصل شوند وعملکردهای حرکتی را بازیابی کنند. سلولهای عصبی به صورت



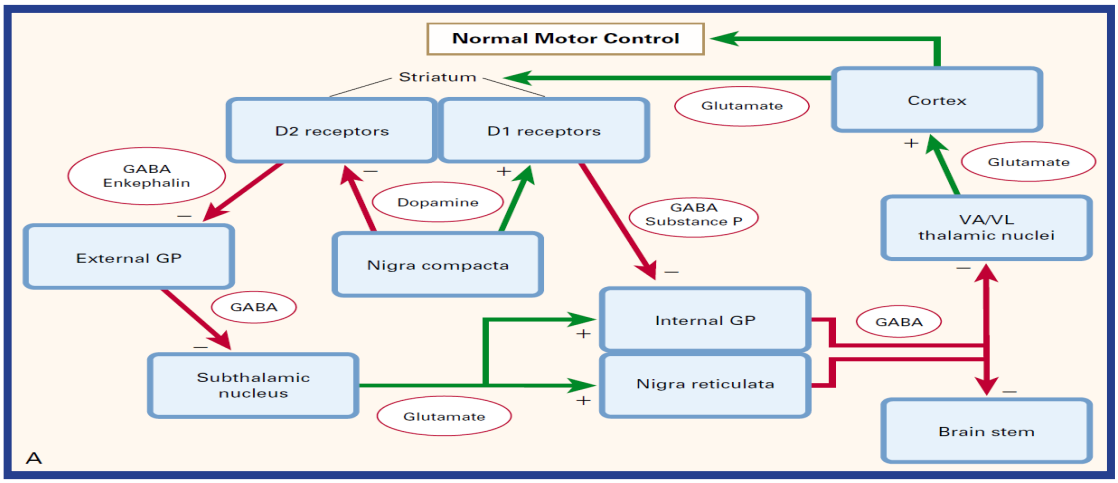
شکل ۱ = درمان بیمار مبتلا به پارکینسون (فیبروبلاست ها فراوان ترین سلول ها در بافت همبند می باشند)

پیچیده‌ای در مغز ما قرار گرفته‌اند؛ در نتیجه ما می‌توانیم رفتارهای پیچیده‌ای داشته باشیم. همه این رفتارها، به مدارهایی بستگی دارند که توسط نوع خاصی از سلول‌ها تنظیم شده‌اند. آسیب‌های عصبی معمولا نواحی خاصی از مغز یا سلول‌های خاصی را تحت تاثیر قرار می‌دهند و مدارها را از بین می‌برند. برای درمان این نوع بیماری‌ها، ما باید به بازیابی این مدارها بپردازیم. پژوهشگران برای ترمیم این مدارها در موش‌های مبتلا به پارکینسون، از سلول‌های بنیادی جنینی استفاده کرده و آنها را به نورون‌های تولیدکننده دوپامین که هنگام بروز پارکینسون از بین می‌روند ، تمایز دادند. آنها این نورون‌های جدید را به مغزمیانی (midbrain) موش‌ها پیوند زدند. مغزمیانی ، ناحیه‌ای از مغز است که بیشتر تحت تاثیر آسیب ناشی از پارکینسون قرار می‌گیرد. آزمایش‌های مشابهی که با سلول‌های تولیدکننده گلوتامات صورت گرفت، اهمیت هویت نورون را در ترمیم آسیب نشان داد. پژوهشگران برای تایید این که نورون‌های پیوند زده شده، مدارهای آسیب دیده از پارکینسون را ترمیم می‌کنند، کلیدهای ژنتیکی روشن و خاموش را در سلول‌های بنیادی قرار دادند. این کلیدها، سلول‌هایی را که در معرض دارو قرار می‌گیرند، فعال و غیرفعال می‌کنند. هنگامی که سلول‌های بنیادی خاموش می‌شوند، بهبود حرکتی موش‌ها از بین می‌رود و نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی، برای بازیابی مغز آسیب دیده در اثر پارکینسون، ضروری هستند. روش دیگراستفاده از سلول‌های بنیادی، یکی از روش‌های درمانی ممتاز در بیماری پارکینسون می‌باشد. در تحقیقات جدید از میدان‌های مغناطیسی با فرکانس پایین جهت ایجاد

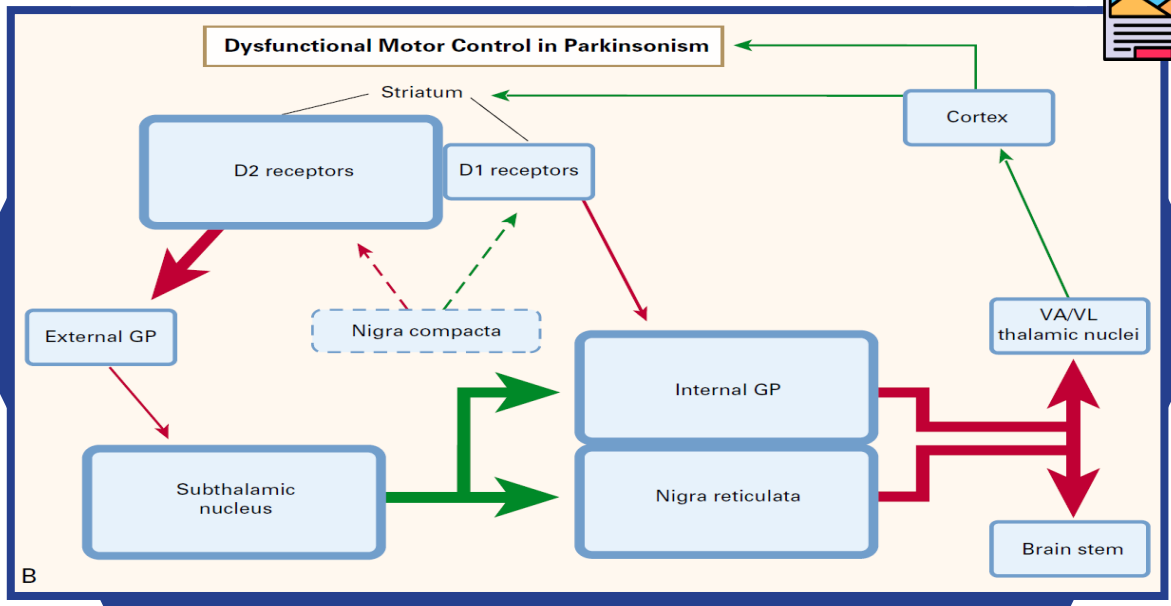
تکثیر و تمایز در سلول‌های بنیادی استفاده شده است. در تحقیقاتی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان که در دو میدان مغناطیسی قرار گرفته‌اند جهت درمان پارکینسون استفاده شده است.

تاثیر دوپامین بر بیماری پارکینسون :

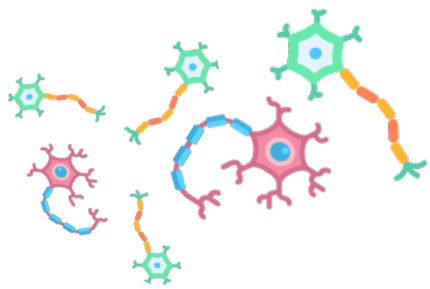
ایجاد مدل پارکینسون از طریق تجویز MPTP (۱-Methyl-٤-phenyl-۱۲۳٦-tetrahydropyridine) به نخستی سانان ، بینش مهمی در مورد استراتژی های درمانی جدید فراهم کرده است. تجویز MPTP باعث ایجاد یک سندرم پارکینسون معمولی در حیوانات می شود که با از دست دادن سلولهای دوپامینرژیک در جسم سیاه و ناهنجاری های چشمگیر در فعالیت خود به خودی و پاسخ های حسی-حرکتی سلول های عصبی در گره های قاعده ای(Basal ganglia)مشخص می شود. یک کشف اساسی این است که کمبود دوپامین با افزایش فعالیت بازدارنده گاما -آمینوبوتیریک اسید (GABA) در گره های قاعده ای ، بخش داخلی globus pallidus و pars reticulata (بخشی از جسم سیاه است که عمدتا به عنوان یک خروجی کار می کند و سیگنال ها را از گانگلیون های پایه به چندین ساختار دیگر مغز انتقال می دهد) مرتبط است. در جسم مخطط ، نورون های خروجی GABAergic که مستقیماً به قسمت داخلی globus pallidus وpars reticulata جسم سیاه برون ریزی میشوند ، حاوی غلظت بالای گیرنده های دوپامین D۱ هستند ، در حالی که گیرنده های D۲ بر نورون هایی که به قسمت خارجی globus pallidus برون ریزی میشوند، غالب هستند. دوپامین تأثیرات متفاوتی بر روی این گیرنده ها دارد بنابراین دوپامین در زیرمجموعه های نورون های خروجی جسم مخطط ، محرک بیان گیرنده های D۱ (منشا مسیر مستقیم استریاتوپالیدال) و بازدارنده گیرنده های D۲ (منشا مسیر غیر مستقیم استریاتوپالیدال)است.



شکل A-۲ = مدل عملکردی پیشنهادی گره های قاعده ای در افرادی که دارای کنترل حرکتی طبیعی هستند. شکل، تعادل فعالیت بین مسیرهای مستقیم و غیرمستقیم را نشان میدهد که در بخش داخلی globus pallidus و pars reticulata ،در حالت طبیعی ،با کمبود یا عدم دوپامین عمل می کنند.



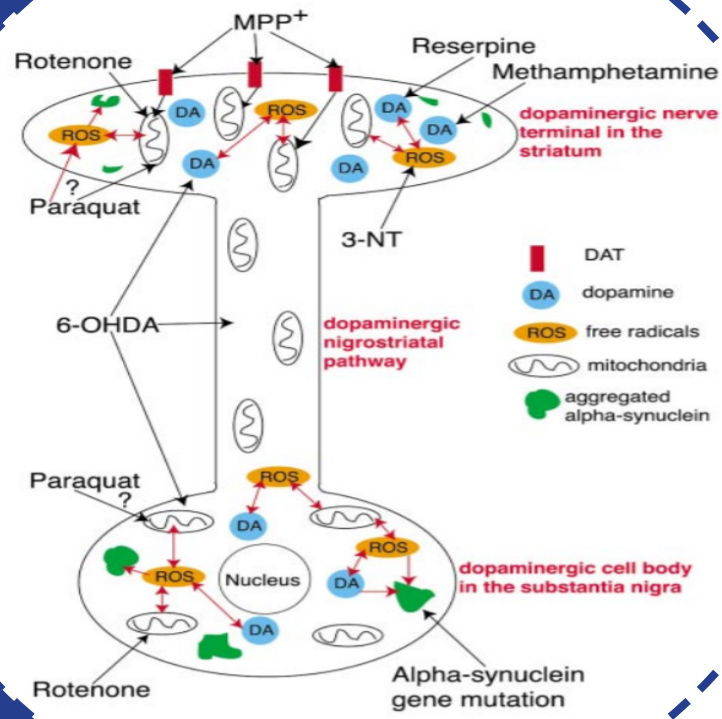
شکل B-۲ = بیماری پارکینسون با افزایش مهار بخش حرکتی تالاموس (و در نتیجه ، قشرهای پیش حرکتی) و نواحی حرکتی ساقه مغز همراه است که از فعالیت بیش از حد بخش داخلی **globus pallidus** و **pars reticulata** ناشی میشود. فعالیت این دو ناحیه به دلیل کاهش مهار مستقیم از جسم مخطط و به خصوص تحریک فراوان هسته زیر تالاموسی ، بیش از حد است. افزایش عملکرد دوپامینرژیک در سطح جسم مخطط ناشی از دارو درمانی (به عنوان مثال ، لوودوپا یا آگونیست های دوپامین) است که تا حدی این حالت را معکوس می کند. کمبود دوپامین (به عنوان مثال ، در سمیت **MPTP** و بیماری پارکینسون) باعث فعالیت بیش از حد مسیر غیرمستقیم میشود و در نتیجه منجر به هدایت بیش از حد گلوتاماترژیک به بخش داخلی **globus pallidus** و **pars reticulata** میشود و کاهش فعالیت مهارکننده **GABA** در مسیر مستقیم، باعث مهار بیشتر فعالیت بخش داخلی **globus pallidus**و **pars reticulata** میشود. از آنجا که این ساختارها از ناقل عصبی مهارکننده **GABA** استفاده می کنند ، افزایش بازده گره های قاعده ای به طور موثر باعث مهار بیش از حد خاموشی هسته های تالاموس و ساقه مغز میشود که جریان خود را دریافت کنند.



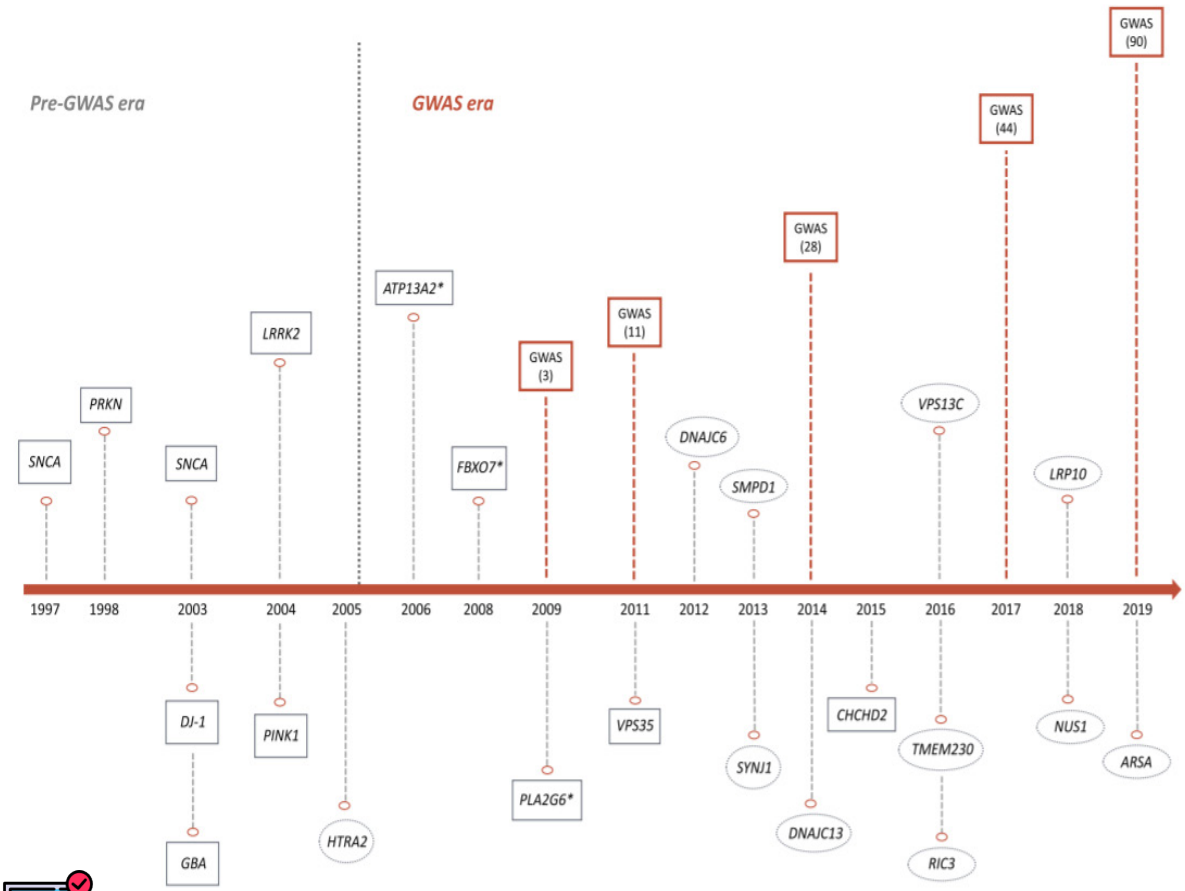
مهار بیش از حد تالاموس منجر به سرکوب سیستم حرکتی قشر مغز می شود و ممکن است منجر به Akinesia (فقدان توانایی حرکت) ، سفتی و لرزش شود ؛ در حالیکه مسیر های تسهیل کننده درد در مناطق حرکتی ساقه مغز ممکن است به ناهنجاری های راه رفتن و وضعیت بدن کمک کند. مطالعات با توموگرافی انتشار پوزیترون (PET : Positron Emission Tomography) نشان داده است که برگشت آکینزیا به وسیله ی داروهای دوپامینرژیک با افزایش فعالیت قشر مغزی پیش حرکتی و مکمل حرکتی همراه است. این مشاهدات نشان می دهد که دوپامین ممکن است باعث خروج بیش از حد بازدارنده از هسته های خروجی در گره های قاعده ای شود. در واقع ، میزان فعالیت بالای قطعه داخلی globus pallidus در هر دو نخستی سان مبتلا به بیماری پارکینسون و تیمار شده با MPTP ، آپومورفین آگونیست گیرنده دوپامین قوی D۱ و D۲ در دوزهایی که پارکینسون را معکوس می کنند ، کاهش می یابد. بیماری پارکینسون همراه با اختلالات حرکتی میباشد که از جمله آنها میتوان به سفتی عضلانی، لرزش در حال استراحت، آکینزیا یا مشکل در شروع حرکات، کاهش حرکات خودبه خودی و برادی کینزی یا همان آهسته بودن حرکات، ضعف در حفظ تعادل، کاهش حرکات وابسته یعنی حرکات ناخودآگاه طبیعی بدن مانند تغییر حالت چهره به هنگام صحبت کردن اشاره کرد. در اثر این بیماری ۵۰ تا ۷۰ درصد نورون های دوپامینرژیک ناحیه متراکم جسم سیاه تخریب میشوند. علاوه بر نورون های دوپامینرژیک سایر جمعیت های نورونی شامل بخش هایی از لوکوس سرلئوس (نورآدرنرژیک)، هسته های رافه(سروتونرژیک)، هسته های مینرت و هسته حرکتی پشتی واگ (کولینرژیک)، قشرسینگولیت ، قشر اینتورینال ،پیاز بویایی و گانگلیون های سمپاتیک و پاراسمپاتیک در روده متأثر میگردند.این بیماری ناشی از یک عدم تعادل بین تحریک و مهار در گره های قاعده ای در اثر مهار دوپامین ـ پوتامن (یکی از گره های قاعده ای مغز) میباشد. در نتیجه، خروجی مهاری از پوتامن به بخش خارجی globus pallidus افزایش یافته و منجر به کاهش خروجی مهاری از globus pallidus خارجی به هسته زیر تالاموسی میگردد که این امر به نوبه خود موجب افزایش خروجی تحریکی به قطعه داخلی globus pallidus از هسته زیر تالاموسی میگردد. افزایش تحریک globus pallidus داخلی باعث افزایش مهار تالاموس شده، در نتیجه خروجی تحریکی از تالاموس کاهش یافته و در اثر کاهش تحریک قشر، اختلالات حرکتی بروز میبابند.

آگونیست های دوپامین :

این داروها اثراتی شبیه به اثرات دوپامین در مغز دارند و موجب میشوند که سلول های عصبی به مقدار کافی به دوپامین موجود پاسخ دهند. این داروها برخلاف Carbidopa و Levodopa ایجاد لرزش نمیکنند. این داروها به خصوص در افراد بالای ۵۵ سال مورد استفاده قرار میگیرند. عوارض جانبی آگونیست های دوپامین شبیه به Carbidopa و Levodopa میباشد، اگرچه آنها کمترموجب حرکات غیر ارادی میشوند و بیشتر موجب هذیان، حملات ، اختلالات گوارشی، اِدم در پا و افزایش میل جنسی میشوند.



شکل ۳ = این تصویر مکانیسم های مولکولی که برای توسعه مدل های حیوانی PD در یک نورون دوپامینرژیکی استفاده میشود را نشان میدهد. Reserpine و Methamphetamine پایانه های نورونهای دوپامینرژیک را از دوپامین تخلیه میکنند و منجر به ناکارآمدی جسم مخطط میشوند. Oxidopamine (OHDA-٦) مکانیسم های مرتبط با استرس اکسیداتیو را درگیر میکند. MPP^+ (شکل فعال MPTP) از طریق تمایل آن به ناقل دوپامین به طور انتخابی بر نورون های دوپامینرژیک اثر میگذارد. سمیت MPP^+ نتیجه ی مهار کمپلکس I غشاء داخلی میتوکندری و القاء استرس اکسیداتیو است. مکانیسم اثر پاراکوات نیز از طریق درگیر کردن استرس اکسیداتیو است زیرا از نظر ساختاری شبیه به MPP^+ میباشد. Rotenone ، یک پروتئین مهارکنندهٔ کمپلکس I میتوکندری است و به علت چربی دوست بودن به راحتی از غشاء سلولی عبور کرده و ایجاد استرس اکسیداتیو میکند. جهش در ژن alpha synuclein که در گروه کوچکی از موارد PD خانوادگی مشاهده شده، نقش مهمی در تخریب نورونهای دوپامینرژیک و افزایش تجمعات پروتئینی بازی میکند.

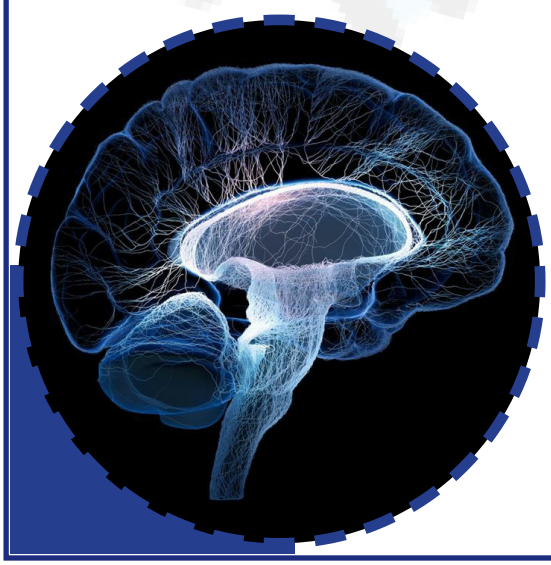


شکل ۴ = این تصویر ، ژنتیک بیماری پارکینسون را در طول زمان نشان میدهد. مربع های قرمز نشان دهنده مطالعات مرتبط با ژنوم و تعداد مکان های خطر کشف شده مشخص است. * نشانگر : ژن های مرتبط با سندرم های مرتبط با پارکینسون است. حلقه های خاکستری ، نشان دهنده ژن های بحث برانگیز یا نامعتبر مرتبط با بیماری پارکینسون معمولی هستند.

ژن عامل بروز بیماری پارکینسون :

بخش قابل توجهی از خطر بیماری پارکینسون (PD) توسط ژنتیک آن هدایت می شود. پیشرفت ها در درک پایه ژنتیکی PD ، قابل توجه بوده است. تاکنون ، تغییرات ژنتیکی نادر در ژنهای ، SNCA ، LRRK۲ ، VPS۳۵ ، PINK۱ ، PRKN ، DJ-۱ و GBA شناسایی شده که با PD معمولی خانوادگی مرتبط بوده و تنوع ژنتیکی مشترک در ۹۰ مکان ، با خطر ابتلا به PD ارتباط داشته است. از زمان کشف این بیماری در اثر جهش ژن SNCA در یک نژاد بزرگ ایتالیایی و سه خانواده یونانی غیرمرتبط در اواخر دهه ۹۰، چندین ژن با PD خانوادگی اتوزوم غالب و مغلوب مرتبط بوده اند. با این حال ، فقط ژنهایی

که در بالا ذکر شد، به طور متقاعد کننده ای با PD معمولی مرتبط گزارش شده اند. با وجود نفوذ بالای بیماری در موارد خانوادگی ، مکانهای شناخته شده یکنواخت، تنها بخش کوچکی از تجمع خانوادگی مشاهده شده PD را توضیح می دهند. این موضوع ، نشان می دهد که احتمالاً در هر دو حوزه ژنتیکی و غیر ژنتیکی ،موارد زیادی برای یافتن وجود دارد. جدا از ژن های گسترده بررسی شده در PD مندلی ، یافته های اخیر، TMEM۲۳۰ ، LRP۱۰ ، NUS۱ و ARSA را به عنوان کاندیداهای احتمالی ایجاد کننده بیماری معرفی کرده است. در سال ۲۰۱۶ ، محققان TMEM۲۳۰ را به عنوان ژن ایجاد کننده بیماری درخانواده ای کانادایی شناسایی کردند که قبلا مشخص شده بود جهش در DNAJC۱۳ باعث ایجاد بیماری می شود. سه نوع دیگر از TMEM۲۳۰ مرتبط با PD در ۷ خانواده چینی هم تشخیص داده شد. با این حال ، در بسیاری از مطالعات دیگر ، از جمله تعداد زیادی از بیماران PD ، نتوانسته اند این ارتباط را تکرار کنند. بنابراین ، در مورد تأثیر آن در سبب شناسی PD شک و تردید ایجاد می شود. تجزیه و تحلیل ارتباط ژنوم از یک خانواده بزرگ ایتالیایی با ۱۳ عضو مبتلا به PD- اتوزومی غالب و تحت تأثیر زوال عقل با جسم لوئی(DLB) منجر به شناسایی انواع هتروزیگوت در LRP۱۰ مرتبط با پارکینسون ، پارکینسون زوال عقل (PDD) ، و DLB شد. غربالگری بیشتر LRP۱۰ در یک گروه بین المللی ۶۶۰ تایی نشان داد که ۸ مورد LRP۱۰ نادر و بالقوه بیماری زا وجود دارد. بنابراین ، LRP۱۰ همراه با LRRK۲ ، SNCA و GBA از این ایده که PDD ، PD و DLB بخشی از پیوستگی بیماری جسم لوئی هستند، پشتیبانی می کنند. با این حال ، تکرار این ارتباط در جمعیت های مختلف همچنان متناقض است و مطالعات بیشتر برای تعیین درگیری LRP۱۰ در بیماری زایی PD مورد نیاز است. NUS۱ به عنوان یک ژن کاندیدای احتمالی برای PD در جمعیت چین معرفی شده است. مطالعات عملکردی نشان داد که از دست دادن NUS۱ توانایی صعود سطح دوپامین و تعداد سلولهای عصبی دوپامینرژیک را تحت تأثیر قرار میدهد. بنابراین ، حمایت از یک ارتباط بالقوه بین NUS۱ و پاتوژنز PD را خواهیم داشت. NUS۱ گیرنده Nogo-B را که گیرنده خاص غشایی نوع I برای تنظیم کننده های عصبی و قلبی عروقی Nogo-B است ، رمزگذاری می کند. جهش در NUS۱ قبلاً با اختلال مادرزادی گلیکوزیلاسیون و انسفالوپاتی صرع همراه بوده است. همچنین با تعامل و تثبیت پروتئین (NPC۲) در اختلال کلسترول داخل سلولی نقش دارد. اگرچه مطالعه اخیر از نقش جهش های NPC۱ / NPC۲ در پاتوژنز PD پشتیبانی نمی کند، ارتباط بین کلسترول و خطر PD در مطالعات متعدد پیشنهاد شده است. جهش های بیماری زا و محافظتی در ژن ARSA (آریل سولفاتازA) با PD ارتباط دارند. محققان جهش های ARSA را در خانواده ای با سابقه PD تجزیه و تحلیل کردند و دو جهش ناقص هتروزیگوت را شناسایی کردند. ARSA یک آنزیم هیدرولاز لیزوزومی را رمزگذاری می کند و کمبود کامل آن باعث لکودیستروفی متاکرومایک (MLD) که یک بیماری ذخیره لیزوزومی اتوزوم مغلوب است، می شود. بنابراین ، این داده ها پشتیبانی بیشتری از لیزوزوم در بیماری زایی PD فراهم می کند. جالب توجه است ، محققان دریافتند که ARSA به عنوان یک چاپرون مولکولی سیتوزولی تنظیم کننده تجمع و انتشار alpha synuclein عمل می کند.



فارماکوژنتیک :

مرکز تحقیقات ژنتیک بالینی و سیاست های مراقبت های بهداشتی ایالات متحده ، کاهش هزینه ی آزمایش ژنتیک و پزشکی را به طور خاص با ژنتیک بیمار مرتبط کرده است. درمان های شخصی مشخص شده از ژنتیک فرد ، که دارو درمانی نیز نامیده می شود ، آینده مراقبت های بهداشتی است و در حال حاضر نشانه ای برای استفاده و دوز دارو است. در حال حاضر ، آزمایشات بالینی وجود دارد که ژنهای مهم مرتبط با PD مانندGBA و LRRK۲ ، را در نظر می گیرند. یکی از مهمترین ژنهای خطرناک برای پارکینسون ، GBA است که اغلب به عنوان یک هدف درمانی دیده می شود. به طور کلی ، موارد حامل GBAعلائم بیماری را بدتر نشان می دهند. با وجود این یافته ها ، نقش و مکانیسم GBA و محصول آن Glucocerebrosidase نامشخص است (GCase). درجه های متفاوت بیماری و مدیریت عوارض جانبی جنبه مهمی از پزشکی فرد محور است. ژن هایی که بر پاسخ بیمار تأثیر می گذارند غالباً در مسیرهایی نقش دارند که با درمان موردنظر تعامل دارند. بسیاری از درمانهای فعلی PD چه با تهیه مولکولهای پیش ساز (Levodopa) به بدن ، مهارکننده های آنزیم متابولیک (Rasagiline) یا آگونیست های گیرنده دوپامین (Ropinirole) به واسطه تأمین دوپامین اضافی در مغز است. به همین ترتیب ، ژن های مرتبط با اثربخشی درمان در مسیرهای متقابل با دوپامین و متابولیسم پیش سازهای دوپامین نقش دارند. به عنوان مثال ، آنزیم های رمزگذار DDC و COMT که Levodopa را به دوپامین متابولیزه می کنند ، و تغییرات در هر دو با دوز و عوارض جانبی Levodopa همراه است. ژن ناقل دوپامین DAT با روان پریشی در معالجه Levodopa همراه بوده است و ژن های گیرنده دوپامین ، از جمله DRD۲ و DRD۳ ، با عوارض جانبی در مهارکننده های Levodopa و MAO-B همراه بوده اند. علاوه بر این ، شواهدی وجود دارد که نشان می دهد بیماران PD با توجه به ژن و نوع مورد نظر ، پاسخ متفاوتی به درمان تحریک عمقی مغز (Deep Brain Stimulation , DBS) دارند.

ژنومیک :

گسترش تحقیقات در مورد جمعیت های متنوع تر ، کار درستی است. با توجه به بحث درباره تأثیر بالقوه خطر ژنتیکی فردی در درمان ، بسیار مهم است که ما خطر ژنتیکی را در افراد با زمینه های مختلف ژنتیکی درک کنیم ، بنابراین می توانیم همه را به طور موثر درمان کنیم. یک مزیت واضح از گسترش این تلاش ، امکان شناسایی آلل های خطرناک خاص نادر و ژن هایی است که این آلل ها را تحت تأثیر قرار میدهند و اهداف درمانی جدیدی را فراهم میکنند. برای این امرباید داده های مرجع تولید کرده و ابزارهای ژنتیکی را که به طور خاص متناسب با جمعیت های کم مصرف طراحی شده اند ، توسعه دهیم. PD GWAS (مطالعات گسترده ژنومی)فعلی شامل مقدار زیادی داده از آرایه های ژنوتیپ طراحی شده در اطراف جمعیت اروپا است. خارج از بحث PD ، حداقل یک مطالعه در مورد جمعیت انجام شده است که یک SNP نادر تأثیر بر جمعیت دارد. به همین ترتیب ، ممکن است PD دارای «وراثت پذیری از دست رفته» باشد که از طریق مطالعه جمعیت ها قابل کشف است. فشار رو به رشد برای گنجاندن جمعیت های مختلف اجدادی در کارهای ژنتیکی وجود دارد. برنامه ها در حال حاضر ایجاد شبکه های آزمایشگاه های بین المللی در مناطقی با مطالعه ژنتیکی کم را آغاز کرده اند. ایالات متحده ، در حال ایجاد یک پایگاه داده متنوع ژنتیکی است که جمعیت ایالات متحده را شامل می شود. در زمینه ژنتیک PD ، مطالعات آزمایشی ژنومیک آغاز شده است.

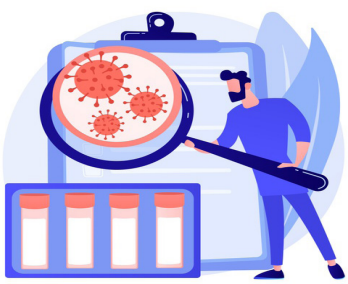
حذف عامل اصلي بيماري پاركينسون با ژن درماني :

محققان یک گام به توسعه درمان برای پاکسازی سلول‌های مغزی از یک پروتئین که یکی از عوامل جدی بیماری پارکینسون محسوب می‌شود، نزدیک شده‌اند. پژوهشگران موش‌هایی که توسط مهندسی ژنتیک به بیماری پارکینسون مبتلا شده بودند را مورد بررسی قرار دادند. پژوهشگران طی این مطالعه نشان دادند که با مهندسی ژنتیکی یک پادتن به نام نانوبادی (nanobody) و تزریق آن به مغز موش‌ها می‌توان سبب از بین رفتن توده‌های سمی پروتئین alpha synuclein شد.

alpha synuclein به طور طبیعی در مغز و دیگر نواحی بدن وجود دارد اما هنگام ایجاد اختلالات عصبی، خوشه‌های پروتئین مذکور به نواحی دیگری رفته و به طور غیرمعمول کنار هم جمع شده و یک ساختار نامنظم را تشکیل می‌دهند. محققان به دنبال توسعه روش‌هایی برای کاهش سطح alpha synuclein ، جلوگیری از انباشته شدن آن و از بین بردن سمیت ناشی از گسترش آن در اطراف سیستم عصبی هستند. در نخستین مرحله آزمایشی پژوهشگران نانوبادی‌هایی را که توسط مهندسی ژنتیک تغییر داده بودند را به سلول‌های مهاجم وارد کردند. سپس مشاهده کردند که نانوبادی‌ها در داخل سلول موفق به توقف و جلوگیری از گسترش alpha synuclein شده‌اند. در گام دوم نسخه‌های بی‌شماری از پروتئین alpha synuclein را ایجاد و سپس تاثیر آن بر مغز موش‌ها را آزمایش کردند. در مرحله بعد آنها دو نوع ژن درمانی را برای هر گروه از موش‌ها آزمایش کردند و از سالین (saline) نیز به منظور کنترل آنها استفاده کردند تا دریابند آیا نانوبادی‌ها می‌توانند ناهنجاری‌های درون سلولی را از بین ببرند یا نمیتوانند. این روش درمان ، VH14PEST، تاثیر فوق العاده‌ای در از بین بردن ناهنجاری‌های درون سلولی داشت. این درمان سطح دوپامین را افزایش داده و علایم حرکتی ناشی از بیماری را کاهش می‌داد.

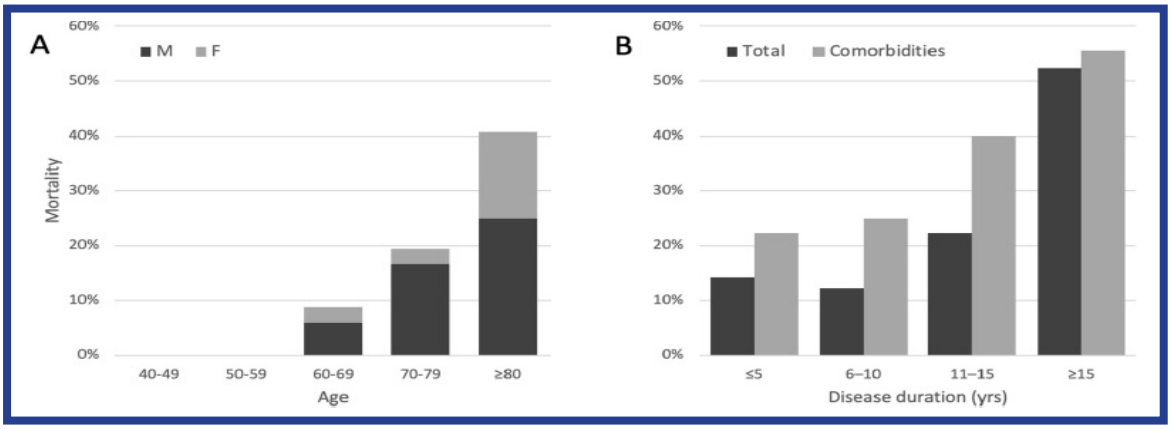
ارتباط COVID و بيماري پاركينسون :

در بررسی های انجام گرفته، تشخیص COVID۱۹ با استفاده از روش PCR در زمانی که علائم با COVID۱۹ سازگار بودند تأیید شده است . دوزهای levodopa و آگونیست دوپامین مورد بررسی قرار گرفتند. تاثیر انواع بیماری های شناخته شد بر نتیجه تست COVID۱۹ نیز جمع آوری شد. نتیجه تست COVID۱۹ در طبقه بندی خفیف (یعنی عدم نیاز به بستری در بیمارستان) ، نیاز به بستری در بیمارستان یا مرگ طبقه بندی شد. توزیع نرمال داده ها با استفاده از آزمون هایی تأیید شد. به دلیل توزیع غیر پارامتریک ، از آزمون Man-Whitney U برای مقایسه متغیرهای مداوم در یک تحلیل فرعی با در نظر گرفتن ثبات جغرافیایی بیماران استفاده شد.



	Mild (n = 57)	Admitted (n = 37)	Dead (n = 23)	P value
Age (years)	67.2 ± 10.5	73.3 ± 10.6	78.8 ± 6.6	0.092
Males	34 (59.6%)	24 (64.9%)	16 (69.6%)	0.838
PD duration (years)	8.3 ± 5.0	9.6 ± 6.0	11.7 ± 6.6	0.053
LEDD from DA (mg/day)	82.2 ± 93.6	34.9 ± 78.1	77.4 ± 197.9	0.146
LEDD from L-dopa (mg/day)	557.6 ± 444.4	567.4 ± 363.5	823.6 ± 619.6	0.054
Total LEDD (mg/day)	639.8 ± 459.9	602.3 ± 372.9	901.0 ± 686.6	0.053
DA	30 (52.6%)[a,b]	10 (27.0%)[a]	5 (21.7%)[b]	0.019
Amantadine	2 (3.5%)	1 (2.7%)	1 (4.3%)	0.878
iCOMT	10 (17.5%)	4 (10.8%)	5 (21.7%)	0.724
Entacapone	5 (8.7%)	2 (5.4%)	4 (17.4%)	0.543
DBS	4 (7.0%)	2 (5.4%)	1 (4.3%)	0.973
LCIG	2 (3.5%)	2 (5.4%)	3 (13.0%)	0.529
Active cancer	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0.748
Cardiac issues	3 (5.3%)[a]	10 (27.0%)[a]	5 (21.7%)	0.029
Dementia	3 (5.3%)	5 (13.5%)	6 (26.1%)	0.084
Diabetes	8 (14.0%)	5 (13.5%)	5 (21.7%)	0.850
Hypertension	20 (35.1%)	14 (37.8%)	14 (60.9%)	0.163
Immunodeficiency*	1 (1.7%)	1 (2.7%)	0 (0.0%)	0.864
Obesity	7 (12.3%)	0 (0.0%)	1 (4.3%)	0.164
Respiratory disorders	5 (8.8%)	4 (10.8%)	1 (4.3%)	0.908

جدول ۱ = این جدول ویژگی های دموگرافیک و بالینی ۱۱۷ بیمار **PD** با توجه به نتیجه **COVID۱۹** را نشان میدهد



شکل ۵ = **A** میزان مرگ و میر بر اساس گروه سنی و جنس در کل نمونه ۱۱۷ بیمار را نشان میدهد و **B** میزان مرگ و میر با توجه به مدت بیماری پارکینسون در کل نمونه و نمونه انتخاب شده از ۵۳ بیمار مبتلا به فشار خون بالا و یا زوال عقل (بیماری های همراه) را نشان میدهد.

میـزان مـرگ و میـر احتـمالاً توسـط ماهیـت جمـع آوری داده هـا تغییـر مـی یابـد. بیـماران PD تقریبـاً دو برابـر بیشـتر بـه دلیـل عـوارض بیـماری در بیمارسـتان بسـتری مـی شـوند. اطلاعـات کمـی در مـورد رابطـه PD و بیـماری هـای همـه گیـر در دسـترس اسـت. از ۶۳۱ بیـمار انگلیسـی کـه در طـی اولیـن مـوج همـه گیـری H۱N۱ بسـتری شـده انـد ، بیـماری هـای عصبـی بـا شـدت بیـماری یـا مـدت زمـان بسـتری در ارتبـاط نیسـتند. مطالعـات گذشـته بـر روی جمعـی از بیـماران بـا سـن بیشـتر یـا مسـاوی ۶۰ سـال مبتـلا بـه پارکینسـون ، مـرگ و میـر در بیمارسـتان را نسـبت بـه بیـماران بـدون پارکینسـون پاییـن تـر نشـان داد. بیـماران مبتـلا بـه PD پیشرفتـه بـا ظرفیـت ریـوی محـدود شـده بـه علـت آکینزیـا در معـرض خطـر بیشـتری بـرای جبـران آسـیب ریـه هسـتند. جالـب اینجاسـت کـه در مدلهـای مـوش آنسـفالیت کرونـا ویـروس ، ویـروس مـی توانـد از طریـق مسـیرهای بویایـی بـه مغـز و اعصـاب وارد شـود و مثبـت بـودن ویـروس کرونـا در انـواع اختـلالات عصبـی ، از جملـه PD گـزارش شـده اسـت. بنابرایـن ادعـا شـده اسـت کـه SARSCo-V۲ ممکـن اسـت تأثیـر مخـرب مسـتقیمی بـر مرکـز تنفسـی داشـته باشـد. بیـماری همـه گیـر COVID۱۹ سیسـتم هـای بهداشـتی را مجبـور کـرده اسـت کـه بـه سرعـت اولویـت هـای مراقبـت هـای پزشـکی و تحقیقـات را تغییـر دهنـد. در طـی مـاه هـای گذشـته فرضیـه تعـدادی از داروهـای ضـد PD ، بـرای نقـش درمانـی در COVID۱۹ مطـرح شـده اسـت. اخیـراً فرضیاتـی در ارتبـاط بـا اثـر محافظتـی دوپامیـن همـراه بـا یـک اثـر مخـرب مهـاری آنزیـم دوپادکربوکسـیلاز (DCC)، بـرای بیـان مشـترک ژن هـای DCC و ۲- ACE ، مطـرح شـده اسـت.

نقش پاتوژن ها در بیماری پارکینسون :

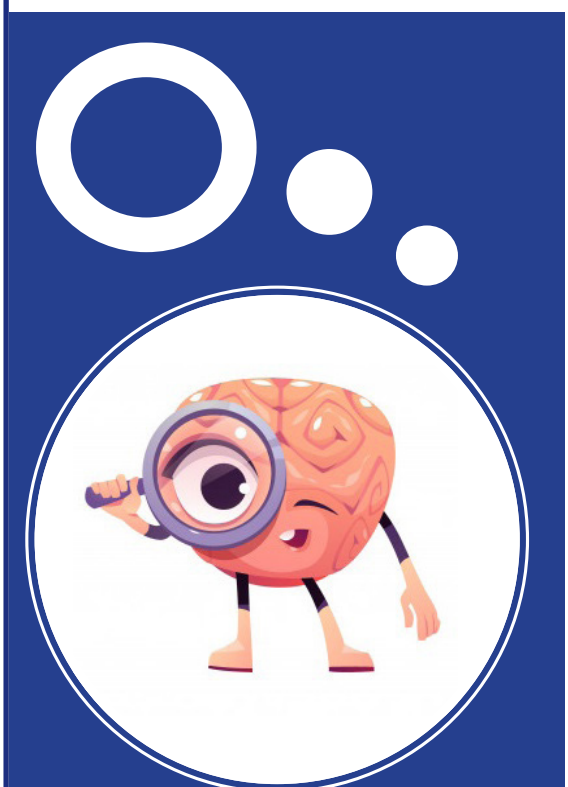
بیـماری پارکینسـون یکـی از بیـماری هـای رایـج اسـت و هنـوز پیشـگیری مناسـب و درمـان قطعـی در ایـن زمینـه یافـت نشـده اسـت. در سـال ۲۰۰۳ ، Heiko Braak ادعـا کـرد کـه پاتـوژن هـای مسـتقر در روده بـر روی بیـماری غیـر ارثـی پارکینسـون نقـش دارنـد و ایـن پاتـوژن هـا مـی تواننـد از طریـق موکـوز سـلول هـای روده بـر روی عملکـرد سیسـتم عصبـی تاثیـر بگذارنـد و مغـز را دچـار اختـلال کننـد. تـا کنـون هیـچ پاتـوژن بـه خصوصـی در ایـن بـاره ثبـت نشـده اسـت. یـک دانشـمند ایرانـی بـه نـام هایـده پیامـی ، پروفسـور عصـب شناسـی دانشـگاه Alabana در Birmingham بـرای اولیـن بـار بررسـی کـرده اسـت کـه مقـدار زیـادی از سـویه هـای مختلـف پاتـوژن هـای فرصـت طلـب در روده باعـث بیـماری پارکینسـون در فـرد مـی شـوند. چالـش اصلـی در ایـن بررسـی ایـن اسـت کـه آیـا ایـن پاتـوژن هـای فرصـت طلـب هـمان پاتـوژن هـای مسـتعد بیـماری پارکینسـون هسـتند یـا پاتـوژن هایـی هسـتند کـه مـی تواننـد بـه روده نفـوذ و رشـد کننـد ودر اثـر آسـیب سـلول هـای پوششـی روده باعـث ایـن بیـماری شـوند. شناسـایی ایـن نـوع میکروارگانیسـم هـا بـه فهمیـدن چگونگـی ایجـاد ایـن بیـماری کمـک مـی کنـد. پاتـوژن هـای فرصـت طلـب زمانـی کـه سیسـتم ایمنـی فـرد ضعیـف شـود یـا وارد محیـط اسـتریل بـدن شـوند ، ایجـاد عفونـت مـی کننـد و بـه بـدن صدمـه مـی زننـد. معمـولا ایـن باکـتری هـا بسـیار نـادر هسـتند و ایـن امـر کار شناسـایی ایـن نـوع سـویه هـا را بسـیار سـخت مـی کنـد. اسـتفاده از داده هـای بیوانفورماتیـک و آنالیـز داده یکـی از راه حـل هـای ایـن مشـکل اسـت. بـرای مطالعـه و شـناخت بهـتر اجتماعـات ایـن نـوع میکروارگانیسـم هـا مـی تـوان از مطالعـه توالـی هـای هـای DNA و ابـزار هـای کارآمـد رایانـه ای مثـل شـبکه ارتباطـی آنالیـز (Net working analysis) اسـتفاده کـرد. شـبکه ارتباطـی آنالیـز، یکـی از ابزارهـای جدیـد زیسـتی اسـت کـه نقشـه ی ارتباطـی میکروارگانیسـم هـا را بـا هـم، ماننـد یـک نقشـه هوایـی بـه مـا ارائـه مـی دهـد. بـا اسـتفاده از شـبکه ارتباطـی آنالیـز ، سـه دسـته از میکروارگانیسـم ها شناسـایی شـدند کـه ویژگـی هـای عملکـردی یکسـانی را دارنـد.در دسـته اول مقـدار زیـادی از پاتـوژن فرصـت طلبـی کـه بـه تازگـی کشـف شـده اسـت منجـر بـه بیـماری پارکینسـون

می شود. در دسته دوم این نوع میکروارگانیسم ها، باعث کاهش نوعی باکتری های پروبیوتیک تولید کننده زنجیره های کوچک اسید چرب می شوند و دسته سوم باعث افزایش باکتری هایی که در متابولیسم کربوهیدرات شرکت دارند می شوند. تغییر میکروبیوم های روده که منجر به بیماری پارکینسون می شود هیچ ارتباطی به سن ، جنسیت، BMI فرد، یبوست، ناراحتی معده، شرایط جغرافیایی و رژیم غذایی ندارد و تنها به ژنتیک افراد وابسته است که فرد چه نوع میکروبیومی را دریافت می کند. در این باره اطلاعات بسیاری هست که دانش بشری هنوز به آن دست نیافته است. با استفاده از نسل جدید توالی یابی متاژنوم می توان به راه حل هایی برای بررسی این نوع میکروارگانیسم ها که شامل باکتری ها ، آرکی باکتری ها، قارچ ها و ویروس ها هست رسید.

نتیجه گیری :

تعداد موارد خانوادگی و شروع زودرس بدون علت ژنتیکی شناخته شده همچنان زیاد است و همانطور که گفته شد ، اعتبار ژنهای جدید مرتبط با بیماری پارکینسون بسیار چالش برانگیز است. خانواده هایی با انواع ژنتیکی نادر به طورغیر معمول و در سطح جهان پراکنده هستند ، بنابراین تکثیر جهش ها یا جهش های جدا شده در همان ژن را دشوار می کنند. بعلاوه ، رویکردهای ژنتیکی مدرن مانند توالی یابی کل ژنوم را پیش رو داریم و همیشه به راحتی در دسترس نیستند. یک راه منطقی برای حل این چالش ، ایجاد یک منبع جهانی برای کشف جهش است که تجزیه و تحلیل خانواده های کمیاب ، اما بسیار با ارزش را شامل می شود. به علت توانایی بالای سلول های بنیادی در تبدیل شدن به سایر سلول ها به طور ویژه با توجه به شدت بیماری پارکینسون از آن ها برای درمان استفاده می کنند. نورون های دوپامینرژیک در این بیماری بسیار موثر هستند. برای درمان بهتر از داروهایی که اثرات شبیه به اثرات دوپامین در مغز دارند و موجب میشوند که سلول های عصبی به مقدار کافی به دوپامین موجود پاسخ دهند استفاده می شود. و طبق گفته های قبلی در اقدامات ژن درمانی محققان به دنبال توسعه روش‌هایی برای کاهش سطح alpha synuclein ، جلوگیری از انباشته شدن آن و از بین بردن سمیت ناشی از گسترش آن در اطراف سیستم عصبی هستند.

منابع :



درمان گلیوبلاستما
با سلول های کشنده طبیعی بدن(NKC)

نیوشا جوادزاده
Njavadzadeh99@gmail.com

Treatment of glioblastoma by natural killer cells

چکیده :

گلیوما شایع ترین تومور سیستم عصبی مرکزی (CNS) است که در مقیاس های متفاوت تقسیم بندی می شود و تهاجمی ترین نوع آن Glioblastoma می باشد. گلیوبلاستوما (GBM) یک تومور مغزی کشنده است که با ناهمگنی سلولی و مولکولی تعریف می شود. بیماری سیستم عصبی مرکزی مثل GBM و تخریب عصبی جزو کشنده ترین و پرهزینه ترین بیماری ها با بالاترین درجه رنج بیمار است. محافظت از بدن در برابر عوامل بیماری‌زا، وظیفه اصلی دستگاه ایمنی است. یکی از سازوکار های دستگاه ایمنی سلول های کشنده طبیعی (NKC) هستند. این سلول ها گیرنده هایی دارند که با فعال شدن موجب آغاز کشندگی NKC ها می شوند (مانند فعالیت گلیکوپروتئین های CD۱۳۳ و CD۱۵۵). محققان موسسه رویان طی تحقیقاتی از سلول‌های کشنده طبیعی القاشده برای درمان سرطان مغز در حیوان مدل آزمایشگاهی استفاده کردند. درمان با NKCs ، یکی از امید بخش‌ترین رویکردهای درمانی برای این بیماری است؛ اما عدم دسترسی به شمار کافی از سلول‌های کشنده طبیعی دارای عملکرد، محدودیت اصلی این روش درمانی به‌شمارمی‌رود.

Abstract :

Glioma is the most common central nervous system tumor that is divided into different scales and the most aggressive type of it is Glioblastoma (GBM). GBM is fatal brain tumor which define with cellular and molecular heterogeneity. Central nervous system disease, such as GBM and nerve damage, is one of the most deadly and costly diseases with the highest degree of patient suffering. The main task of the immune system is to protect the body against pathogens. Natural killer cells are one of the function of immune system. These cells have receptors when activated, trigger the killing of NKCs (like activity of CD133 and CD155 glycoprotein). Researchers at the Royan institute used induced natural killer cells to treat brain cancer in a labratoary model animal. Treatment with NKCs is one of the most promising therapeutic approaches for this disease; however, the main limitation of this therapeutic method is inaccessibility to sufficient number of functional natural killer cells.

● تاریخچه :

شـیوع سـالانه تومورهـاي اولیـه مغـزي در امریـکا ۷ تـا ۱۹ مـورد در هـر ۱۰۰۰۰۰ نفـر اسـت. تـا ۴ سـالگی شـیوع آن ۳/۱ در هـر ۱۰۰۰۰۰ نفـر بـوده کـه در سـنین ۱۵ تـا ۲٤ سـالگي کاهـش و بـه تدریـج افزایـش یافتـه و در ٦٥ تـا ۷۹ سـالگي بـه ۱۸ تـا ۱۹ مـورد در هـر ۱۰۰۰۰۰ نفـر میرسـد. تومـورهاي اولیـه سیسـتم عصبـي مرکـزي سـومین علـت مـرگ در سـنین ۱۵ تـا ۳۵ سـالگي و دومـین بیمـاري نئوپلاسـتیك (بـه تقسـیم سریـع سـلولهایی گفتـه مـی شـود کـه تومورهـای خـوش خیـم و بدخیـم را تشـکیل مـی دهنـد) در بچـه هـاي زیـر ۱۵ سـال محسـوب میشـوند. بیـش از ۹۰ ٪ تومورهـاي اولیـه مغـز در اشـخاص بـا سـن بیشـتر از ۲۰ سـال، از جنـس گلیومـا میباشـند. تومـورهاي اولیـه مغـز از نظر تشـخیص و درمـان یـکي از مشـکلات پزشـکان و محققـین میباشـند. گلیوماي بدخیم بطـور کلـي از تومـورهاي بـسیار مقاوم بـه اشـعه اسـت. علیـرغم درمـان تـوام رادیوتراپـي و شـیمي درمـاني بعـد از عمـل جراحـي، عمـر متوسـط بیمـاران بـا گلیومـاي بدخیـم معمـولاً کمتـر از ۱۲ مـاه اسـت و حقیقتـاً هیـچ بیمـار بـا گلـیوماي مولتـي فـورم تـا ۵ سـال بعـد از درمـان زنـده نمـي مانـد. پیـش بینـی آستروسـیتوماي آناپلاسـتیك بهـتر بـوده و عمـر متوسـط ایـن بیـماران ۳-۲ سـال اسـت. بـا توسـعه درمانهـاي تهاجمـي، تعـداد زیـادي از بـیماران بعـد از درمـان بـا علائـم و نشـانه هـاي نـاشي از عـود یـا باقیمانـده تومـور و یـا تغیـرات نـاشي از اشـعه مواجـه میشـوند.

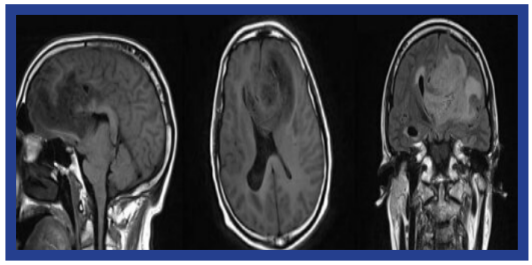
● مقدمه :

گلیومـا مـی توانـد مطابـق بـا سـلولهایی کـه موجـب رشـد آنهـا مـی شـود، طبقـه بنـدی شـود : ۱- الیگودندروسـیت هـا کـه باعـث رشـد الیگودندروگلیوم هسـتند. ۲- سـلولهای اپندیمال که منشـا ependymoma هسـتند. ۳- آسـتروسـیت هـا کـه آسـتروسـیتوما را ایجـاد مـی کننـد. آسـتروسـیتوما مطابـق بـا تعریـف سـازمان سـلامت جهانـی (WHO) براسـاس درجـه بدخیمـی از درجـه یـک تـا چهـار طبقـه بنـدی مـی شـوند. بـه تومورهـای درجـه ٤ گلیوبلاسـتوما گفتـه مـی شـود. GBM کشـنده تریـن و محتمـل ترین نـوع astrocytoma اسـت. GBM یـک تومـور مغـزی کشـنده اسـت کـه بـا ناهمگنی سـلولی و مولکولـی تعریـف مـی شـود. اولیـن روش پیشـنهادی طبقـه بنـدی GBM براسـاس رابطـه رونویسـی اسـت کـه ایـن روش بـه طبقـه بنـدی بیوانفورماتیکـی برپایـه رونویسـی ژن، جهـش و انـواع نسـخه هـای کپـی شـده کـه بـه مـدت یـک دهـه انجـام شـده اسـت، توسـعه پیـدا کـرده اسـت. براسـاس ژنـوم، رونویسـی و proteome profiling، گلیوبلاسـتما بـه سـه زیرگـروه مولکولـی مسـتعد(proneural) ، کلاسـیک(classic) و مزانشـیمی(mesenchymal) طبقـه بنـدی مـی شـود. هـر زیـر گـروه، نشـان دهنـده ی تغییـرات ژنتیکـی مهـم و بازتـاب مسـیرهای سـیگنالی تغییریافتـه اسـت کـه منجـر بـه تفـاوت در پاسـخ بـه درمـان مـی شـود و درنهایـت در پیـش بینـی بیـماری اثـر مـی گـذارد. CT scan و MRI توانایـي کافي بـراي افـتراق نکروز اشـعه از عـود تومـور را ندارنـد چـون ویژگیهـاي تصویـري ایـن دو ضایعـه شـبیه بـه هـم هسـتند . methoxyisobutylisonitrile بـراي تشـخیص بسـیاري از تومـورها از جملـه تومورهـاي مغزي بـکار رفته اسـت. افـزایش جـذب رادیـودارو ، متناسـب بـا محتـواي DNA سـلولي و کاهـش سرعـت تکثیر تومـور میباشد. جذب ۲۰۱TI و ^{99m}Tc-MIBI در طـول زمـان بعـد از تـزریق در گلیوبلاستوما بررسي شده است. طبق مطالعـات میـزان جـذب اولیـه ۲۰۱TI در گلیوبلاسـتوما نشـان دهنـده افزایـش فعالیـت متابولیـک در بدخیمـي درجـه بالاسـت . اسـکن ۲۰۱TI مغـز بـه روش SPETC ، در واقـع هـمان Single-photon emission computed tomography بـراي تعیـین محـل تومـورهاي مغـزي، تـشخیص تومورهـاي درجـه پائـین از درجه بالا و نشـان دادن باقیمانـده یـا عـود تومور، مفـید مـي باشـد و میتـوان پاسـخ بـه درمان را با این رادیـودارو بررسـي

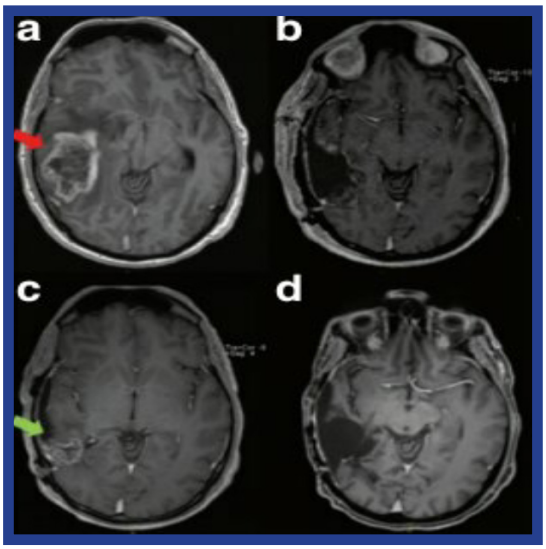
کرد. از اسکن PET با Fluorodeoxyglucose نیز برای تشخیص افتراقی نکروز اشعه از عود تومور استفاده شده است. اسکن SPECT مغز با ^{99m}MIBI-Tc میتواند در تشخیص تومورهای مغزی و پاسخ آنها با رادیوتراپی مفید باشد. علاوه بر آن اسکن مغز با ^{99m}MIBI-Tc جهت تعیین محل تومور مغزی برای بیوپسی، پیگیری درمان و افتراق عود تومور از نکروز اشعه بکار میرود ولی پرعروق بودن تومور مغزی باعث افزایش جذب ^{99m}MIBI-Tc در ضایعه نمی شود. بعلت خصوصیات فیزیکی مناسب از حساسیت بیشتری نسبت به ۲۰۱TI برخوردار است. اسکن SPECT مغز با ^{99m}MIBI-Tc قادر به نشان دادن عود تومور مغزی بوده و دقیق تر از ۲۰۱TI است. حساسیت و ویژگی این روش در حدود ۱۰۰ ٪ میباشد .

علائم عصبی (نورولوژیک) :

علائم عصبی-رفتاری میتواند به طور قابل ملاحظه ای بین افراد مبتلا به GBM متفاوت باشد، به علت آثار افزایش فشار داخل جمجمه، نئوپلاسم مغزی با علائم عمومی مثل سردرد، استفراغ و تشنج ظاهر می شود. تومورهای سریع رشد کرده مخصوصا در طول لوب جلویی و جسم پینه ای می تواند تغییرات شناختی و یا علائم نورولوژیک را ایجاد کند اما تا زمانیکه تومور بزرگ شود ممکن نیست محسوس باشد.



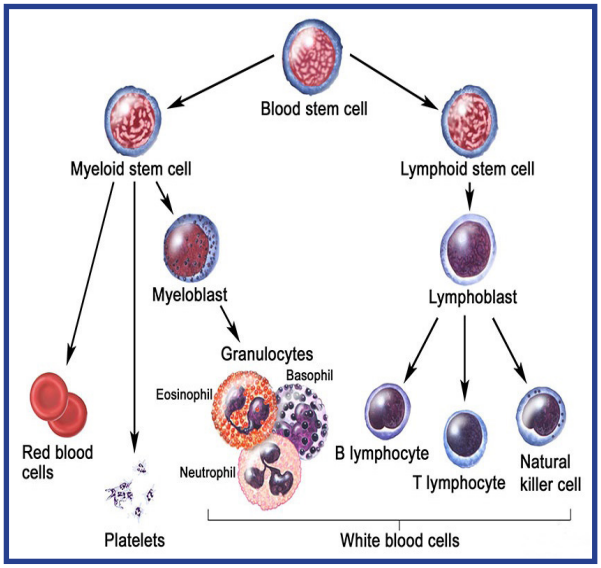
شکل ۱ = تصویر رزونانس مغناطیسی نشان دهنده ی یک توده بزرگ در سمت چپ لوب جلویی با نفوذ از طریق جسم پینه ای با برآمدگی های بطنی است.



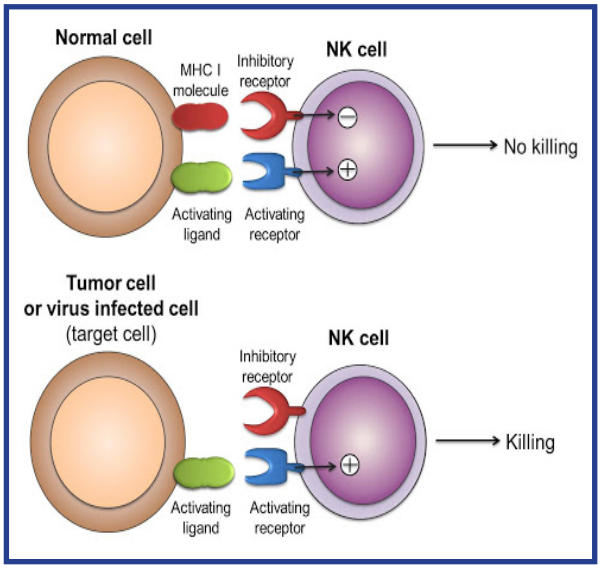
شکل ۲ = (a) یک افزایش ناهمگن توده شقیقه ای در سمت راست لوب جلویی نشان داده شده است (فلش قرمز) که تراشیده شد. هیستوپاتولوژی با GBM سازگار است. تصویر بلافاصله پس از عمل (b) برداشت تقریبا کامل تومور را نشان داده است، اما MRI بعد شیمی درمانی رادیوتراپی (c) درمورد پیشرفت بیماری به علت توسعه فاصله بدون نظم و قاعده در مجاورت حفره نگران کننده بود (فلش سبز)، بر این اساس او به جراحی های متعدد جهت رفع اشکال اقدام کرد، هیستوپاتولوژی فقط با نکروز سازگار است. پنج سال بعد از تشخیص MRI مربوط به او (d) عود بیماری را نشان نمی دهد.

سلول کشنده طبیعی و انواع گیرنده‌های آن :

در مهره‌داران، ایمنی اکتسابی به عملکرد تشخیصی لنفوسیت‌ها وابسته است. یاخته‌های بنیادی، سلول های لنفوئیدی نابالغ می‌سازند. این لنفوسیت‌ها پس از بلوغ، گیرنده‌های آنتی‌ژنی B و T در مغز استخوان را پیدا می کنند و در این صورت لنفوسیت‌های اختصاصی می شوند که دستگاه ایمنی را قادر می‌کنند تا آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی و به‌طور اختصاصی به آن‌ها پاسخ دهند. همان‌گونه که در شکل۳، مشاهده می‌شود، در مغز استخوان، نوع دیگری از لنفوسیت‌ها نیز تولید می‌شوند که سلول‌های کشنده طبیعی نام دارند. این سلولها، فاقد شاخص لنفوسیتی هستند و نسبت به آنتی‌ژن‌های بیگانه، عملکرد اختصاصی ندارند و به‌عنوان بخشی از دستگاه ایمنی ذاتی دسته‌بندی می‌شوند. سلول‌های کشنده طبیعی دارای اندازه بزرگ و پر دانه و میان سلول متراکم هستند. این سلول‌ها، فاقد توانایی بیگانه‌خواری‌اند و بدون تحریک آنتی‌ژنی می‌توانند بسیاری از سلولهای آلوده به ویروس و سرطانی را تخریب کنند. مطابق شکل۴، دسته‌ای از گیرنده‌های سطحی سلولهای کشنده طبیعی به‌عنوان گیرنده‌های فعال‌کننده، سبب آغاز فعالیت کُشندگی و دسته‌ای دیگر مانع از فعال شدن آن‌ها می‌شوند، به‌طوری که از نابودی سلول‌های طبیعی و سالم میزبان جلوگیری می‌کنند. NKCs، توسط ترکیباتی مثل اینترفرون‌های ترشح شده از سلول‌های آلوده به ویروس و سلول‌های دندریتی و نیز سیتوکین‌های ترشح شده از ماکروفاژها، تحریک می‌شوند و با تلفیق شناسایی تغییرات گلیکوپروتئین‌های سطح سلولها فعال می‌شوند . MHC نوعی گلیکوپروتئین سطح غشای سلولهای مهره‌داران است که دارای دو نوع اصلی۱ یا ۲ است .



شکل ۳ = چگونگی تشکیل سلولهای خونی

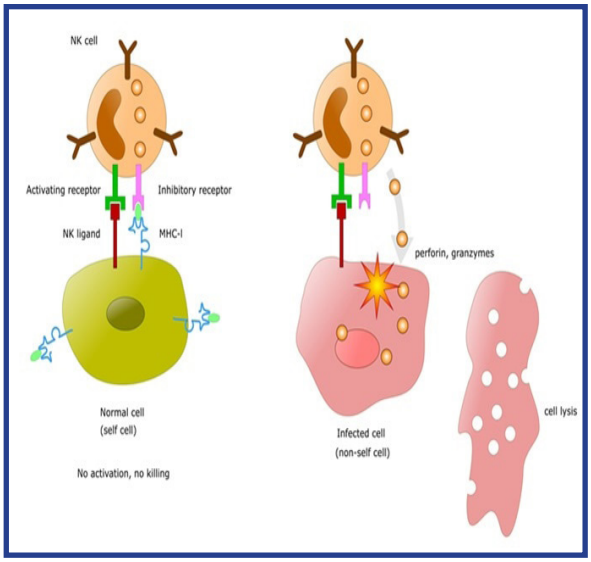


شکل ۴ = گیرنده سطحی سلولهای کشنده طبیعی

تلفیق تغییرات مولکول‌های MHC نوع ۱ با پیام دو نوع گیرنده سطحی NKC، فعالیت کُشندگی این سلول را کنترل می‌کند. با اینکه همه سلولها، توان ترشح اینترفرون‌ها را دارند، اما سلولهای دندریتی خاصی به‌عنوان سلولهای مولد اینترفرون برای این امر اختصاص یافته‌اند. انواع اینترفرون با اثر بر ایمنی ذاتی و تحریک NKC، می‌توانند سبب القای حالت مقاومت به تکثیر ذره ویروسی در سلول شوند. پس از آلوده شدن به ذره ویروسی، اینترفرون‌های آلفا و بتا ترشح می‌شوند و ضمن جلوگیری از گسترش ویروس، باعث افزایش بیان MHC-۱ روی سلولهای غیرآلوده می‌شوند. این امر سبب افزایش مقاومت در سلولهای غیرآلوده نسبت به NKC می‌شود. در واقع، هنگامی‌که سلولهای بدن به ویروس یا تومور مبتلا می‌شوند، میزان بیان ژن‌های انسانی در سطح سلول، کاهش یا تغییر می‌یابد و این امر می‌تواند به‌عنوان نشانه‌ای از تغییر سلامت سلول، NKC را متوجه آن کند، به طوری که علیه سلول سرطانی یا آلوده به ویروس، وارد واکنش شوند. NKC، همچنین برای ایمونوگلوبولین‌ها، گیرنده دارد که بر اثر اتصال آنتی‌بادی به این گیرنده‌ها فعال می‌شود و با رهاسازی محتویات ریزکیسه‌های حاوی ترکیبات کشنده، سبب مرگ سلول می‌شوند و نقش اصلی خود را، یعنی جلوگیری از گسترش عوامل عفونی، تا زمانی که ایمنی اختصاصی فعال شود، ایفا می‌کند.

سلول کشنده طبیعی و مرگ برنامه‌ریزی‌شده :

با شروع فعالیت کشندگی، NKC به سلول هدف متصل می‌شود و محتویات ریزکیسه‌های خود که شامل پرفورین و آنزیم‌هایی به نام گرانزیم۱۱ است را بر سطح غشای سلول آزاد می‌کند. پرفورین آزاد شده،



شکل ۵ = اثر پرفورین و گرانزیم در مرگ سلول

منافذی را در غشای سلول ایجاد و سبب تسهیل ورود گرانزیم به میان سلول می‌شود. سرین پروتئازهایی وجود دارند که مجموعه‌ای از سیگنال‌ها را درونِ سلول هدف ایجاد می کنند که باعث آغاز گرانزیم می‌شود و باعث القای مرگ برنامه‌ریزی‌شده در آن می‌شوند.

گلیکوپروتئین CD۱۳۳ :

CD۱۳۳ گلیکوپروتئین سطح سلولی است که در ابتدا آن را به عنوان مارکرسلول های بنیادی خونساز CD۱۳۳ می شناختند . در سرطان خون و همینطور تعدادی از تومور ها گزارش شده است که CD۱۳۳ به عنوان مارکری برای سلول های شروع کننده سرطان درنظرگرفته میشود . همچنین این گلیکوپروتئین در جریان های سلول های تومور در شرایطی مثل سرعت پایین تکثیر، ظرفیت تجدید پذیری بالا ، تمایز به سلولهای تومور در حال تکثیر فعال ، مقاومت در برابر شیمی درمانی و مواردی دیگر نیز به عنوان یک مارکر شناخته شده است و وجود آن به پیشرفت تومور ایجاد شده کمک میکند.

تئوری سلول های بنیادی سرطان نشان می دهد که بیشتر اوقات سرطان ها سلسله مراتبی سازمان یافته هستند که فقط جمعیت اندکی از این سلول های سرطانی به عنوان سلول های بنیادی سرطانی که ویژگی تمایز و بازتولید سلول ها را دارند حفاظت میشوند. اولین شواهد مربوط به سلول های بنیادی سرطان در سال ۱۹۹۷ هنگام مطالعه یکی از سرطان های خون (لوسمی حاد مغز استخوان) گزارش شد. در میان این مارکرها امروزه CD۱۳۳را به عنوان قوی ترین مارکر سطحی سلول های بنیادی سرطان به حساب میاوریم. مارکر سطح سلولي CD۱۳۳ (که به آن prominin-۱ نیز مي گویند) گلیکوپروتئیني پنج غشایی با وزن مولکولی ۱۲۰ کیلو دالتون است که در برجستگي هاي غشايي متمرکز شده است. اگرچه عملکرد سلولی مارکر CD۱۳۳ مشخص نیست اما واضح است که در سرطان هاي مختلفي به عنوان يك مارکر کاندید شده براي سلول های بنیادی سرطان شناسايي ميشود. دو مطالعه در سال ۲۰۰۷ نشان داد که CD۱۳۳ به عنوان يك مارکر کاندید براي ، سلول هاي بنيادي سرطان بود. در يكي از اين تحقيقات سلول هاي شروع کننده توموري که مارکر CD۱۳۳ را داشتند علاوه بر حفاظت از خودشان به تمایز و پایدار کردن تومور نیز میپرداختند. در مطالعه دوم تایید شد که سلول هايي که مارکر CD۱۳۳ را دارند (نه سلول هاي CD۱۳۳ منفي) در هنگام تزریق به موش هاي داراي نقص ايمني ، تومور را ايجاد ميکنند. اين نتايج نشان ميدهد که سلول هاي CD۱۳۳ مثبت (سلول هايي که داراي اين مارکر سطح سلولي هستند) ظرفيت يا پتانسيل بيشتری نسبت به سلول های CD۱۳۳ منفی برای ایجاد تومور دارند.

گلیکوپروتئین CD۱۵۵ :

نشان داده شده است که CD۱۵۵ انسانی (نه در موش) در ایجاد اتصالات بین سلول های اپیتلیال و اندوتلیال و محکم کردن اتصالات میان آن ها و در کنترل میزان تحرک و تکثیر سلولی نیز نقش دارد . در بسیاری از تومور ها دیده شده که سلول های تومور برای بیان بیش از حد CD۱۵۵ از خود عملکرد CD۱۵۵ استفاده میکنند تا از مکانیسم های محدود شده رشد رهایی یابند. به هر حال بیان بیش از حد CD۱۵۵ باعث ایجاد سلول های سرطانی میگردد . اخیرا در مطالعه ای روی موش ها نقش CD۱۵۵ در تکثیر سلولی تایید شد به طوری که مشاهده شد موش هایی که فاقد CD۱۵۵ هستند کمتر در معرض توسعه کولیت و سرطان های مرتبط با آن هستند. همچنین این مطالعه عملکرد های ناشناخته ی جدیدی از این گیرنده های چسبنده در ایمنی شناسی آشکار کرد چرا که نشان داده شد در موش های فاقد CD۱۵۵ نقصی در اسمبل کردن یک ایزوتایپ ایمنی در هنگام پاسخ سیستم ایمنی هومورال به آنتی ژن شناسایی شده وجود دارد. این تحقیق به خوبی تایید میکند که در حیواناتی که فاقد CD۱۵۵ هستند تعداد سلولهای T کمکی فولیکولی (T follicular helper cell) به طور قابل توجهی در آن ها کاهش میابد . علاوه بر نکاتی که ذکر شد وجود CD۱۵۵ برای حفظ CD۸+ بالغ لازم است اما برای حفظ سلول های CD٤+ موجود در تیموس وجود CD۱۵۵ ضروری نیست .

آنتي بادی های علیه تومور مغزی :

آنتی بادی ها به طور وسیعی در شکل های مختلف به عنوان یک ابزار تشخیصی مورد استفاده قرار می‌گیرند. آنتی بادی ها به دو دسته پلی کلونال و مونوکلونال تقسیم می‌شوند. آنتی بادی های مونوکلونال از مجموعه ای از آنتی بادی ها با ویژگی ها و خصوصیات متفاوت که علیه اپیتوپ های مختلف یک آنتی ژن هستند ، ساخته شده‌اند. به علت ناهمگونی آنتی بادی های پلی کلونال استفاده از آنها در روش های immunoassay محدودیت دارد. به همین علت آنتی بادی های منوکلونال در روش های تشخیص آزمایشگاهی موادی مانند مورفین مورد توجه هستند. در سال ۱۹۷۵ اصول پایه ای تکنیک هیبریدوما به وسیله Kohler و Millstein توصیف گردید. روش هیبریدوما هنوز هم به عنوان یک روش اصلی در تولید آنتی بادی منوکلونال مورد استفاده قرار می گیرد. سه ویژگی اساسی آنتی بادی های منوکلونال شامل یکنواختی ، اختصاصی بودن و توانایی تولید بینهایت آنها را از آنتی بادی های پلی کلونال متمایز نموده است. قطعه متغير آنتي بادي تک زنجيره اي (SCFV) که قطعه کوچکي از آنتي بادي مونوکلونال است که مي تواند بصورت اختصاصي به آنتي ژن هدف خود متصل شود. با وجود اينکه ميزان اختصاصيت و تمايل اين آنتي بادي به آنتي ژن مشابه آنتي بادي کامل است، اما اندازه آن کاهش يافته است. کاهش اندازه SCFV به نفوذ بهتر آن در بافت ها و دستيابي به آنتي ژن مورد نظر کمک مي کند. همچنين با کاهش اندازه SCFV، دستکاري آن نيز تسهيل شده و اتصال آنتي بادي به انواع ترکيبات دارويي و نانوذرات تشخيصي امکانپذير مي گردد. بنابراين استفاده از SCFV در پژوهش هاي صورت گرفته با موفقيت همراه بوده است.

استفاده از آنتی بادی IDH۱ در تشخیص سرطان مغز :

آنتی بادی IDH۱ یکی از آنتی بادی های جدید، پر کاربرد، مفید و کمک کننده در تشخیص سرطانهای مغز با تکنیک ایمونوهیستوشیمی (immunohistochemistry) می باشد. استفاده از این آنتی بادی با این تکنیک در حال جایگزین شدن با روشهای مولکولی و PCR می باشد. کلون H۰۹ آنتی بادی IDH۱R۱۳۲H بر روی بافت های فرمالین بسیار تاثیرگذار است. به همین سبب شبکه ملی جامع سرطان و کمیته های تحقیقاتی برای رسیدن به نتیجه مطلوب در آزمایش موتاسیون IDH۱ در گلیوما توصیه به انجام آزمایش ایمونوهیستوشیمی با آنتی بادی IDH۱ کرده اند.

جنبه های کاربردی ایمونوهیستوشیمی IDH۱R۱۳۲H :

۱- زمان سریع تر

۲- هزینه های پایین تر

۳- توانایی تشخیص چندین سلول مثبت که با حساس ترین آزمایش های PCR هم امکان پذیر نیست.

نتایج تشخیصی بدست آمده از موتاسیون IDH۱ نشان می دهد که روش ایمونوهیستوشیمی IDH۱ باید به عنوان یک روش غربالگری اولیه در تمام گلیوم ها از جمله بیوپسی هایی که مشکوک به گلیوما هستند انجام شود و فقط هنگامی که نتیجه رنگ آمیزی منفی بود (آستروسیتوم پایین و یا آناپلاستیک، الیگودندرولیوما، الیگوستروسیتوم یا گلوبوبلاستوم با مولکول الیگودندرگلالی) باید توالی مستقیم برای موتاسیون های IDH۱ و IDH۲ انجام شود. به طور تقریبی گلیوم حدود ۳۰٪ تومورهای مغزی را شامل می شود. دو نوع رایج گلیوم شامل آستریسیتما و الیگودندروگلیوما است. موتاسیون IDH-R۱۳۲H تقریبا در ۷۰٪ تومورهای آستروسیتما و الیگودندروگلیوما رخ می دهد. همچنین این

آنتی بادی در شناسایی سلول های سرطانی در بافت اطراف تومور و در ناحیه نفوذی آستروسیتوم های پراکنده کمک می کند. نتیجه چندین مطالعه مستقل نشان داده که موتاسیون های IDH۱R۱۳۲H در گلیوم های خفیف و آناپلاستیک و گلیوبلاستوما ثانویه با بقا بیمار همبستگی دارند.

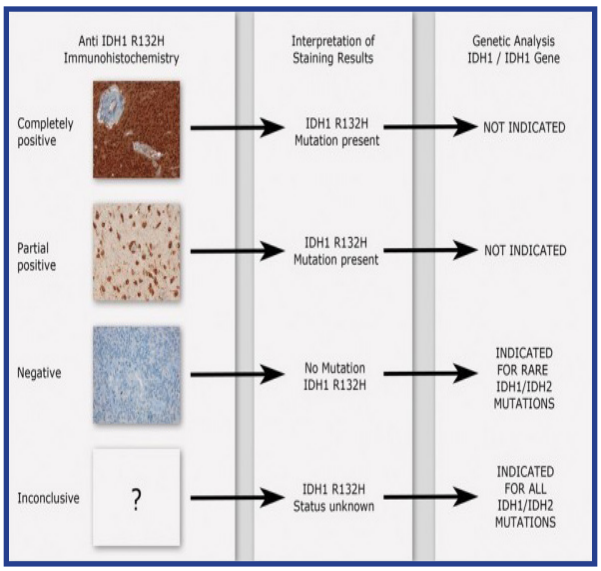
موتاسیون های IDH۱ در گلیوبلاستما و گلیوما با درجه پایین :

در سال ۲۰۰۸ تجزیه و تحلیل ژنوم گلیوبلاستما در انسان منجر به کشف موتاسیون های فعال در IDH۱ (ایزوسیترات دهیدروژن) شد. موتاسیون های موثر بر آرژنین باقی مانده و محافظت شده با کلون ۱۳۲ با تعداد ۱۲٪ با درجه IV که در گلیوبلاستما ثانویه رخ داده است و با افزایش قابل توجه بقای عمر بیمار همراه است یافت شد. پس از کشف موتاسیونهای IDH۱، در مطالعات ثانویه گلیوبلاستوما، که به منظور بررسی موتاسیون ها در گلیوم های درجه پایین انجام شد؛ تقریبا ۸۰٪ از همه گلیوم های نفوذی و منتشر شده درجه I و درجهII (آستروسیتوم-الیگودندرولیوما و الیگواستروکتومی) و گلیوبلاستوم ثانویه، موتاسیون ها را در IDH۱ و IDH۲ به مقدار کم نشان می دهد. در مقایسه با گلیوم های پخش شده ، موتاسیون های IDH در انواع مختلف تومورهای درجه I وII و تومورهای سیستم عصبی مرکزی مثل آستروسیتوم پیلوسیتیک مخچه کودکان، تومورهای مغزی بزرگسالان، گانگلیوگلیوما، اپندیموما و پلیومورنیک بسیار نادر است. موتاسیون های IDH۱ -IDH۲ به عنوان مارکر تاثیرگذار پروگنوستیک مستقل از سایر عوامل پروگنوستیک که با افزایش بقای بیمار ارتباط دارد شناخته شده است. در مقایسه با گلیوبلاستوما ثانویه، موتاسیون های IDH۱ یا IDH۲ تنها در اقلیت گلیوبلاستوم اولیه یافت می شود (۱۰-۵٪). موتاسیونهای IDH در کودکان بیمار به ندرت شناسایی می شوند (تقریبا ۱۶٪) فرکانس و توزیع بالای موتاسیون R۱۳۲-IDH۱ بین تومورهای اختصاصی مغز باعث تفاوت خاص و حساسی می شود :

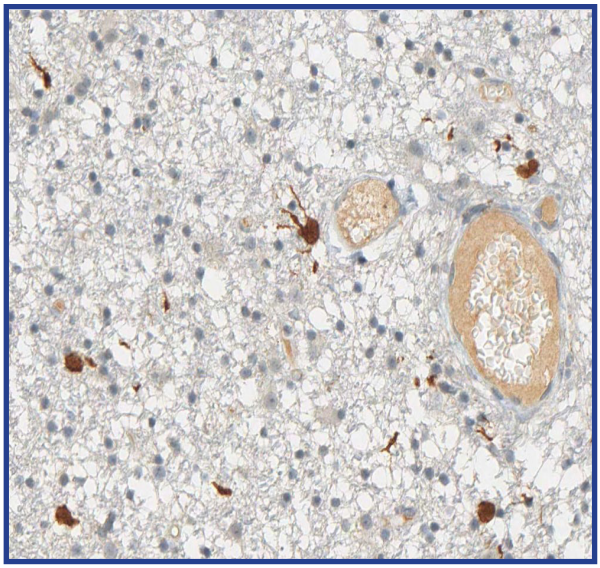
۱.آستروسیتما آنا پلاستیک از گلیوبلاستما اولیه

۲.آستروسیتما پخش شده درجه II و درجه III از آستروسیتاپیلوسیتیک یا اپندیمونا

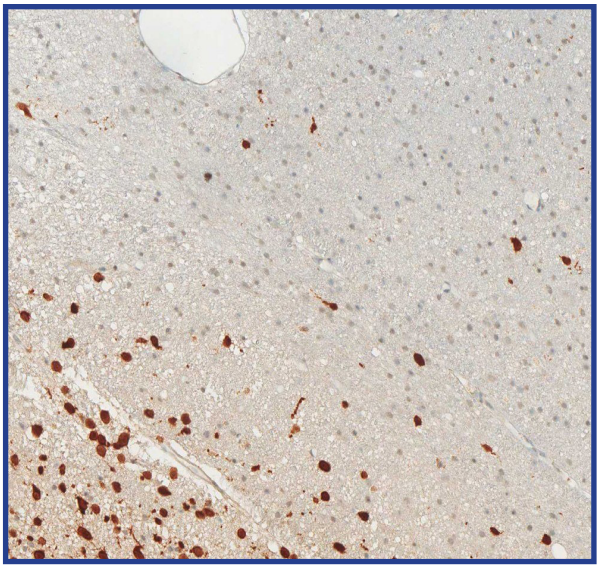
۳.تفاوت تومورهای نفوذ کننده با موتاسیون های IDH۱ با گلیوسیس واکنشی قابل توجه است.



شکل ۶ = مراحل تصویب شده برای آزمایش جهش IDH در گلیوم ها



شکل ۷ = شناسایی سلول های توموری با آنتی بادی IDH۱R۱۳۲H کلون H۰۹



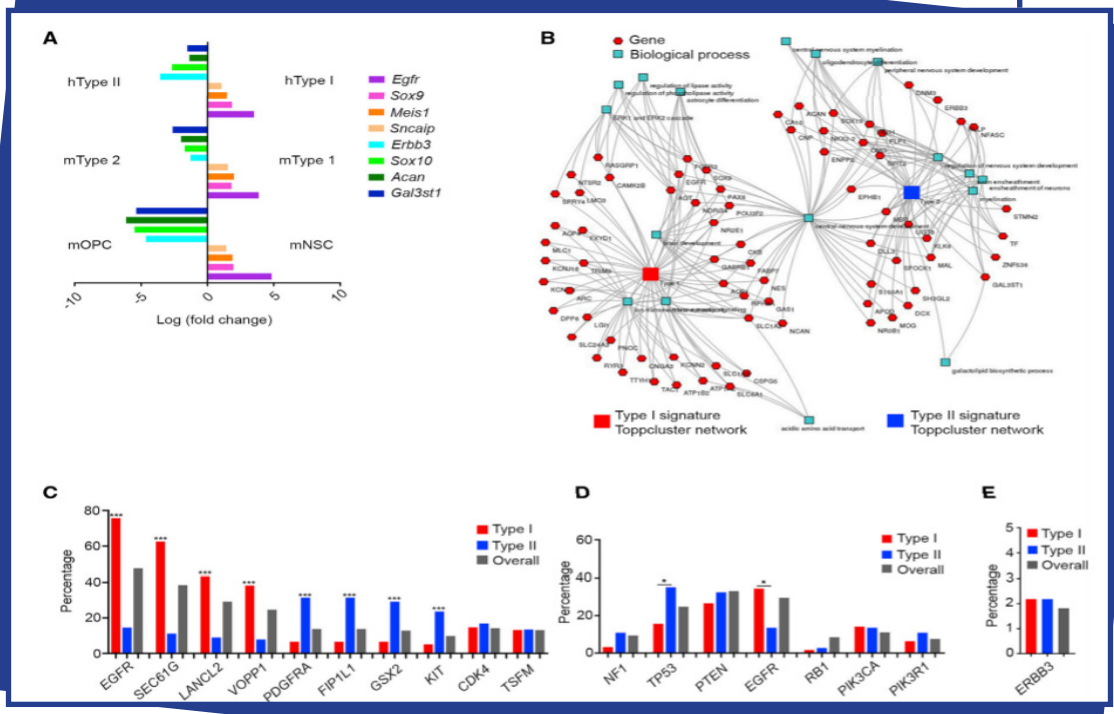
شکل ۸ = منطقه نفوذی آستروسسیتاما آناپلاستی با برچسب مخصوص سلولهای گلیوما نفوذی با کلون H۰۹ آنتی بادی

موتاسیون های IDH در سایر تومورها :

موتاسیون های IDH۱ و IDH۲ تقریبا همیشه از نوع گلیومای خاص هستند و در بسیاری از تومورهای انسان این موتاسیون ها بسیار نادر هستند. اما در فراوانی های پایین تر در تومورهای مزانشیمی، به خصوص سرطان های خوش خیم و نئوپلاسم ، گزارش شده اند . موتاسیون های IDH تقریبا در ۸٪ از بیماران مبتلا به لوسمی حاد میلوئید (AML)، در نئوپلاسم های میلوپرولیفراتیو و سندرم های میلوودیس پلازا شناسایی شده اند. در میان موتاسیون های AML بیمار معمولا ژن IDH۲ را تحت تاثیر قرار می دهد. موارد نادر بیماری AML با موتاسیون در هر دو IDH۱ و IDH۲ بر خلاف گلیوم توصیف شده اند. علاوه بر این، موتاسیون های IDH۱ نیز در تومورهای اندوکاندروما یا سارکوم گزارش شده اند، اما در کاندروسارکوما یا استئوکاندروما این چنین نیست.

ژن های تاثیرگذار در GBM :

سه زیر گروه GBM شامل مستعد، کلاسیک و مزانشیمی، به جهش های GBM وابسته اند به عنوان مثال PDGFRA با مستعد، EGFR با کلاسیک و NF۱ با مزانشیمی در ارتباط است، اگرچه بعضی از جهش ها منحصر به فرد نیستند اما تقریبا بین آنها همبستگی و ارتباط وجود دارد.



شکل ۹ = امضای ژنی و جهش های GBM نوع ۱ و ۲ انسانی :

(A) = اصطلاح mRNA (به عنوان لگاریتم تغییر فولد نشان داده شده) نماینده مارکرهای دودمانه که به طور متفاوتی در نوع ۱ انسانی در مقابل نوع ۲ در نمونه های TCGA بیان می شوند (داده های ریزآرایه U۱۳۳). گلیوبلاستوما نوع ۱ در مقابل نوع ۲ موشی و NSCs در مقابل OLC. سلول بنیادی عصبی موشی (mNSC = Mouse Neural Stem Cell) ؛

سلول جد الیگودندروسیت (mOPC = Mouse Oligodendrocyte Cell).

(B) = آنالیز Toppcluster نشان دهنده ی ژن ها و فرایند های بیولوژیکی مرتبط با Tlsig و Tllsig

(C) = تکثیر ژن در TCGA نوع ۱ و ۲ گلیوبلاستوما (P< ۰،۰۰۱، تست دقیق Flisher برای دو مقدار)

(D) = فرکانس جهش های هدایتگر GBM در نوع ۱ و ۲ (P< ۰،۰۵، تست دقیق Flisher برای دومقدار)

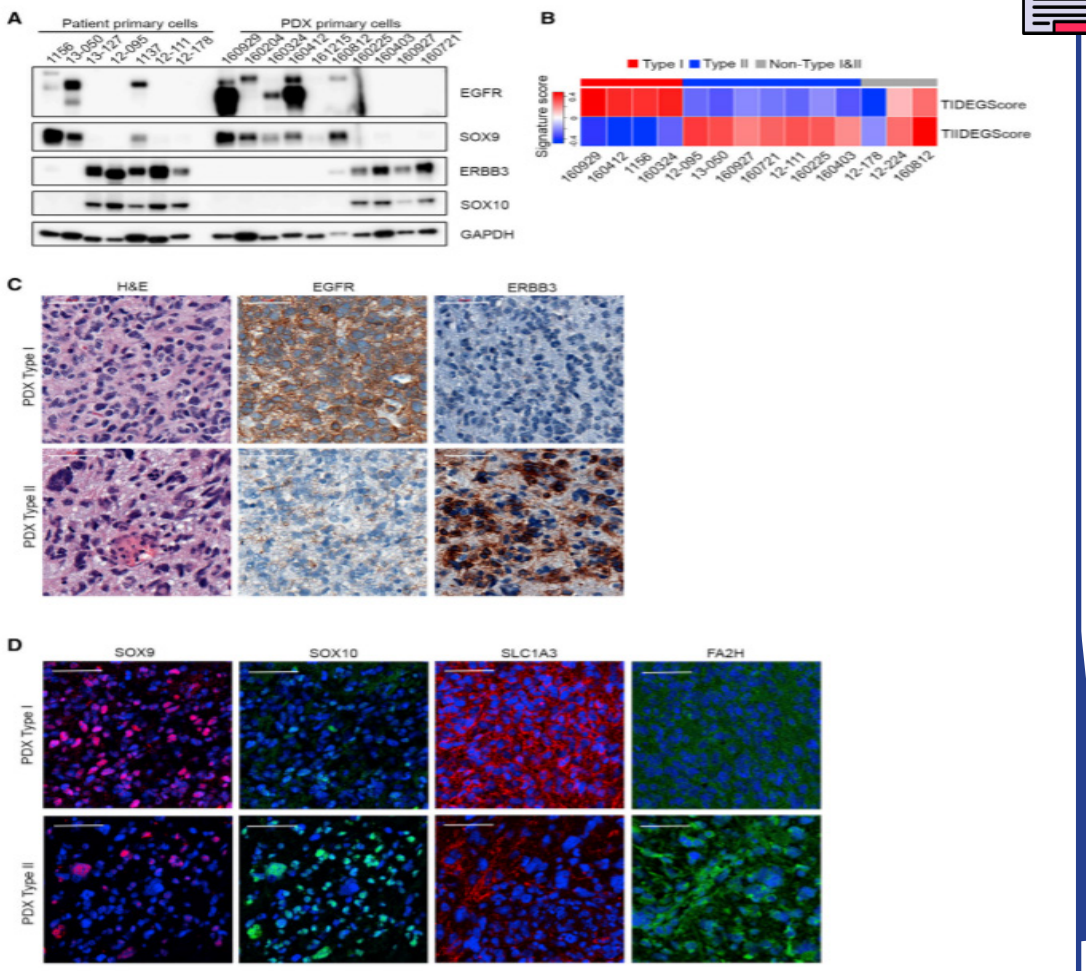
(E) = فرکانس تکثیر ژن ERBB۳ در تنظیم داده های TCGA.

گلیوبلاستومای مدلهای موشی مهندسی شده ژنتیکی (GEMM: Genetically Engineered Mouse Models) که شامل جهش های سرکوبگر تومور متداول است (TRP۵۳، Nf۱ و Pten) با هدف قرار دادن سلولهای بنیادی عصبی (Neural Stem Cells : NSCs) یا لایه تحت بطنی بزرگسالان (Subventricular Zone : SVZ) یا سلولهای دودمان الیگودندروسیت بزرگسالان (Oligodendrocytes Lineage cells OLC :) ایجاد می شود. پروفایل های رونویسی GBM ایجاد شده از SVZ (نوع ۱) و ایجاد شده از OLC (نوع ۲) مجزا و متفاوت هستند و تبار و دودمان منشا سلولهای توموری را منعکس می کنند.

بنابراین دودمان سلولی ، کلید تعریف کننده فنوتیپ و انواع مولکولی GBM به حساب آورده میشود . بررسی و مطالعه توالی RNA یک سلول مغز موش نشان می دهد که GBM نوع ۱ و ۲ انسانی وابسته به دودمان بوسیله ژنهای کد شونده در NSC در مقابل دودمان OLC نشانه گذاری می شود (شکل۹-A). به همین ترتیب آنالیز GO و ToppCluster از علائم و نشانه های نوع ۱ و ۲ انسانی نشان می دهد که Tlsig از نظر فرایند های بیولوژیکی به عنوان مثال تمایز آستروسیت ها و مهاجرت سلولها، بسیار فعال شده است در حالیکه Tllsig در میلین سازی، گلیوژنز و تمایز الیگودندروسیت ها بسیار فعال است (شکل۹-B). تمام GBMهای نوع ۱ بیان بالای EGFR مطابق با مزیت تقویت لوکوس EGFR (۷p۱۱,۲ ۷۵,۶٪)، یک ویژگی است که نوع ۱ به طور جزئی با CL (طبقه بندی classical) براساس بیوانفورماتیک هم تراز می شود. به همین ترتیب GBM نوع ۲ افزایش تقویت ژن ها را در مجاورت لوکوس PDGFRA و KIT (٤q۱۲؛ ۳۱,۵٪ , ۲۳,٦٪) نشان می دهد و به طور جزئی با طبقه بندی مستعد (PN) هم تراز می شود (شکل ۹-c). جهش های هدایت کننده GBM از نظر آماری تمایل قابل توجهی بین GBM های نوع ۱ و ۲ به استثنای جهش های افزایش یافته EGFR در GBM نوع ۱ و جهش TP۵۳ در نوع ۲ نشان نمی دهند(شکل ۹-D). تومورهای نوع ۲ نه جهش های ERBB۳ و نه تقویت آن را نشان نمی دهد (شکل ۹-E). بنابراین افزایش بیان EGFR در نوع ۱ غالبا به واسطه ی تکثیر ژن ها ایجاد میشود در حالیکه افزایش بیان ERBB۳ در نوع ۲ احتمالا نتیجه تنظیم رونویسی است. آنالیز مستقیم زیر گروه ها، با روش های بیوانفورماتیکی، همپوشانی آماری نوع ۱ با CL و نوع ۲ با PN را نشان می دهد (شکل ۹-C). اما وقتی که امضای ژنی نوع ۱ و۲ (Tlsig و Tllsig) مستقیما با امضای PN و CL مقایسه شدند، به ترتیب در هر دو مورد تعداد همپوشانی ژن ها کمتر از ۲۰٪ بود (شکل ۹-E-S). علاوه بر آن زیرگروه های هر دو نوع ۱ و ۲ شامل تومورهایی میشوند که با روش محاسباتی مزانشیمی تشخیص داده شده اند (شکل ۹-C-S). در مجموع امضای GBM نوع ۱ و۲ همگرایی جزئی را با امضای محاسباتی PN و CL نشان می دهد. اما ارتباط رونویسی با دودمان سلولی هویت آن ها را از بین می برد و از هم جدا می کند.

کشت های اولیه GBM نوع ۱ و ۲ ، ویژگی های مولکولی اصلی را حفظ می کند :

برای بررسی ویژگی های عملکردی سلولهای تومور نوع ۱ و ۲ انسانی، ۱۷ کشت اولیه GBM از Memorial Sloan Kettering Cancer Center ،مرکز تومور مغزی، مجموعه xenograft ایجاد شده از بیمار (PDX) مطالعه را به تومورهای ایجاد شده از نمونه های بیمارانی با درمان های ساده، محدود می کند.



شکل ۱۰ = شناسایی GBM نوع ۱ و ۲ در کشت ها و xenograft های مشتق شده از بیمار:

(A) : آنالیز وسترن بلات در یک پنلی از ۱۷ سلول GBM مشتق شده از بیمار به عنوان GBM نوع ۱ و ۲ کاندید شده - (B) : نقشه های حرارتی (heatmaps) نشان دهنده ی امتیاز های غنی شده سلول اولیه برای DEG که تشخیص داده شده کور نوع ۱ و ۲ (TIDEGScore و TIIDEGScore) در چهارده PDX

(C) : نماینده تصاویر H,E و IHC برای EGFR و ERBB۳ از GBM نوع ۱ و ۲ PDX قسمت های مغزی رنگ آمیزی شدند. خط های مقیاس، ۰,۵ میکرومتر

(D) : لکه گذاری ایمونوفلورسانس برای مارکرهای نوع ۱، SOX۹ و SLC۱A۳، مارکرهای نوع ۲، SOX۱۰ و FA۲H، در قسمت های مغزی PDX گلیوبلاستوما. خط مقیاس، ۵۰ میکرومتر

در C و D نتایج نشان دهنده ی تکرار بیولوژیکی n≤۳ هستند.

از طریق صفحه نمایش وسترن بلات، سلولهای ابتدایی حاصل از ۷ نمونه GBM و ارتباط سلولهای حاصل از PDX با EGFR بالا، SOX۹ و ERBB۳ پایین، بیان پروتئین SOX۱۰ و ۷ نمونه با حالت SOX۱۰/ERBB۳ بالا و EGFR/SOX۹ پایین شناسایی شد (شکل ۱۰-A).

۱۴ نمونه جمعا یک طیفی از جهش های هدایت کننده بالقوه را در بر می گیرند و کشت های ابتدایی PDX در معرض توالی mRNA برای گروه بندی شدن قرار گرفتند. برای افزایش جداسازی رونویسی بین کشت های اولیه نوع ۱ و ۲، امتیاز ها (TIDEGScore و TIIDEGScore) با استفاده از DEGs محاسبه شدند که تفاوت کور نوع ۱ و نوع ۲ و به ترتیب Tlsig و Tllsig را در بر می گیرد. چهار کشت ابتدایی به عنوان نوع ۱ امتیاز داده شدند و ۷ کشت به عنوان نوع ۲ (شکل ۱۰-B). تایید بیان SOX۹ و EGFR در نوع ۱ و بیان SOX۱۰ و ERBB۳ در نوع ۲ توسط IHC در نمونه های اصلی تومور PDX تایید شد (شکل ۱۰-C و ۱۰-D). به علاوه SLCIA۳ نماینده امضای ژنی نوع ۱ و FA۲H نماینده امضای ژن نوع ۲ به طور متفاوت بیان شدند (شکل ۱۰-D). مشابه همتایان موشها، کشت های ابتدایی نوع ۱ و ۲ انسانی هم چنان پاسخ رشدی متفاوتی را به EGF و NRG۱ نشان می دهد (شکل ۱۰-A-S و ۱۰-B-S).

انتقال دارو از طریق عروق لنفاوی :

بیماری سیستم عصبی مرکزی مثل GBM و تخریب عصبی جز کشنده ترین و پرهزینه ترین بیماری ها با بالاترین درجه رنج بیمار است. داروهای بیولوژیکی و شیمیایی جدید آزمایش شده در شرایط in vitro به ندرت به مراحل بالینی می رسند زیرا انتقال داروها از طریق مسیرهای معمولی نمی توانند از موانع حمل و نقل به طور موثر عبور کنند، به خصوص BBB (سد خونی مغزی)، یک مکانیزم طبیعی و قوی که موکدا تبادل انبوه بین بافت مغزی و جریان خون را تنظیم می کند. برای حل این چالش، استراتژی های زیادی در از بین بردن BBB هدف قرار گرفتند به عنوان مثال استفاده از سم ها و پپتیدهای مشتق شده ویروسی، برای ارتقای راندمان تحویل مغزی توسعه یافته اند. اما نقض یکپارچگی BBB نگرانی های عمده ای در زمینه ایمنی به خصوص در مورد درمان های تکراری ایجاد می کند. به علاوه غالب داروهای تجویز شده به صورت داخل وریدی در گذر از اولین مسیر متابولیسم در کبد از بین می روند به علاوه فراهم زیستی آن ها هم کاهش می یابد.

برای حل این مشکل اساسی در دریافت داروها توسط مغز ما فرض کردیم که آنها می توانند از طریق سیستم لنفاوی ، یک جز محوری برای حمل و نقل عروقی بدن و هومئوستازی، انتقال پیدا کنند. از طریق جریان آرام مایع میان بافتی از مویرگ های عروقی هدایت می شوند، رگ های لنفاوی یک کانالی را برای حمل و نقل ماکرومولکول ها به داخل بافت های بینابینی دارد. یک کشف خیره کننده تازه توسط Louveau آشکار می کند که عروق لنفاوی عملکردی پوشاننده سینوس دورال و متصل به گره های عمقی لنفی گردنی (deep cervical lymph nodes) است. این پل مجاری گره های لنفی (CLNs) و مایع مغزی نخاعی (Cerebral Spinal Fluid) برای تبادل مایع ها و سلولهای ایمنی است. این کشف نه تنها نوروایمونولوژی را تغییر داد بلکه مفاهیم مهمی در کنترل و اداره اختلالات عمده نورولوژیک دارد.

به علت دسترسی راحت به CLNs در عروق لنفاوی، ما شروع کردیم به مطالعه اینکه آیا نانوداروهای به درستی فرموله شده می توانند به طور موثری از طریق عروق لنفاوی به دنبال تزریق زیر پوستی انتقال پیدا کنند در اینصورت از محدودیت های فوق الذکر عبور می کنند.

موفقیت محققان ایرانی رویان در درمان سرطان مغز در حیوانات آزمایشگاهی با سلول‌های کشنده طبیعی :

محققان طی تحقیقاتی از سلول‌های کشنده طبیعی القاشده برای درمان سرطان مغز در حیوان مدل آزمایشگاهی استفاده کردند. گلیوبلاستوما مولتی‌فورم معمولا ۱۵ماه پس از تشخیص به علت بالارفتن فشار درون جمجمه و ایجاد اختلال در عملکرد مغز منجر به مرگ فرد مبتلا می‌شود. یکی از امیدبخش‌ترین رویکردهای درمانی درمان با NKCs برای این بیماری است؛ اما عدم دسترسی به‌شمار کافی از NKC دارای عملکرد، محدودیت اصلی این روش درمانی به‌شمارمی‌رود. به منظور حل این مشکل، محققان کشور با همکاری پژوهشگرانی از کانادا، سوئیس و لهستان، از اینترلوکین ۲ و پروتئین شوک حرارتی ۷۰ برای القاء سلول‌های کشنده طبیعی در شرایط آزمایشگاهی و در بدن موجود زنده استفاده کردند. پس از هر القا میزان تقسیم و سمی‌بودن NKC در شرایط آزمایشگاهی ارزیابی شد و سلول‌هایی که شرایط طبیعی خود را حفظ کرده بودند، به داخل گردش خون یا درون جمجمه حیوان مدل آزمایشگاهی مبتلا به گلیوبلاستوما مولتی‌فورم انتقال یافتند تا عملکرد ضد توموری آن‌ها بررسی شود. نتایج این پژوهش نشان داد، در شرایط آزمایشگاهی NKC به شکل مؤثری سلول‌های تومورزای رده C٦ را ازبین‌می‌برند . در بدن موجود زنده، این سلول‌ها در شمار زیاد داخل و پیرامون تومور ساکن می‌شوند. همچنین بررسی نشان داد،حیواناتی که NKC القاشده را دریافت کرده بودند در مقایسه با حیواناتی که NKC غیرالقاشده دریافت کرده بودند، میزان تخریب تومور به شکل معنی‌داری بیشتر بود. علاوه‌براین، نتایج نشان داد که پس از تزریق سلول‌های کشنده طبیعی به گردش خون، سلول‌های فعال می‌توانند از سد خونی-مغزی عبور کنند و خود را به ناحیه تومور برسانند. در مجموع، نتایج این پژوهش نشان داد می‌توان استفاده از NKC القاشده با اینترلوکین ۲ و پروتئین شوک حرارتی ۷۰ را به‌عنوان درمانی برای سرطان مغز حساب کرد. فرزانه شریف‌زاده، «دکتر سورا مرد پور»، «دکتر مرضیه ابراهیمی»، «دکتر امیرعلی حمیدیه» و همکارانشان در پژوهشگاه رویان، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، بیمارستان امام خمینی تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشگاه علوم پزشکی تهران محققان این پژوهش بودند.

نتیجه گیری :

برای اطلاع بهتر از پیش بینی بیماری و نظارت بر پاسخ های درمانی ، همچنان نیاز به نمونه گیری غیرتهاجمی برای تسلط فعالیت تومور مغزی در زمان واقعی وجود دارد. تشخیص GBM وابسته به عکس برداری و اطلاع از بافت تومور است؛ درحالیکه چالش ها و محدودیت هایی پیش رو است. MRI می تواند راهنمایی برای عمل جراحی باشد اما نمی تواند گلیوما درجه بالا تشخیص دهد و ممکن است یافته های تصویربرداری با تفسیر چالش برانگیز ارائه دهد. مشهود است که هدف قرار دادن TIGIT/CD۱۵۵ از طریق مهندسی سلولی و یا آنتی بادی ها پتانسیل فوق العاده ای را برای القای پاسخ های ضد GBM ایجاد می کند. نقش ثابت شده این محور در تنظیم پاسخ های ایمنی NKC باعث می شود این سلولها یک پیشنهاد ایمنی درمانی در درمان GBM باشند. ثابت شده است درمان های مبتنی بر NKC در درمان انواعی از سرطان ها موثر هستند و هدف قرار دادن اخیر GBM با سلول درمانی NK امیدوار کننده بوده است.

منابع :

چاپ سه بعدی زیستی و کاربردها

مرضیه پازوکی
m.z.p.z.97203@gmail.com

3D bioprinting and applications

چکیده :

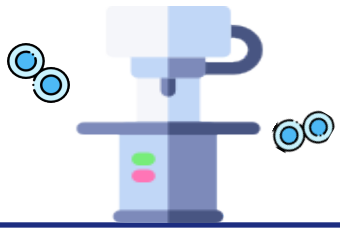
چاپ سه بعدی به عنوان یک روش ساخت در داربست های مهندسی بافت از پتانسیل قابل توجهی برخوردار است. مزایای ساخت داربست با استفاده از چاپ سه بعدی بیشمار است ، از جمله توانایی ایجاد هندسه های پیچیده ، تخلخل ها ، همزمانی چند سلول و غیره . در میان رویکردهای مختلف، فناوری چاپ سه بعدی که اخیراً توسعه یافته است، قابلیت تطبیق پذیری و توانایی بی سابقه ای را برای تحویل سلول ها و مواد زیستی با کنترل دقیق بر توزیع های مکانی فراهم می کند. در نتیجه، می توان برای بازسازی اندام های خاص، از سازه های مهندسی شده با ویژگی های دقیق، یا حتی شخصی شده ، که از شکل، ساختار و در نتیجه عملکرد بافت ها و اندام های هدف تقلید می کند، استفاده کرد. تحقیقات اساسی و کاربردهای جدید در فضای چاپ سه بعدی به سرعت در حال پیشرفت است. در این مقاله مطالعات انجام شده بر روی تاثیر چاپ سه بعدی در مهندسی بافت اندام های مختلف به ویژه بافت عصبی را بررسی می کنیم.

Abstract :

3D printing as a manufacturing method in tissue engineering scaffolding has significant potential. The benefits of scaffolding using 3D printing are numerous, including the ability to create complex geometries, porosities, multi-cell synchronization, and more. Among the various approaches, the recently developed 3D printing technology provides unparalleled versatility and the ability to deliver cells and biomaterials with precise control over spatial distributions. As a result, it is possible to use engineered structures with precise, or even personalized structures that mimic the shape, structure, and thus the function of the target tissues and organs to reconstruct specific organs. Basic research and new applications in 3D printing space are advancing rapidly. In this article, we review the studies on the effect of 3D printing on tissue engineering of various organs, especially nerve tissue.

تاریخچه :

در سال ۱۹۸۱ فردی به نام Hideo Kodama از موسسه تحقیقات صنعتی شهری ناگویا، گزارش خود را درمورد یک سیستم نمونه سازی سریع و کاربردی با استفاده از فتوپلیمرها منتشر کرد. مدل جامد چاپ شده به صورت لایه ای ساخته شده بود، که هر کدام به یک برش مقطعی در مدل مربوط میشد.سه سال بعد، در سال ۱۹۸۴، فردی به نام Charles Hull با اختراع استریولیتوگرافی، تاریخ چاپ سه بعدی را دگرگون ساخت. Stereolithography برای طراحان این امکان را ایجاد کرد که مدل های سه بعدی را با استفاده از داده های دیجیتال تولید کنند. کلید اصلی در ساخت به روش stereolithography ، یک نوع مواد مبتنی بر اکریلیک بود که با نام فوتوپلیمر شناخته می شوند. در این روش یک مخزن حاوی فوتوپلیمر مایع در معرض پرتوهای اشعه ماوراء بنفش قرار گرفته و به سرعت سخت شده و یک قطعه جامد پلاستیکی سه بعدی به شکل طراحی شده ایجاد میکنند. این فناوری جدید اخبار بزرگی برای مخترعان بود، چرا که پس از آن میتوانستند نمونه های اولیه و طرح های خود را بدون سرمایه گذاری های عظیم تولید کنند. تکنولوژی مورد استفاده اکثر پرینترهای سه بعدی تا به امروز مدل سازی FDM است که در سال ۱۹۸۸ توسط S. Scott Crump ساخته شده و اولین دستگاه FDM در سال ۱۹۹۲ توسط شرکت Stratasys تولید شد. در سال ۱۹۹۲، کمپانی Charles Hull اولین دستگاه چاپ سه بعدی به روش Stereolithography یعنی همان SLA، خود را ساخت که باعث تولید قطعات پیچیده، لایه به لایه و در مدت زمان کوتاه (نسبت به حالت عادی) شد. در همان سال، DTM اولین دستگاه SLS در دنیا را تولید کرد که در آن اشعه لیزر به جای برخورد با مایع به پودر تابیده می شود. یک شرکت به نام Solidscape در سال ۱۹۹۳ سیستم تولید جت پلیمری با دقت بالا با ساختارهای پشتیبانی کننده را معرفی کرد. مؤسسه Fraunhofer فرایند SLM را در سال ۱۹۹۵ توسعه داد. در این دوران این فناوری ها در دوران ابتدایی خود بودند و نسبت به زمان حاضر اشکالات زیادی داشتند؛ بعضی از مواد در زمان سرد شدن دچار مشکل می شدند و هم چنین قیمت این دستگاه ها برای مخترعان خانگی بسیار گران بود، اما پتانسیل این تکنولوژی از همان ابتدا غیر قابل انکار بود. چند دهه بعد، تاریخ چاپ سه بعدی نشان داد که این پتانسیل هنوز در حال گسترش است.برای اولین بار در سپتامبر سال ۲۰۰۲ و در نخستین کنفرانس بین المللی چاپ سه بُعدی زیستی در موسسه ی علوم و تحقیقات وابسته دانشگاه منچستر که هم اکنون بخشی از دانشگاه منچستر انگلستان است ، مطرح شد. در این کنفرانس، چاپ سه بُعدی زیستی به صورت بهره گیری و استفاده از فرایندهای انتقال مواد (متریال‌ها) با هدف الگوسازی و مونتاژ مواد زیستی - همچون مولکول ها، سلول ها، بافت ها و بیومتریال های زیست تخریب شونده- به کمک یک ساختار از پیش تعیین شده برای اجرای یک یا چند عملکرد زیستی(بیولوژیک) معرفی شد. در سال ۱۹۹۹، اولین اندام مصنوعی چاپ سه بعدی شده در بدن انسانها تعبیه شد. دانشمندان در موسسه پزشکی رینوپلاستی ویک فارست یک داربست مصنوعی مثانه انسان را چاپ کردند و سپس آنها را با سلولهای انسانی بیمار پوشش دادند. بافت جدید تولید شده در بدن بیماران قرار گرفت.از نظر پزشکی این دوران، یک دهه بزرگ در تاریخ چاپ سه بعدی بود. در ۱۰ سال اخیر دانشمندان نهادهای مختلف و استارتاپ ها یک کلیه کاربردی، یک پروتز پا با اجزاء پیچیده ی ساختاری و اولین عروق خونی با استفاده از سلول های انسانی را ساختند.



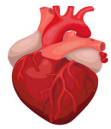
مقدمه :

چاپ سه بعدی زیستی یک فرآیند ساخت سه بعدی است که توسط آن میتوان از ترکیب بایومتریال‌هایی مانند سلول‌های بنیادی و فاکتورهای رشد برای توزیع دقیق مواد زیستی مملو از سلول و تولید ساختارهایی که مقلد بافت‌های طبیعی انسان هستند مانند بافت های زنده عملکردی یا اندام های مصنوعی سه بعدی ، استفاده کرد. این تکنولوژی با روی‌هم قراردادن لایه‌به‌لایه ماده‌ای به نام جوهر زیستی (bio ink) این ساختارها را تولید می‌کند. در طی فرآیند چاپ زیستی ، از محلول یک ماده بایومتریک یا مخلوطی از چندین ماده زیستی به شکل هیدروژل ، که معمولاً انواع سلولهای مورد نظر را کپسوله می کند برای ایجاد سازه های بافتی استفاده می شود. یک bioink ایده آل باید دارای خواص مکانیکی ، رئولوژیکی و بیولوژیکی مناسب از بافت های هدف باشد ، که برای اطمینان از عملکرد صحیح بافت ها و اندام های چاپ شده بیوپیرینتینگ ضروری است. چاپ زیستی جهش قابل توجهی به خصوص در ۱۰ سال گذشته داشته است و به طور گسترده ای در ساخت بافتهای زنده برای مناطق مختلف استفاده شده است. این فناوری اخیراً توسط چندی از مشاغل در حال ظهور تجاری شده است . برخلاف متدولوژی هایی که شامل چاپ داربست ها و سپس بارگیری آنها با سلول ها یا مولکول های زیستی است ، یک روش چاپ سه بعدی مستقیم به ما امکان چاپ انواع سلول یا بیومولکول ها را به طور مستقیم بر روی داربست مورد نظر می دهد ، که می تواند در جمع آوری معماری های پیچیده سیستم عصبی مفید باشد. این انعطاف پذیری برای انتخاب مواد مختلف میتواند باعث نزدیک شدن بیشتر جوهر زیستی به بافت زنده بدن شود ، که برای دستگاه های زیست پزشکی، امری ضروری است. این تنظیم، ویژگی های مکانیکی دستگاه های چاپ سه بعدی را برای دستیابی به عملکرد پیشرفته برای بازسازی عصب امکان پذیر می کند.

چاپ سه بعدی و مهندسی بافت: پیشرفت ها،چشم انداز و مشکلات

چاپ سه بعدی از پتانسیل قابل توجهی برخوردار است. کاربردهای چاپ سه بعدی در زمینه پزشکی بازساختی و مهندسی بافت با تنوع مواد بیولوژیکی قابل استفاده در این فناوری محدود است. بسیاری از محققان مواد و ترکیبات جدیدی را برای استفاده از آنها در روشهای چاپ سه بعدی ایجاد کرده اند. مزایای ساخت داربست با استفاده از چاپ سه بعدی بیشمار است ، به طور مثال میتوان به توانایی ایجاد هندسه های پیچیده ، تخلخل ها ، همزمانی چند سلول و ترکیب عوامل رشد اشاره کرد. مواد بیولوژیکی مورد استفاده در چاپ سه بعدی به سرامیک ها ، پلیمرها و کامپوزیت ها طبقه بندی می شوند. با توجه به ماهیت روش های چاپ سه بعدی ، بیشتر سرامیک ها با تقویت پلیمرها به منظور افزایش قابلیت چاپ آنها ساخته می شوند. مواد بیولوژیکی مبتنی بر پلیمر به صورت سه بعدی چاپ می شوند که بیشتر با استفاده از چاپ مبتنی بر اکستروژن انجام می شوند و کاربردهای گسترده تری در پزشکی بازساختی دارند. هدف از مهندسي بافت ، ساختن اندام هاي عملكردي و زنده است و براي رسيدن به اين هدف ، بايد چند ماده زيستي و روش هاي ساخت آن مورد تحقيق قرار گيرد. در روش های مبتنی بر اکستروژن یک جریان پیوسته از سلول ها و جوهر زیستی وجود دارد که از طریق ساختارهای تشکیل دهنده می تواند یک ساختار لایه به لایه را تشکیل دهد. چنین سیستم هایی مدت زیادی است که به صورت تجاری

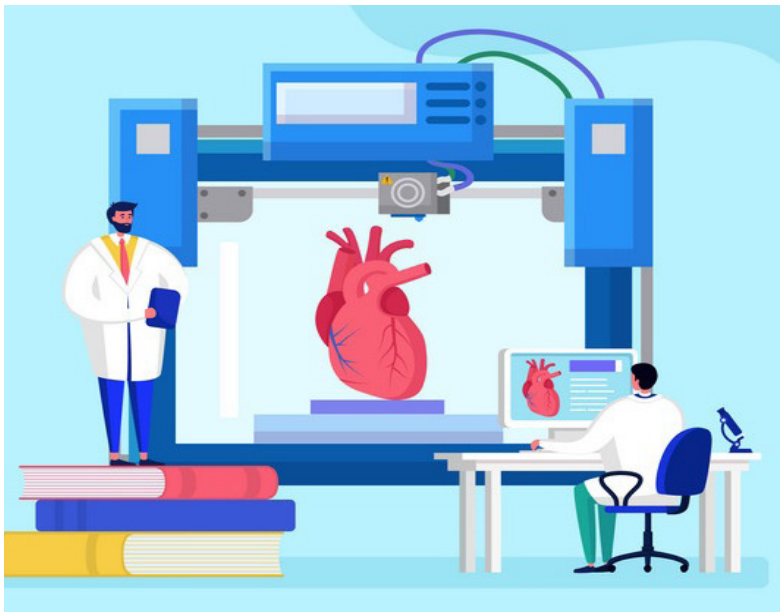
در دسترس هستند. رویکردهای اخیر چاپ سه بعدی زیستی مبتنی بر اکستروژن، برای ایجاد ساختارهای ناهمگن پیچیده، دارای سیستم های میکروسیالی است. چاپ زیستی لیزری روشی است که به صورت تجاری در دسترس است. پرتو های لیزر ، یک لایه جاذب فلز که در زیر یک لایه جوهر زیستی واقع شده را بخار کرده و باعث ایجاد یک حباب پر فشار می شود که منجر به رانش و انداختن یک قطره از جوهر زیستی به صفحه چاپ می شود. و ساختار مورد نظر را به صورت لایه لایه با وضوح بالا ایجاد می کند. روشهای چاپ جوهر افشان از کارتریج های چاپی اصلاح شده برای آزاد کردن قطرات ترکیب سلول/ جوهر زیستی به محل مورد نظر و در واقع از نیروهای الکتریکی، مکانیکی یا حرارتی برای القا تشکیل قطرات، استفاده می کنند؛ همچنین انواع مختلفی از ریز سیالات را در خود دارند. روش های استریولیتوگرافی، از لیزر برای جامدسازی قالب ها روی سطح یک مخزن پلیمر photo curable استفاده می کند و در نهایت، ساختارها لایه به لایه و با وضوح بالا تشکیل می شوند. هر یک از این روش ها مزایا و معایب خاص خود را در زمینه مهندسی بافت های عصبی با استفاده از سلول های بنیادی دارند. سلول های بنیادی و سلول های مشتق از آنها اغلب به شرایط حین چاپ حساس هستند و برای اطمینان از بقا و تمایز مناسب آنها به جوهر های زیستی تخصصی نیاز است. دو عامل انتخاب ماده بیولوژیکی برای ایجاد داربست و روش ساخت در استفاده از داربست ها مهم است. تحقیقات زیادی در مورد اصلاح و ایجاد مواد بیولوژیکی جدید انجام شده است. مواد بیولوژیکی به عنوان هر ماده واسطه ای با سیستم های بیولوژیکی تعریف می شوند. مواد بیولوژیکی بر اساس بسیاری از معیارها از جمله ترکیبات شیمیایی و فیزیکی ، تجزیه پذیری ، نوع مبدا و نسل اصلاحات طبقه بندی می شوند . فن آوری های ۳D bioprinting که به تازگی توسعه یافته روش های مختلفی برای ساخت بیولوژیکی بافت ارائه می دهند. به طور خاص ، فن آوری های نوآورانه ای که مهندسی ریزذرات زیستی سلول های سه بعدی دارند، وعده تسهیل در ساختن بافت های مصنوعی را می دهند و درنهایت درک ما را از تعامل سلولی گرفته تا تشکیل بافت ، تقویت می کنند. با وجود پیشرفت بسیار زیاد در توسعه بیومتریال برای مهندسی بافت ، هنوز چالش های خاصی وجود دارد که باید برطرف شوند. به عنوان مثال ، عروق یکی از مهمترین پارامترهای محدود کننده در مهندسی بافت و چاپ زیستی است. تاکنون ، با ساخت داربست های متخلخل ، که فضای کافی برای عروق سازی را فراهم می کند ، تلاش برای برطرف کردن این چالش شده است. بدیهی است ، پیشرفت در فن آوری های bioprinting راه حل های بالقوه برای غلبه بر این مشکل را دارد، در حالی که تشکیل ساختار عروقی بهم پیوسته ، به خوبی تعریف شده و در طول فرآیند تولید ارائه می دهد. از طرف دیگر ، مقاومت مکانیکی و پایداری در مهندسی بافت سه بعدی از جمله نیازهای اصلی است. هنگامی که به چالش های ذکر شده در بالا پرداخته شد ، مقایسه کردن فن آوری های چاپ سه بعدی به طور بالقوه باعث بهبود سریع راه حل های بالینی و پیشبرد پزشکی خواهد شد. تصور می شود که ادغام سلول ها و مواد بیولوژیکی از طریق زیست توده با فناوری های میکروسیالی ممکن است محیط های بی نظیری را برای کاربردهای مختلف در زیست شناسی سرطان ، مهندسی بافت و پزشکی احیا کننده ایجاد کند. علاوه بر این ، تحولات مربوط به تولید زیست توده ، راه را برای پیشرفت های بیشتر آزمایشات و به طور بالقوه امکان ساخت سازه های پیچیده ارگان فراهم می کند.



الگوبرداری از سلول های بنیادی برای بازسازی قلب :

نارسایی قلبی دلیل اصلی مرگ و میر در جهان است. سکته قلبی حاد منجر به از دست دادن برگشت ناپذیر میوسیت های قلبی می شود، در نتیجه عملکرد پمپ قلب کاهش می یابد و بار سنگین کاری به میوسیت های قلبی باقیمانده تحمیل می شود، این موضوع منجر به از دست دادن سلول های بعدی می شود تا اینکه این حلقه معیوب به نارسایی مزمن قلبی (CHF) ختم شود. بنابراین، ما به درمانی نیاز داریم که بتواند بیماری CHF را بهبود بخشد یا حتی پیشرفت آن را معکوس کند. بازسازی درون زا قلب پستانداران در دوره نوزادی مشاهده می شود، و کشف این که ممکن است این فرآیند همچنان در بزرگسالی ادامه یابد، امیدواری به درمان های جدید قلب و عروق را ایجاد کرده است. سلولهای بنیادی قلبی (CSC) پرتوان، پایه ای برای بازتولید کاردیومیوسیت های موجود در قلب در نظر گرفته می شوند. که قابلیت تمایز به میوسیت های قلبی، سلول های ماهیچه ای صاف و سلول های اندوتلیال عروقی را دارند. این CSC ها توانایی بازسازی فعالانه قلب را دارند اما بدیهی است که پس از از بین رفتن تعداد زیادی از سلول های قلبی (مانند آنچه که در سکته قلبی رخ می دهد) قادر به ترمیم آسیب ها نیستند. چرا که این سلول ها مکانیزمی برای ترمیم ضایعات جزئی هستند و به صدمات شدیدتر مربوط نمیشوند. در میان رویکردهای مختلف، فناوری چاپ سه بعدی که اخیراً توسعه یافته است، قابلیت تطبیق پذیری و توانایی بی سابقه ای ، برای تحویل سلول ها و مواد زیستی با کنترل دقیق بر توزیع های مکانی فراهم می کند. در نتیجه، میتوان برای بازسازی اندام های خاص، از سازه های مهندسی شده با ویژگی های دقیق، یا حتی شخصی شده که از شکل، ساختار و در نتیجه عملکرد بافت ها و اندام های هدف تقلید می کند، استفاده کرد. چاپ زیستی سه بعدی می تواند مشکلات مرتبط با گزینه های درمانی فعلی را برطرف کند. برخی از هیدروژل های طبیعی که معمولاً برای بازسازی بافت قلب استفاده می شوند شامل کلاژن، فیبرین و ماتریژل هستند، در حالی که ماکرومولکول های مصنوعی مانند پلی آکریل آمید، پلی (۲-هیدروکسی اتیل متاکریلات) و غیره نیز به طور گسترده مورد استفاده قرار می گیرند. مطالعات اخیر امکان چاپ سه بعدی از طریق بافت های قلبی را از سلول های بنیادی مشتق شده از سلول های بیمار نشان داده است. با این حال، چالش هایی نیز وجود دارد. چالشهای عمومی محدود کننده بافتهای مهندسی شده قلبی عبارتند از: بقای محدودبافت؛ توانایی محدود برای تولید بافت در اندازه کافی؛ بهینه سازی ترکیب انواع سلولهای قلبی؛ تأمین سلول از بیماران؛ فنوتیپ نابالغ سلولهای قلبی مشتق از سلولهای بنیادی؛ نگرانی های ایمنی سلول های بنیادی تمایز نیافته؛ و ایمنی زایی که به سرکوب سیستم ایمنی نیاز دارد. ملاحظات دیگر به طور خاص مربوط به شبکه عروقی شامل سطح شریانی تا مویرگی و یک بافت انقباضی رسانای الکتریکی میباشد. استفاده از سلولهای میوکارد بالغ و تمایز یافته برای کاربرد درمانی بازسازی بافت میوکارد امکان پذیر نیست، زیرا این سلولها در هنگام پیوند، بقا و تکثیر محدودی دارند. در عوض، رویکردهای فعلی سلولهای بنیادی ترجیح داده می شود که بتوانند در پاسخ به ریزمحیط، به فرم مطلوب تمایز یافته تبدیل شوند. ظهور iPSC ها منبع سلولی امیدوار کننده ای را برای روش های مهندسی بافت، از جمله چاپ سه بعدی بافت میوکارد، فراهم می کند. چاپ زیستی با هدف هدایت آرایش فضایی سلول ها، مواد بیولوژیکی و فاکتورهای رشد در سه

بعد انجام می شود. ساخت بیولوژیکی این سازه ها، برای ترمیم یا مدل سازی بافت های بیمار یا آسیب دیده که از بافت های بدن انسان تقلید میکنند (بیومیمتیک) به سرعت در حال پیشرفت است. چاپ سلول های بنیادی، مدل های عملکردی آزمایشگاهی یا سازه های قابل کاشت تولید می کند. پیشرفت در علوم بیومتریال به تولید جوهرهای مناسب برای کپسول سازی و چاپ سلول های بنیادی کمک کرده و موجب رشد عملکرد و تمایز آنها می شود. تاکنون چاپ زیستی برخی بافت ها با موفقیت به آزمایشات بالینی رسیده است. اما چاپ پچ های قلبی انسانی که کاملا کاربردی باشند، هنوز حاصل نشده چرا که این پچ های قلبی سطح متفاوتی از پیچیدگی را دارند و از آنجایی که کاردیومیست ها از نظر متابولیکی فعال هستند، نیاز به بافت قلبی با رگ زایی و ضخامت بافتی مناسب است که بتواند به تکانه های الکتریکی پاسخ دهد و الگوی ضربان را حفظ کند. همچنین برای ایجاد دریچه های قلبی عملکردی و زیست سازگار، به اصلاح بیشتر فرآیند چاپ نیاز است و به تحقیقات بیشتر در زمینه استفاده از سلول های بنیادی نیاز است زیرا تهیه کاردیومیوسیت های بالغ و سلول های بینابینی دریچه ممکن است دشوار باشد. اما با غلبه بر چالش های موجود، می توان امید داشت که در سال های آینده این رویکرد به مرحله بالینی برسد و آرزوی دیرینه بازسازی قلب برای کاربرد های درمانی محقق شود.



چاپ لیزری سلول های پوستی و بنیادی انسان :

چاپ لیزر بر اساس انتقال رو به جلو لیزر القایی (Laser-Induced Forward Transfer, LIFT) یک روش جدید ساخت زیستی برای کنار هم قرار دادن مواد بیولوژیکی یا سلولهای زنده در الگوهای کاملاً مشخص است. برای ارزیابی تأثیر LIFT بر روی سلول ها ، میزان بقای آنها ، تکثیر و فعالیت آپوپتوتیک آنها ، و آسیب DNA و اصلاح مارکرهای سطح سلول، آنها در طی چند روز از نظر آماری مورد ارزیابی قرار میگیرند. همه انواع سلولهای استفاده شده توانایی تکثیر خود را پس از LIFT حفظ می کنند. علاقه به سلول های بنیادی مزانشیمی (MSC) برای اهداف تحقیقاتی و به ویژه برای کاربردهای بالینی به طور مداوم افزایش می یابد ، که مربوط به پتانسیل بسیار زیاد این سلول ها برای ترمیم و پشتیبانی از روند بازسازی بافت های خاص است . در حال حاضر ، روشهای مختلف مبتنی بر فناوری چاپ جوهر افشان یا انتقال رو به جلو لیزر القایی (LIFT) ، که چاپ لیزر نیز نامیده می شود ، برای انتقال مقادیر کمی از مواد مختلف - از جمله سلولهای زنده - در دو مورد از پیش تعیین شده در دست بررسی است. این تکنیک ها امکان کنترل فرآیند را با استفاده از سیستم های موجود رایانه ای و ساخت رایانه ای فراهم می کنند.

روش چاپ جوهر افشان معمولاً برای چاپ مواد بیولوژیکی استفاده می شود. مهمترین مزیت این تکنیک این است که هزینه کمی دارد و فقط مایعات با ویسکوزیته کم و تراکم سلول پایین قابل چاپ هستند. در ارتباط با تنظیمات آزمایشی که شامل دو اسلاید شیشه ای همسطح است و قسمت فوقانی که به آن «اسلاید دهنده» گفته می شود ، در زیر با یک لایه طلای جذب کننده نور و یک لایه از سلول حاوی مواد قابل انتقال پوشانده شده است . پالس های لیزر از طریق لام شیشه ای به داخل لایه طلایی متمرکز می شوند ، که به صورت موضعی تبخیر می شود. جذب نور لیزر در لایه طلا باعث ایجاد فشار گاز زیادی می شود که ترکیب سلول را به سمت لام شیشه ای پایین تر سوق می دهد ، که به آن «اسلاید جمع کننده» می گویند. لیزر اعمال شده لیزر Nd-YAG است با طول موج ۱۰٦٤nm ، طول پالس ۸-۹ ns و سرعت تکرار ۲۰Hz. پالس های لیزر با یک لنز آکروماتیک ٦۰ میلی متری متمرکز می شوند ، و یک نقطه لغزش را به قطر ٤۵ میلی متر تولید می کنند. در مطالعه ای تمام سلول ها (فیبروبلاست ها ، کراتینوسیت ها با موفقیت توسط LIFT منتقل شدند.

بقای سلول ها مستقیماً پس از انتقال مشخص شد. برای ارزیابی تأثیر LIFT در رشد سلول ، تکثیر سلولهای منتقل شده را در مقایسه با سلولهای کنترل مربوطه در طی یک بازه زمانی چند روزه تحلیل شد.

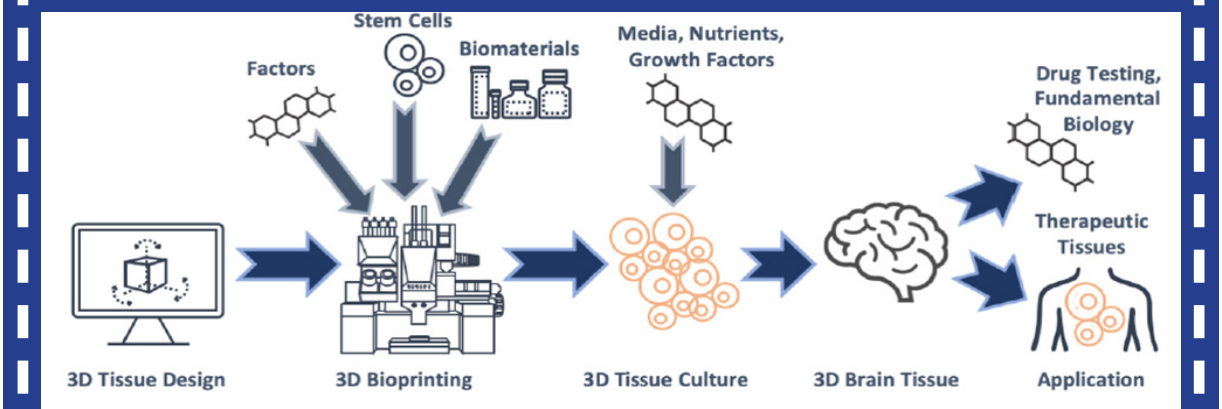
سلولهای پوستی رشد نمایی نشان دادند و تفاوت معنی داری در مقایسه با سلولهای شاهد نداشتند . در چند سال گذشته ، توانایی چاپ مواد بیولوژیکی تکنیک انقلابی جدیدی را برای مهندسی بافت و ژنومیک عملکردی ارائه داده است.

با استفاده از این تکنیک های چاپ ، امکان ایجاد ساختارهای چند سلولی با اندازه دلخواه با دقت میکرومتر فراهم شد. مطالعات حاضر نشان می دهد که LIFT سلول های پوستی و همچنین hMSC به عنوان یک روش جدید امیدوار کننده چاپ در مهندسی بافت است . در این زمینه ، جایگزین های مختلف پوستی ایجاد شده است که از نظر زمان استفاده (موقتی ، دائمی) و ترکیب (پوستی ، اپیدرمی ، هر دو ، با یا بدون سلول) متفاوت است. در نتیجه LIFT یک روش مطمئن برای موقعیت کنترل نشده در انواع سلولهای مختلف است. ارزیابی استاندارد و آماری ، پیش شرط مهمی برای تحقیقات در حال انجام در سازه های مهندسی بافت چاپ شده با لیزر است. بنابراین ، LIFT ابزاری امیدوار کننده برای کاربردهای آینده در نسل خارج از بدن موجود برای جایگزینی بافت است. چاپ سه بعدی بافت پوست برای بیماران

سوختگی یا تولید بافت قلب یا حتی دریچه های قلب ممکن است از موارد کاربرد بالقوه باشد.

بازسازی دستگاه های سه بعدی عصبی با چاپ سه بعدی :

از آنجایی که غالبا برای بیماری ها و اختلالات نورودژنراتیو درمان مناسبی وجود ندارد، توسعه مدلهای انسانی مرتبط با این بیماریها و اختلالات، برای درک بهتر بیولوژی آنها ضروری است. چاپ بیولوژیک با استفاده از سلول های بنیادی با پتانسیل فوق العاده خود، انقلابی در حوزه علوم اعصاب به وجود آورده است. مدلسازی بافت عصبی سالم و بیمار، برای روشن کردن مکانیزم های پیچیده عصب شناسی، ایجاد ابزارهای معتبر سنجش دارویی و ایجاد راهی برای درمانهای بافتی بسیار مهم است. کمبود نمونه های مناسب، در زمینه بیماری های سیستم عصبی مرکزی، میتواند پیشرفتهای دارویی را هم مختل کند. در واقع، مدل های حیوانی نمیتوانند به درستی فرآیندهای تخریب عصبی انسان را نشان دهند و همچنین سیستم های کشت سلولی ۲ بعدی انسانی در شرایط in vitro نمیتوانند پیچیدگی سیستم های عصبی in vivo را نشان دهند. در حالیکه با تکنولوژی کشت سه بعدی میتوانیم شرایط in vivo از جمله تعامل بین سلول های مختلف عصبی و اجزای ماتریس خارج سلولی را بازسازی کنیم. همچنین سلول ها از نظر مورفولوژی، بقا، تکثیر، تمایز و مشخصات بیان ژن در یک سیستم سه بعدی نسبتاً متفاوت از یک سیستم سنتی ۲ بعدی رفتار میکنند که نتیجه استفاده از آنها نزدیکتر شدن به شرایط in vivo است. روشهایی به سرعت در حال پیشرفت هستند که از انواع سلولها، مواد زیستی و مولکولهای زیست فعال برای تقلید از پیچیدگی بافت عصبی انسان استفاده می کنند. همچنین ترکیب چاپ سه بعدی با سلول های بنیادی روشی نوین، سریع و قابل بازتولید برای مهندسی بافت عصبی به روشی که شباهت زیادی به سیستم های in vivo دارند، فراهم کرده است.



شکل ۱ = چاپگر زیستی و کاربرد آن

سه جزء اصلی باید در هنگام چاپ زیستی بافت ها در نظر گرفته شوند :
۱- نوع و مقدار سلولهای استفاده شده : امکان ترکیب بیش از یک نوع سلول، تقلید دقیق تری از پیچیدگی موجود در بافت عصبی با دقت بیشتر امکان پذیر می کند. منابع مختلف سلولها از قبیل کشتهای اولیه ، سلولهای بنیادی عصبی و iPSC های انسانی برای تشکیل بافت عصبی چاپ شده به کار می روند.
۲- فرمولاسیون جوهر زیستی یا bioink که هنگام چاپ بافت استفاده می شود : bioink اغلب از یک هیدروژل مبتنی بر ماده زیستی تشکیل شده که پشتیبانی بیوشیمیایی و مکانیکی را فراهم می کند. عوامل مهمی که در بایواینک باید در نظر گرفته شوند شامل: سازگاری زیستی، زیست تخریب پذیری، خواص شیمیایی و مکانیکی مانند ویسکوزیته، مقاومت کششی و فشاری است.
۳- روش چاپ زیستی استفاده شده: روش های مختلفی برای چاپ سه بعدی وجود دارد مثل روش های مبتنی بر اکستروژن ، مبتنی بر لیزر ، مبتنی بر جوهر افشان و مبتنی بر استرولیتوگرافی. محققان هنگام تصمیم گیری در مورد اینکه از کدام روش استفاده کنند باید مسائل مهمی را در نظر بگیرند. به عنوان مثال، سیستم های مبتنی بر لیزر و استریولیتوگرافی ممکن است ساختارهایی با وضوح بالا تولید کنند، اما هزینه استفاده از آنها بالاست. سیستم های میکروسیالی با استفاده از تمرکز جریان باعث ایجاد تنش برشی کمتری در سلول های حساس می شوند ، اما این سیستم ها در مقایسه با سیستم های اکستروژن مبتنی بر سرنگ به سخت افزار گران تری نیاز دارند. چالش های دیگری که هنگام مهندسی بافت عصبی ایجاد می شود شامل توانایی تقلید از ساختارهای پیچیده موجود در مغز و نخاع و همچنین چاپ چندین سلول برای تقلید تنوع سلول های موجود در سیستم عصبی است. داربست عصبی ایده آل نه تنها به ویژگی های مکانیکی مناسب بلکه به یک ساختار دقیق نیز احتیاج دارد. داربست های عصبی چاپ سه بعدی دارای چندین دهه سابقه است و پیشرفت های اخیر به شرح زیر است:
۱- هیدروژل ها و پلی استرهای مختلف طبیعی و مصنوعی با خواص مکانیکی، شیمیایی و بیولوژیکی مکانیکی متناسب با جوهرهای چاپ سه بعدی تولید می شوند تا با نیاز به بازسازی عصب مطابقت داشته باشند.
۲- در چاپ سه بعدی از پلیمرهای رسانا و نانومواد مبتنی بر کربن برای بدست آوردن داربست های عصبی با عملکرد عالی استفاده می شود.
۳- روشهای جدید چاپ سه بعدی ساخت داربست عصبی را با دقت بالا فراهم می کنند.
٤- در داربست های عصبی چاپ شده، از سلولهای بنیادی به منظور ایجاد تمایز به سلولهای عصبی استفاده می شود.
٥- داروهایی که می توانند بازسازی اعصاب را از طریق مکانیسم های مختلف تحت تأثیر قرار دهند، در داربست های چاپ ۳D استفاده میشوند تا نقشی مشابه عوامل رشد داشته باشند.در نهایت باید گفت اگرچه چاپ زیستی سه بعدی به عنوان یکی از امیدوارکننده ترین روش ها در مهندسی بافت عصبی در نظر گرفته می شود، اما هنوز در چندین جنبه از رویکردهای چاپ بیولوژیک پیشرفت های کافی صورت نگرفته، که باید در سالهای آینده مورد توجه قرار گیرند. برای مثال جایگذاری راهنمای آکسون برای بازسازی مسیرهای عصبی در شرایط in vitro بسیار مهم است. رشد جهت دار آکسون ها و همچنین ارتباط بین سلولی هدایت شده، از اهمیت ویژه ای برای افزایش اعتبار پژوهش های کشف دارو به خصوص در بیماری هایی که تخریب مسیرهای عصبی خاص مشاهده می شود، برخوردار است (مانند مسیر نیگرواستریاتال که در پارکینسون تخریب میشود). سایر نکات کلیدی شامل نکات زیر است : بهینه سازی پارامترهای چاپ برای افزایش بقای سلولهای عصبی؛ شناسایی ترکیبات جوهرزیستی(که با تقلید از بیوماکرومولکول های ماتریکس خارج سلولی مغز، منجر به پشتیبانی

بهتر از سلولهای عصبی مختلف میشود)؛ استفاده از سیستم های پرفیوژن برای دستیابی به بقای طولانی مدت سلول ها و تولید کنترل شده ی مدارها و سیستم های عصبی برای نظارت بر فعالیت الکتریکی آنها. بنا به دلایلی که گفته شد، تلفیق تکنولوژی ارگانوئید ها و تولید بافت های سه بعدی، می تواند به چاپ زیستی برای تولید سیستم های عصبی پیچیده چند سلولی کمک کند. نکاتی که گفته شد، برای حرکت به سمت مدل سازی آزمایشگاهی قابل اطمینان از بافت های عصبی انسان بسیار مهم خواهد بود، که منجر به به محدود شدن استفاده از مدل های نامناسب آزمایشگاهی حیوانی و در عین حال به زمینه سازی برای بهبود تحقیقات زیست پزشکی در زمینه بیماری های عصبی کمک می کند.

چاپ سه بعدی در مهندسی بافت آسیب نخاعی :

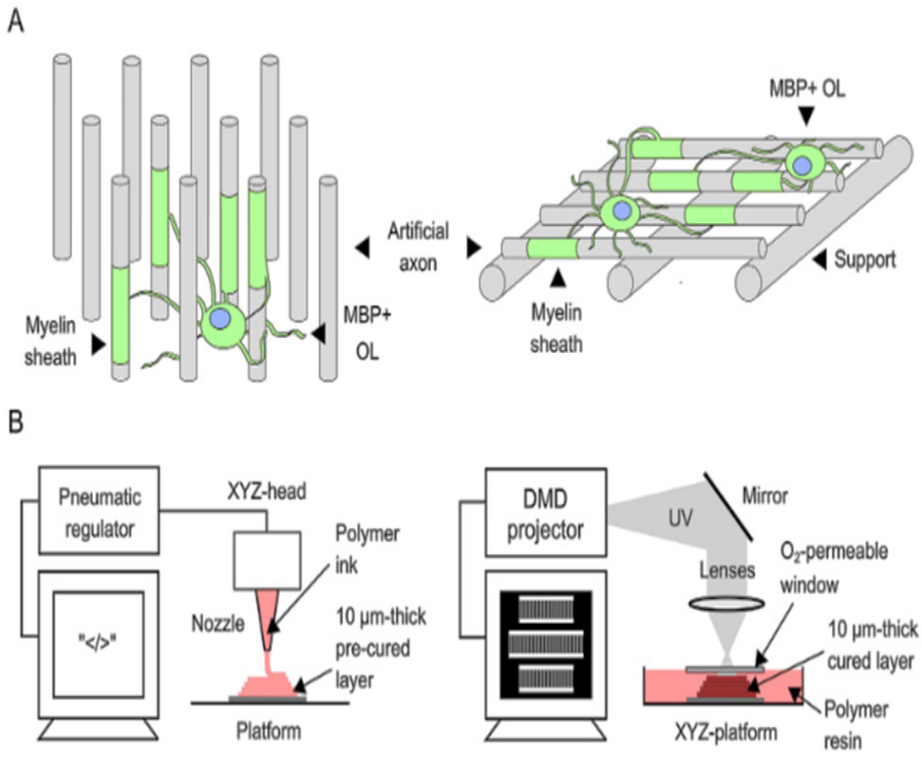
آسیب نخاعی (SCI)،نوعی بیماری سیستم عصبی مرکزی (CNS) است. علیرغم توسعه بسیاری از درمان های بالینی ، روش های درمانی هنوز در مرحله اولیه برای ایجاد پلی میان فضاهای عصبی آسیب دیده و بازیابی کامل عملکردهای عصبی هستند. داربست های بیومتیمیک سه بعدی گزینه موثری در ترمیم سیستم عصبی آسیب دیده، بوده اند. داربست های سه بعدی باعث بهبود پیوند بافت میزبان می‌شود و بافت جدید با پشتیبانی فیزیکی برای سهولت عملکرد سلول، رشد و توسعه پیدا می‌کند. اخیراً ، تکنیک های چاپ زیستی سه بعدی که ممکن است به راحتی ابعاد و شکل داربست بافت سه بعدی را تنظیم کند و توانایی تولید داربست با سلول را داشته باشند ، توجه محققان را به سوی خود جلب کرده‌اند. آسیب به SCI، منجر به ایجاد حفره ای با شکل نامنظم می شود که توسط ماده سفید ذخیره شده ، احاطه شده است. روش ایده آل به منظور قرار دادن یک ماده بیولوژیکی برای ترمیم، قرار دادن آن در حفره است که باعث کاهش آسیب اضافی به بافت عصبی می شود. چاپ زیستی سه بعدی یک فرایند جدید برای ساخت ساختارهای پیچیده در مقیاس بیومیمتیک است. مواد داربست تأثیر قابل توجهی در چاپ پذیری و رشد سلول دارد. علاوه بر مواد زیستی مورد استفاده سنتی ، فناوری چاپ زیستی سه بعدی، پیشرفت هایی را در زمینه تولید بیومواد قابل چاپ ایده آل نشان داده است که برای تقلید از ساختار طبیعی ماتریکس خارج سلولی(ECM)، ارائه می شود. داربست های ساخته شده از بیومواد، می‌توانند فضاهای بسیار کوچکی را برای زندگی کردن سلول ها فراهم کنند. همچنین، این مواد باعث رشد مجدد آکسون در نقاط ضایعه‌دیده و بازگرداندن جریان عصبی می شوند تا عملکرد خود را بدست آورند. این داربست و ترکیب سلولی، با یکپارچه سازی داربست ، پتانسیل رشد را احیا می کنند. هیدروژل، زیست‌ماده‌ای به صورت شبکه های پلیمری و متورم در آب است که به یکدیگر پیوند خورده‌اند و تا حدودی می تواند خاصیت مکانیکی و ساختار نخاع را تقلید کند. برخی از ویژگی های هیدروژل ها شامل موارد تخلخل بالا ، تخریب‌پذیری ، کارآیی، زیست سازگاری، تبدیل شدن سریع به ژل و ضریب الاستیسیته مناسب به منظور بهینه شدن کاربرد آن‌ها در ترمیم نخاع است . هیدروژل ها به دلیل توانایی تشکیل شبکه های پلیمری سه بعدی آب دوست، به عنوان جوهر زیستی مورد توجه قرار گرفته‌اند.از این رو ، روش های چاپ زیستی به طور عمده از هیدروژل ها به عنوان جوهر زیستی برای چاپ، بهره می‌برند. هیدروژل‌هایی که به عنوان جوهر زیستی استفاده می‌شوند، میتوانند با پلیمرهای مصنوعی و طبیعی ترکیب شوند. پلیمرهای طبیعی مانند کلاژن ، هیالورونیک اسید ، کیتوزان ، ژلاتین ، آگارز ، آلژینات ، فیبرین و پلیمرهای مصنوعی مانند پلی لاکتیک اسید (PLA)، پلی لاکتو گلایکولیک اسید (PLGA) ، پلی کاپرو لاکتون (PCL)، پلی گلیکولیک اسید (PGA) ،

پلی اتیلن گلیکول (PEG) به طور گسترده در مهندسی بافت عصبی برای ترمیم SCI استفاده می شوند. مطالعات in vivo که در مدل SCI موش hemisection انجام شده است ، نشان می دهد که داربست ها به خوبی درون زخم جوش می‌خورند و فرآیندهای التهابی مزمن را القا نمی کنند. این مطالعه نشان داد که این ساختارهای سه بعدی می توانند در آینده برای رویکرد های بازسازی مجدد SCI استفاده شوند.

آکسون های مصنوعی تولید شده با چاپ سه بعدی :

تولید میلین یک نقطه عطف اساسی در عملکرد عصبی مهره داران است و تشکیل یا ترمیم غلاف میلین به عنوان علامت مشخصه چندین بیماری سیستم عصبی مرکزی (CNS) است. سلولهایی مانند الیگودندروسیت ها غشای میلین غنی از لیپید محافظ و عایق را تولید و به دور آکسونهای سلولهای عصبی می پیچند. مدل ها و مواد در شرایط آزمایشگاهی برای درک و ارتقا این تعامل بین سلول های گلیال و سلول های عصبی از نظر علمی و تکنولوژیکی مورد توجه هستند. چندین مدل به طور گسترده مورد استفاده قرار گرفته است ، اما به طور معمول گنجاندن سلول های عصبی و الیگودندروسیت ها چالش هایی را در کمی سازی تولید میلین مبتنی بر تصویر ایجاد می کند . همچنین پروتکل های طولانی و هزینه های بالای قابل توجهی را با تکرارپذیری محدود متحمل می شود . اخیراً ، رویکردهای جدید تری که از ویژگی های اصلی آکسون های عصبی تقلید می کنند ، مورد بررسی قرار گرفته است .

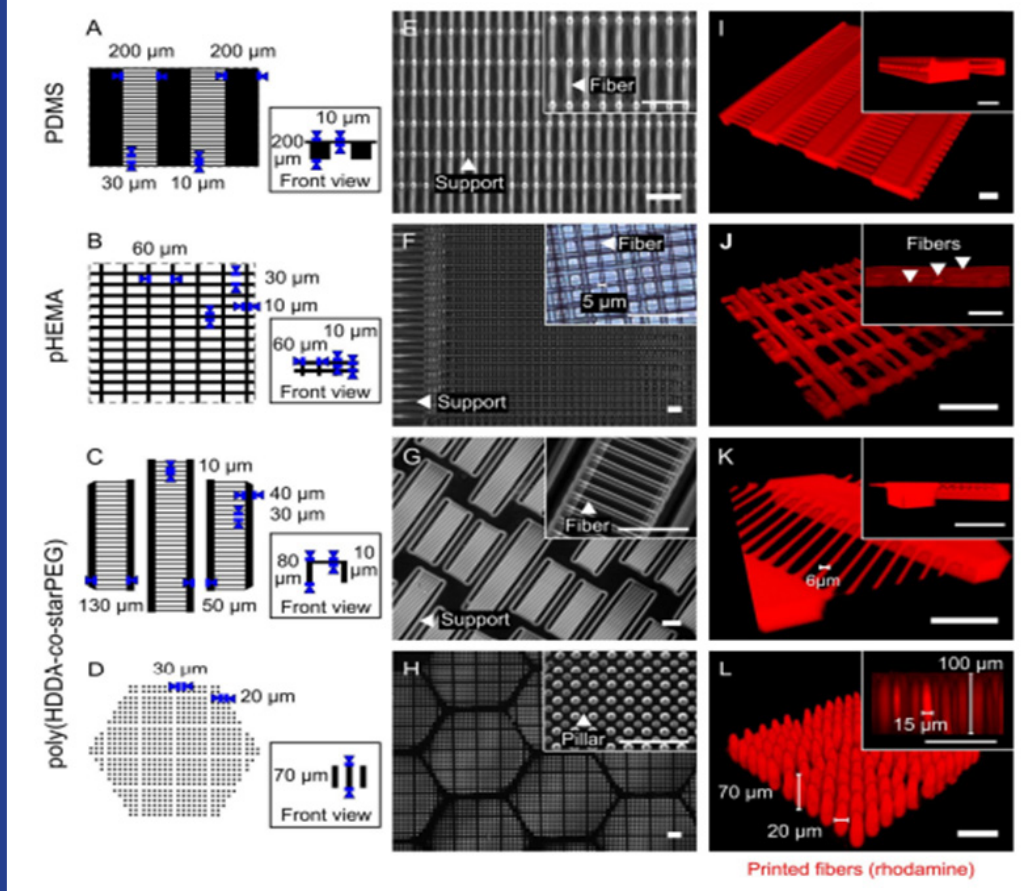
در مطالعه ای نشان داده شده که مدل های تولید شده قبلی از یکی از ویژگی اصلی بافت مغز و به طور خاص آکسون های عصبی غافل شده اند و آن هم سختی مکانیکی بسیار کم آکسون های عصبی است. بافت عصبی از سازگارترین «بافت های نرم» بیولوژیکی با مدول الاستیک یانگ است. محققان در پژوهشی با طراحی دو آرایش از چیدمان آکسون های عصبی به صورت افقی و عمودی به تولید مصنوعی این زوائد سلولی و میلین آنها با استفاده از چاپ سه بعدی زیستی پرداخته اند . آرایش هایی وجود دارند که کنترل مستقل هندسه ی فیبر ، سختی مکانیکی و عملکرد لیگاند را برای تکرار ویژگی های اصلی آکسون های بیولوژیکی در سلامت و بیماری فراهم می کنند . (شکل ۲-A) آنان در تحقیقات خود از دو روش میکرو استریولیتوگرافی جوهرنویسی مستقیم و نوری (PμSL) استفاده کردند. اگرچه تکنیک های مبتنی بر لیتوگرافی امکان ساخت ویژگی هایی با ابعاد ریز را فراهم می کنند اما این مواد دارای الگویی با سختی مکانیکی بالایی هستند. ایجاد ویژگی های پشتیبانی نشده سازگار با مکانیک به دلیل اتصال مدول الاستیک کم ، مکانیک تخلیه و شرایط عملیاتی که اغلب باعث فروپاشی و تغییر شکل ساختاری می شوند ، چالش برانگیز است. میکرو استریولیتوگرافی جوهرنویسی مستقیم و نوری (PμSL) مزایای منحصر به فرد ساخت ریزساختارهای سه بعدی را که به صورت برنامه ریزی شده تعریف شده اند ، به صورت توان نیمه بالا ، با نسبت های عمودی بالا ، قطعات بیش از حد و انعطاف پذیری چاپ مواد الاستیک و ویسکوالاستیک ارائه می دهند. آنان از هر دو فناوری افزودنی یا چاپ سه بعدی استفاده کردند و شبکه ای از پلیمرهای سازگار با طیف گسترده ای از خواص مکانیکی را برای چاپ آرایش های آکسون مصنوعی با قطر کمتر از ۱۰میکرومتر در جهت های عمودی (ستون ها) و افقی (الیاف) ایجاد کرده اند . (شکل ۲-B)



شکل۲ A = : آرایشی از الیاف عمودی (سمت چپ) با قطر یکنواخت در مجاورت بسته های آکسون عصبی و مجراهای ماده سفید که امکان پیچیده شدن کامل به دور الیاف را فراهم می کنند .الیاف افقی (سمت راست) امکان دستیابی وسیع به طول قطعه میلین را فراهم می کند.

B : چاپ مستقیم جوهر (سمت چپ): جوهرهای زیستی از طریق نازل بر روی پلتفرم قرار میگیرند تا ساختارهای سه بعدی از پیش تعریف شده ساخته شوند. (میکرو استریولیتوگرافی نوری (PµSL))

(سمت راست): برش های مدل های طراحی ، به کمک کامپیوتر (CAD) به ترتیب به یک دستگاه میکرو میرور دیجیتال (DMD) که توسط یک منبع نور روشن می شود، ارسال میگردد و به این ترتیب بر روی یک حمام رزین فتوپلیمر قرار می گیرد.



شکل ۳ = ساخت آکسون مصنوعی با دو رویکرد تولید مواد افزودنی مختلف. شماتیک بسته های فیبر (A) که PDMS است و فیبر (B) که pHEMA است با قطر ۱۰ میکرومتر و طول ۳۰-۲۰۰ میکرومتر ، ساخته شده از طریق چاپ مستقیم جوهر. ماسکهای دیجیتالی CAD تولید شده از ماژولهای فیبرپلی (HDDA-co-starPEG) با قطر از پیش تعیین شده ۱۰-۲۰ میکرومتر و طول ۷۰-۱۳۰ میکرومتر ،(C,D) ساخته شده توسط میکرو استریولیتوگرافی نوری (PμSL)

سیستم عصبی چاپ شده بر روی تراشه به وسیله چاپ سه بعدی :

تحقیقات اساسی و کاربردهای جدید در فضای چاپ سه بعدی به سرعت در حال پیشرفت است. در واقع ، چاپ سه بعدی ممکن است یک راه حل بالقوه برای توسعه فناوری های تراشه ارگان های نسل بعدی ارائه دهد ، زیرا الگوی ساخت پایین به بالا را برای سفارشی سازی تراشه ، نمونه سازی سریع و قابلیت پردازش چند ماده فراهم می کند . در میان ارگان های مورد توجه - از جمله سیستم های قلبی عروقی ، گوارشی ، غدد درون ریز ، عضلانی ، عصبی ، تنفسی و اسکلتی ، ایجاد مدل های in vitro برای سیستم عصبی بسیار حیاتی است ، زیرا درمان اختلالات عصبی بسیار مهم است . مطالعات عفونت های ویروسی نشان می دهد که سلولهای Schwann از طریق برهم کنش با مسیرهای آکسون در انتشار آکسون به سلول شرکت می کنند. سلولهای Schwann و نورونهای هیپوکامپ مقاوم به عفونت شبه ویروس (PRV) منتقل شده از آکسونها نیستند. این کار نشان می دهد که چاپ سه بعدی بستر ارزشمندی را برای توسعه یک سیستم عصبی قابل تنظیم بر روی تراشه فراهم می کند. در نهایت ، ساختارهای چند مقیاس چاپی سه بعدی که رابط های بافت عصبی - حیاتی برای عملکرد اندام را بازسازی می کنند ، ممکن است قابلیت های مدل های کشت سلولی را گسترش دهند و گزینه های مناسبی برای مطالعات حیوانی برای تحقیقات بنیادی ، غربالگری دارو و کاربردهای سم شناسی فراهم کنند. اطلاعات مسیر چاپگر برای میکرو کانال های زیرلایه ای و اتاق های سه گانه به ترتیب با استفاده از نرم افزار طراحی به کمک کامپیوتر (PTC Creo Parametric),(CAD) ساخته شد. مدل های CAD ابتدا با استفاده از یک برنامه برش کراس پلت فرم (KISSlicer) به اطلاعات مسیر چاپگر (Gcode) تبدیل شدند و سپس با استفاده از یک برنامه LabVIEW سفارشی به چاپگر منتقل شدند. چاپ سه بعدی با استفاده از یک سیستم سفارشی متشکل از یک چاپگر صنعتی چاپ شدند. سیستم عصبی از شبکه پیچیده ای از نورون ها ، نوریت ها ، گلیا و ECM تشکیل شده است . این اجزا در CNS سازمان یافته اند که در درجه اول از نورون های CNS ، آستروسیت ها و سایر سلول های پشتیبانی کننده تشکیل شده اند. و PNS ، متشکل از سلولهای عصبی PNS (دستگاه عصبی محیطی)، سلولهای Schwann مرتبط با آکسون و انتهای آکسون تخصصی که باعث تحریک بافت های محیطی می شوند. یک مزیت عمده این روش توانایی ایجاد محیط های مایع جداگانه برای آکسون های عصبی است که آنها از آنجا سرچشمه می گیرند. بنابراین ، یک بی نظمی در سیستم عصبی - به عنوان مثال یک تلقیح ویروسی - می تواند به محفظه با اجسام سلول عصبی ، یا به محفظه حاوی آکسون ها اعمال شود .

این توان عملیاتی ممکن است در آینده با استفاده از روشهای اکستروژن چندگانه ، یا با افزایش سرعت خطی اکسترودر ، که در محدوده ۰٫۱-۱ میلی متر s-۱ بود ، بهبود یابد. مونتاژ بستر چاپ شده ۳D و اجزای محفظه بالا منجر به یک ۳DNSC کامل شد. یک ویژگی متمایز از سیستم های چاپ سه بعدی در شرایط in vitro نسبت به محفظه ای معمولی و سیستم های میکروسیالی ، قابلیت نمونه سازی سریع است. از چاپ سه بعدی برای ایجاد سیستم عصبی بر روی تراشه با تهیه مونتاژ خودکار اتاق ها و طراحی اختصاصی میکروکانال ها و هندسه محفظه استفاده شد. سنجش های ویروسی برای نشان دادن اتصال بیولوژیکی در میان اجزای سلولی منفرد (به عنوان مثال نورون ها و گلیا) ، و نشان دادن انعطاف پذیری و کاربرد فناوری استفاده شد. سلولهای شوان و سلولهای عصبی هیپوکامپ مقاوم در برابر عفونت سلول آکسون با ویروس PRV ، نشان دهنده انتقال ویروس است. ادغام موفقیت آمیز اجزای عصبی متعدد نشان می دهد که تولید مواد افزودنی ممکن است به عنوان یک رویکرد ساخت موثر برای توسعه فناوری های تراشه آلی قابل تنظیم استفاده شود.

کارهای آینده بر روی :

۱) الگوی مستقیم نورونها و گلیا

۲) گسترش این کار به شبکه های میکرو کانال ۳ بعدی

۳) تصویربرداری از سیناپس ها و سایر تماس های سلول-سلول نزدیک

٤) معرفی اجزای گلیال CNS

٥) بررسی فعالیت الکتریکی عصبی بر عملکرد فیزیولوژیکی

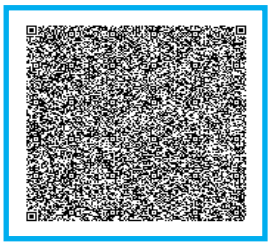
٦) سفارشی سازی تراشه های CNS به طور خاص بر روی مدل های مغزی متمرکز شده است.

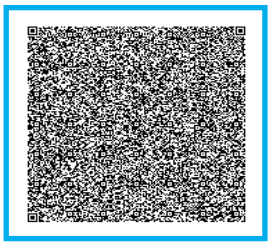
نتیجه گیری :

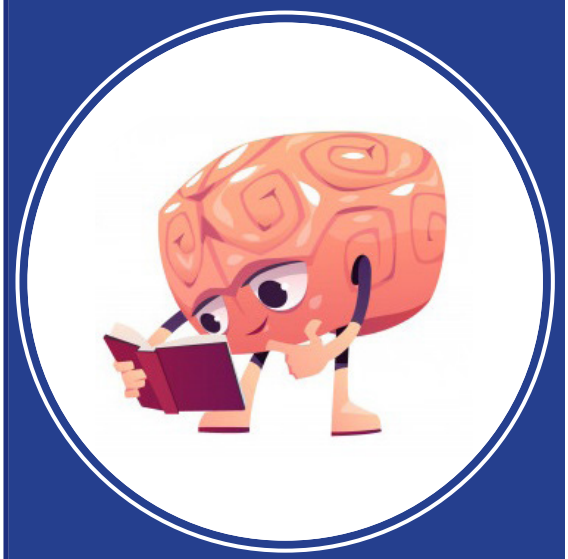
چاپ زیستی سه بعدی تکنیک نسبتاً جدیدی در مهندسی بافت است و امکان ایجاد زیست تطبیقی بی سابقه ای را ایجاد کرده است. این تکنیک که پتانسیل بالایی برای تبدیل شدن به یک روش ساخت متداول در پزشکی دارد، ساخت داربست ها و بافت ها را با پیچیدگی ساختاری بالا و طراحی انعطاف پذیر آنها را امکان پذیر میکند. چاپ زیستی سه بعدی به منظور ایجاد و پیوند زدن بسیاری از بافت ها مثل پوست چند لایه، استخوان، رگ، نای و ساختارهای غضروفی مورد استفاده قرار گرفته است. از کاربرد های دیگر این تکنیک میتوان به ساخت مدل های بافت سه بعدی برای تحقیقات، کشف دارو و سم شناسی اشاره کرد. پیشرفت های اخیر این توانایی را به ما داده تا مواد زیست سازگار، سلول ها و ترکیبات دیگر را در ساختارهای سه بعدی همچون بافت های زنده عملکردی چاپ نماییم. یکی از زمینه های پیدایش این تکنیک، رفع کمبود بافت ها و اندام های مناسب برای پیوند اعضا در پزشکی بازساختی بود. در مقایسه با چاپ غیر بیولوژیک، چاپ زیستی سه بعدی چالش های خاص خود را دارد از جمله انتخاب ماده، انواع سلول های مورد استفاده در بافت، فاکتور های رشد و تمایز و همچنین چالش های تکنیکی مربوط به حساسیت سلول های زنده و ساختار بافت. همینطور که ما به سوی چاپ بافت های پیچیده تر پیش می رویم، (از بافت دو بعدی مانند پوست، بافت های توخالی مثل رگ های خونی، تا اندام های توخالی مانند مثانه و در نهایت اندام های توپر مثل کلیه) با چالش های متفاوتی مواجه میشویم که برای حل این چالش ها تحقیقات بین رشته ای گسترده نیاز است و پرداختن به این پیچیدگی ها نیاز به تلفیق فناوری های حوزه های علوم بیومتریال، روش های تصویربرداری پزشکی، مهندسی سلول و پیشرفت در تکنیک های چاپ زیستی است که منجر به پیشرفت بیشتر در ساخت بافت های خاص

بیمار خواهد شد. با تلاش هایی که تاکنون صورت گرفته، میتوان امیدوار بود که در آینده، پیشرفت در این زمینه منجر به ساخت شبیه ترین اندام های جایگزین بدن انسان با قابلیت پیوند موفق شود.

- منابع :







مصاحبه

مهتاب داودی
mahtabdavoodi789@gmail.com

دکتر ماندانا محی الدین

ایمونولوژیست و محقق در زمینه ی سلول های بنیادی

سلام خانم دکتر ممنون از وقتی که در اختیار ما گذاشتید ، لطف کنید در ابتدا جهت آشنایی با فعالیت‌هاتون کمی در رابطه با طرح هایی که در زمینه سل تراپی داشتید برامون بگید و بفرمائید که از چه زمان و مقطعی سراغ حیطه ی سلول بنیادی رفتید ؟

سلام، من ماندانا محیالدین بناب هستم. رشته ی من ایمونولوژی است و در حال حاضر در زمینه سلول های بنیادی دیگر فعالیتی ندارم. ولی در رابطه با سابقه فعالیت هایم، من در سال ۱۹۹۱ برای آموزش روشهای پاراکلینیکی پیوند مغز استخوان به سوئیس اعزام شدم. پیوند مغز استخوان همان طور که میدانید، پیوند سلولهای بنیادی خونساز است. پس از اتمام دوره آموزشی به ایران برگشتم. در ایران به همت آقای پرفسور قوام زاده، بخش پیوند مغز استخوان بیمارستان شریعتی راه اندازی شد که راه اندازی بخش های آزمایشگاه را من عهده دار بودم. در آزمایشگاه ما قسمت های تخصصی مختلفی داشتیم و بعدها هم بخش دیگری (clean room) به منظور کشت سلولهای بنیادی به آنها اضافه کردیم. ابتدا روی سلولهای بنیادی هماتوپویتیک یا خونساز کار میکردیم و در تلاش بودیم که آنها را تکثیر کنیم و بعد به بیماران تزریق کنیم (در مواردی که بیماران دهنده های خردسال داشتند و سلولهای بنیادی

کافی بدست نمی آمد). کار روی این موضوع خیلی موفقیت آمیز نبود زیرا سلولهای بنیادی خونساز خیلی راحت رشد و تکثیر پیدا نمیکنند. همان موقع بود که من به مطالعه روی نوع دیگری از سلولهای بنیادی پرداختم. در چندین مقاله با سلولهای بنیادی مزانشیمی آشنا شدم که در مطالعات حیوانی روی بیولوژی این سلولها کار شده بود. ویژگی این سلولها برای من بسیار جذاب بود بنابراین تصمیم گرفتم که این سلولها را از بافتهای مختلف بدن جدا کرده و کشت دهم. در شروع من از سه بافت مغز استخوان، خون بندناف و خون محیطی برای کشت و جداسازی سلولهای بنیادی مزانشیمی استفاده کردم که اتفاقا این کار در آن زمان پایان نامهی دکترای من بود. در زمانی که روی بیولوژی و شناختن ویژگی این نوع سلولها کار میکردم، هر مقاله مرتبط به آن را که پیدا می کردم می خواندم. در حین مطالعه و شناخت بیشتر این سلولها متوجه این موضوع شدم که سلول های بنیادی مزانشیمی برای درمان بیماری های مختلف می توانند بسیار کمک کننده باشند. یعنی همان طور که الان همگان میدانند این سلولها ویژگی های منحصر به فردی مانند رشد و تکثیر خوب در آزمایشگاه، مهار و تنظیم پاسخ های اقزایش یافته سیستم ایمنی، خاصیت ضد التهابی، توانایی تولید فاکتورهای رشد برای سلولهای سالم اطراف بافت های آسیب دیده، توانایی مهاجرت به طرف بافت آسیب دیده و توانایی تمایز به بافتهای مختلف بدن را دارند. جالب تر از همه اینکه این سلولها ایمونوژن نیستند. یعنی توسط سیستم ایمنی شناسایی و پس زده نمیشوند و بنابراین میتوانیم از آنها به صورت آلوژن نیز در بیماران استفاده کنیم. به نظر من برای درمان بسیار مفید می آمد. در آن زمان یعنی سال ۱۳۸۲ طی کار کردن بر روی این سلولها، طرحی نوشتم که بتوانیم این سلولها را در بیماران قلبی استفاده کنیم . برای اجرای طرح نیاز به همکاری متخصصان بیماریهای قلب داشتیم. برای جلب همکاری، طرح را به اساتید قلب نشان دادیم و چون در آن زمان سلولهای بنیادی برای درمان، زیاد شناخته شده نبودند تقریبا دو سال این طرح در دست من گشت و من نتوانستم همکاری کاردیولوژیست ها را جلب کنم. در حقیقت ما میخواستیم روی بیماران قلبی که درمانی نداشتند، کار کنیم و چون اولین بار بود، کسی ریسک نمیکرد. ما مطالعات حیوانی هم نداشتیم برای اینکه مطالعات سلولهای بنیادی مزانشیمی در حیوانات، در سطح دنیا خیلی کار شده بود و بی ضرر بودن خود را نشان داده بود. ما هم که در بخش پیوند مغز استخوان کار میکردیم آنقدر از سلولهای بنیادی هماتوپویتیک استفاده کرده بودیم که تقریبا عوارض آنها را میشناختیم و مشکلی در بحث استفاده اتولوگ سلولها بنیادی مزانشیمی به وجود نمی آمد. ولی با این حال باید افراد را هم از بیماران قلبی داوطلب و هم از بیمارانی که هیچ نوع درمانی روی آنها پاسخگو نبود انتخاب میکردیم. خلاصه بعد از دو سال این طرح را به بیمارستان امام خمینی بردیم، و رئیس بیمارستان امام خمینی روانشاد جناب آقای دکتر میرخانی قبول کردند که در این طرح با ما همکاری کنند. برای اولین بار استفاده از سلولهای بنیادی مزانشیمی در درمان بیماران در ایران کلید خورد. ما در این طرح ،۱۰ بیمار را در دو گروه ۵ تایی استم سل تراپی کردیم . یک گروه در زمان bypass یعنی وقتی عمل قلب باز انجام میدادند ، سلول ها را به عضله قلب دور ناحیه اسکار تزریق کردیم و برای گروه دیگر در زمان آنژیوپلاستی سلولها را از طریق رگ خونی وارد کردیم. نتایج این طرح ایمنی استفاده از سلولهای بنیادی مزانشیمی در انسان را نشان داد و همینطور تا حدودی اثربخشی را، چون بیماران ما نسبت به گروه مشابه نتایج بهتری داشتند. این طرح در مجله فرهنگستان علوم پزشکی ایران معرفی و چاپ شد. تقریبا همزمان من طرحی

را برای درمان بیماران MS با استفاده از این سلولها نوشتم. چون فکر کردم سلولهای بنیادی مزانشینی به دلیل ویژگی هایی که دارند که در بالا به آنها اشاره شد، برای بیماریهای اتوایمیون می تواند مفیدتر باشد. زیرا میدانیم، افرادی که دارای بیماری های خود ایمنی مثل MS هستند، سیستم ایمنی تحریک شده دارند و این سیستم بر علیه خود فرد فعالیت میکند؛ پس این سلولها میتوانند جلوی این فعالیت اضافی سیستم ایمنی را بگیرند. بعد از گرفتن مجوزهای لازم و بودجه، ۱۰ بیمار MS انتخاب شدند و با همکاری جناب آقای دکتر جمشید لطفی و خانم دکتر سپیده یزدان بخش برای اولین بار در دنیا استم سل تراپی روی بیماران MS با سلولهای بنیادی مزانشیمی انجام شد. در نتیجه ی این کار، هم ایمنی این روش مجدد تایید شد و هم بیماران MS نسبت به گروه کنترل جواب خوبی به این درمان دادند و پیشرفت بیماری بیشتر بیماران کند شد و در بعضی افراد پیشرفت بیماری تا مدتها متوقف شد. بعد کم کم پزشکان با دیدن این نتایج جرئت کردند که از این روش ها استفاده کنند. ما در ادامه با همین روش (Mesenchymal stem cells therapy) روی بیماران آرتروز زانو، بیماران با مشکلات چشمی، بیماران کلیوی و بیماران کبدی کار کردیم. گروه های دیگر هم در مراکز پژوهشی، شرکت ها، و بیمارستانهای دیگر شروع به کار روی این سلولهای بنیادی مزانشیمی کردند. من کار بر روی بیماران MS را ادامه دادم و طرح دیگری را با ۵۰ بیمار با همکاری اساتید نورولوژی دانشگاه علم پزشکی تهران شروع کردیم. منتها در ادامه به جز جناب آقای دکتر محمد علی صحرائیان، نورولوژیست های دیگر کنار کشیدند و این طرح از ۵۰ بیمار به ۲۵ بیمار رسید و با این تعداد به پایان رسید. نتایج این طرح به ما نشان داد که بیماران یکسال پس از تزریق شرایط بسیار خوبی دارند و پیشرفت بیماری در آنها متوقف می شود ولی بعد از یکسال بیماری مجدد شروع به پیشرفت میکند. به این دلیل تصمیم گرفتیم که یک دُز دیگر بعد از یکسال تزریق کنیم که این طرح متاسفانه به دلیل اینکه نتوانستیم بودجه بگیریم ناتمام ماند و ما تنها روی ۴ بیمار کار کردیم که نتایج آن بسیار خوب بود و مقداری از بودجه آن را آقای دکتر صحرائیان و یک مقدار هم شرکت سیناسل تقبل کردند ولی متاسفانه برای ادامه نتوانستیم بودجه ای بگیریم و طرح متوقف شد. من در آن زمان در شرکت سیناسل کار میکردم و برای تجاری سازی استم سل تراپی بیماران MS ، طرح دیگری نوشتم که در مقایسه با دارو روی ۱۰۰ بیمار کار کنیم. برای این که یک محصول تجاری شود باید مطالعه فازهای ۱ تا ۳ برای آن محصول زیر نظر سازمان غذا و دارو انجام شود. ما که قبلا فازها ۱ و ۲ را کار کرده بودیم، سازمان غذا و دارو نتایج آنها را پذیرفت. قرار شد فاز ۳ را که همین طرح آخر بود در شرکت سینا سل کار کنیم. از شروع ثبت اولیه این طرح در سازمان غذا و دارو تا شروع کرونا ٤ سال طول کشید. و ما در این چهار سال در سازمان رفت و آمد کردیم، پروتکل ها را نوشتیم، بردیم و آوردیم اما به نتیجه نرسید و فعلا آن طرح هم متوقف شده. این ماجرای stem cell Therapy من به صورت خلاصه بود.

در مورد بانک خون بندناف و سلول بنیادی که به همت و ایده شما برپا شد بفرمائید. این که این ایده چگونه به وجود آمد و چه کسانی و یا چه ارگان‌هایی از آن‌ها حمایت کردند؟

همان طور که میدانید، پیوند مغز استخوان به دو صورت است. اتولوگ که از خود بیمار مغز استخوان را میگیریم و دیگری آلوژن که از خواهر یا برادر بیمار که HLA مشابه دارند گرفته می شود. HLA

در پیوند سلولهای بنیادی خونساز برعکس پیوند عضو بسیار مهم است که Identical یا مشابه باشد. در روش اتولوگ، سلولهای مغز استخوان بیماری که در remission (حالتی که بیماری پس از دریافت دارو غیرفعال است و بهبود مشاهده می شود) است جمع آوری و ۴ روز در یخچال نگهداری می شود. بعد بیمار شیمی درمانی شدید می شود که سلولهای سرطانی از بین بروند (البته این دُز بالا سلولهای سالم مغز استخوان راهم از بین میبرد اما ما چون قبلا این سلولها را ذخیره کردیم، ترسی برای از بین رفتن سلولهای سالم نداریم). بعد سلولها ذخیره شده را به خود بیمار بر می گرداندیم و این سلولهای بنیادی خونساز در مغز استخوان جایگزین شده و شروع به تکثیر، خونسازی و سلول سازی میکنند. بعضی اوقات ممکن بود که خود بیمار مدت زیادی، مثلا ۸ ماه، یک و یا دو سال در remission باشد. در این حالت ممکن بود که شیمی درمانی شدید برای پیوند مغز استخوان به ضرر بیمار هم باشد. باید این سلولها مدت زیادی ذخیره می ماندند تا اگر مجدد بیماری عود کرد، بیمار تحت شیمی درمانی قوی قرار بگیرد و بعد با پیوند سلولهای نگهداری شده خودش به بهبودی برسد. در این حالت باید این سلولها در ازت مایع که دارای دمای ۱۹۶ درجه (و بخار آن دمای منفی ۱۷۰ درجه) دارد، منجمد و نگهداری شوند. با این روش تا سالها میتوان این سلولها را زنده نگه داشت. بخش انجماد را برای اینکار در بیمارستان شریعتی راه اندازی کردیم. در زمانی که هنوز قسمت انجماد کاملا آماده نبود، بیمار خرد سالی از کشور عراق داشتیم که مبتلا به سرطان خون بود. دهنده نداشت ولی مادرش باردار بود. مادر در ماه هفتم، آمنیوسنتز شد که جنین HLA مشابه با بیمار داشت. اساتید پیوند تصمیم گرفتند که بیمار را با خون بندناف جنین درمان کنند. برای این منظور ما باید ۴ روز قبل بیمار را با شیمی درمانی آماده می کردیم و بعد از ۴ روز خون بندناف را با روش سزارین از جفت می گرفتیم و همان روز به بیمار تزریق میکردیم. هماهنگ کردن این شرایط برای من بسیار دشوار بود (که در طی هماهنگی آن سه چهار کیلو لاغر شدم) چون بیمار در اثر درمان و شیمی درمانی شدید، مغز استخوان خود را از دست داده بود و اگر به هر دلیلی نمیتوانستیم خون جفت را به او تزریق کنیم، بیمار فوت میکرد. اما خوشبختانه این کار به خوبی پیش رفت. چون روش موفقیت آمیز شد اساتید پیوند دومین بیمار مبتلا به تالاسمی را که آن هم دهنده نداشت ولی مادرش باردار بود به این روش درمان کردند و دقیقا همان موارد قبلی طی شد. اضطراب و هماهنگی سنگین این پروسه برای از دست ندادن این خون و سلولها، فشار سنگینی به من وارد میکرد. این باعث شد که به آقای پرفسور قوام زاده پیشنهاد انجماد و ذخیره سازی خون بندناف را قبل از آماده سازی بیمار برای پیوند بدهم. ایشان هم که خودشان به این امر باور داشتند، این موضوع را قبول کردند. ما بانک خون بندناف را راه اندازی کردیم و بعد این کار در سطح بزرگت ری انجام شد یعنی نه تنها برای افرادی که دهنده ندارند و مادر باردار داشتند، بلکه خون بندناف تمامی زایمان ها که دور ریخته میشود گرفته میشد ، منجمد و ذخیره میگردید. این امر و طرح «تاسیس بانک خون بندناف» بودجه سنگینی را میطلبید که با پیگیری های بسیار ، در نهایت دانشگاه علوم پزشکی تهران ضمن تایید علمی و ضرورت طرح، نامه ای با ذکر این مورد که این طرح، طرح ملی است و باید بودجه آن از طرف دولت تامین شود، بودجه ایی برای طرح تصویب نکرد. ولی بودجه نهایی به همت و پیگیریهای پروفسور قوام زاده از طرف مجلس تامین شد. خوشبختانه بعد از رفتن من از بخش پیوند، بانک خون بند ناف در بخش پیوند سلولهای بنیادی بیمارستان شریعتی به فعالیت خود ادامه داد و تا الان هم ادامه دار است که بیماران زیادی از سلولهای ذخیره این بانک استفاده کرده اند.

خدمتتون عرض کردیم که این شماره از نشریه ما با موضوع بیماری‌های مغز و اعصاب است. لطفا در رابطه با این موضوع که استفاده از سلول بنیادی تا چه اندازه در درمان این بیماری‌ها تاثیر گذار بوده برامون بگید.

متاسفانه در حال حاضر برای خیلی از بیماریهای مغز و اعصاب مانند MS، ALS، یا بیماریهای نورومتابولیک درمان قطعی وجود ندارد. متاسفانه در کشورمان ایران ،فراوانی این بیماری ها هم کم نیست. اخیرا سلولهای بنیادی برای درمان بیماریهای سخت درمان ، راه امیدوار کننده ایی گشوده است. در حال حاضر مشکل استفاده از سلولهای بنیادی یافتن پاسخ این سئوالات است: چه سلول بنیادی برای چه بیماری مناسب تر است؟ در چه مرحله بیماری درمان انجام شود؟ چه دزی از سلول مناسب است؟ سلول دستکاری شده یا نشده، کدام مناسبتر است؟ و غیره. من بر این باورم که دانشجویان علاقمند ما در جهت یافتن پاسخ این سئوالات همپای پژوهشگران دیگر نقاط دنیا کار خواهند کرد و آرزو دارم دست یاری برای به ثمر رسیدن پژوهش این دانشجویان هم فراهم شود. روزی نیست که من مقاله ایی در رابطه با سلولهای بنیادی و بیماریهای مغز و اعصاب در اینترنت نبینم. با اینکه بیشتر آنها پژوهشی برای شناخت هر چه بهتر سلولهای بنیادی هستند ولی مطالعات بالینی هم که در سایت های مختلف ثبت می شوند کم نیستند. این روند ثبت درمان اکنون به دلیل کرونا کمی کند شده است ولی واقعیت به این صورت هست که این سلولها چون فاکتورهای رشد عصبی را هم ترشح میکنند، خیلی در درمان بیماریهای عصبی کاربرد دارند. می دانیم که سلولهای بنیادی مزانشیمی را می توان از بافتهای مختلف بدن تهیه کرد. ولی در این امور بیشتر از سلولهای بنیادی مزانشیمی جدا شده از بافت چربی، مغز استخوان و قسمتهای مختلف جفت مانند ژل وارتون، بند ناف و خون بندناف استفاده میشود.

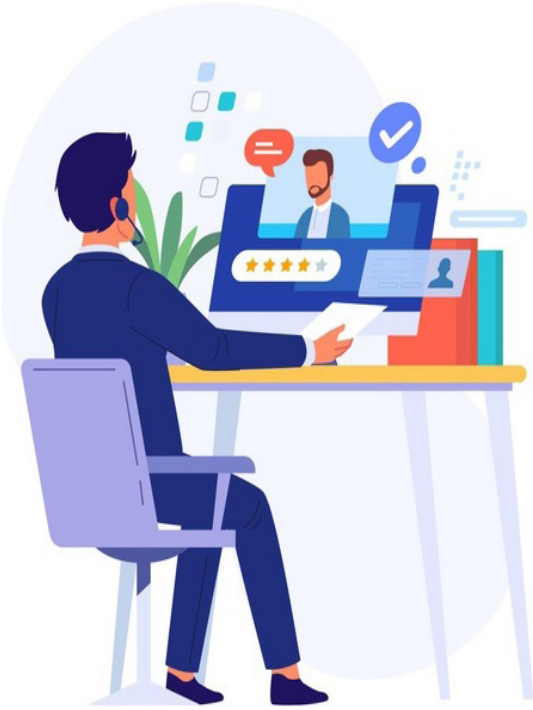
اگر بخواهیم جایگاه کشور ایران را در حیطه سلول بنیادی و درمان با سایر کشورها مقایسه کنیم، ایران در چه رتبه ای قرار میگیرد؟ و از نظر شما عوامل پیشرفت یا عدم پیشرفت ما چیست؟

ایران اوایل بسیار خوب عمل میکرد و وضعیتش عالی بود. به مرور کشورهای دیگر هم با دیدن موارد موفق سلول درمانی، جرئت حضور در این عرصه را پیدا کردند. در این زمان چون سایر کشورها پیشرفت بزرگتری داشتند ما در مقام پایین تری قرار گرفتیم. یک مقدار در ایران مباحث هزینه وجود دارد. پژوهش در میدان سلول های بنیادی نیازمند بودجه کافی و زیاد است. ما در stem cell وضعیت خوبی داشتیم اما اکنون متاسفانه یک مقدار کند شدیم زیرا پژوهش کلا بودجه زیادی می خواهد و بودجه اختصاص داده شده از طرف دانشگاهها و نهادهای دولتی کافی نیستند. راه چاره این است که مانند دیگر جاها در دنیا پژوهش های ما بتواند پاسخ مسائل بخش خصوصی را بدهد و مشکلات کاری آنها را برطرف کند. از طرف دیگر بخش خصوصی هم باید براین باور باشد که برای پیشرفت کار خود نیاز به نوآوری دارد و می تواند از پژوهشگران استفاده بکند. در این صورت بخش خصوصی در پژوهش ها سرمایه گذاری خواهد کرد. بر طرف شدن کندی در صدور مجوزها و کم شدن کاغذبازی ها یکی دیگر از عوامل کند شدن سیر پیشرفت هست. امیدوارم که از پس این تحریم ها شرایطی به وجود بیاید که ما مقام قبلی را بدست بیاوریم.

با توجه به اینکه شاید اکثر مخاطبان نشریه ما دانشجویان زیست شناسی باشند و اهتمام به این نکته که رشته‌های تحقیقاتی همت و پشتکاری قوی میطلبند، برای ما از چالش‌ها و عواملی که در دوران تحصیل و یا تحقیقاتتون شما رو نا امید و یا دلشکسته میکرد و از انگیزه‌ی ادامه راهتون بفرمائید.

اکثر جواب هایی که از طرف همه به این نوع سوال شما داده میشود، یک مقدار شعارگونه هستند. اتفاقی که برای من افتاده نمیتواند نصیحتی برای سایرین باشد. در این مورد مصرع بسیار زیبایی از عطار است که می گوید «تو پای به راه در نه و هیچ مپرس. خود راه بگویدت که چون باید رفت». من همیشه به دنبال پاسخ سوالات خودم بودم. مثلا اگری کاری را انجام میدادم به دنبال مکانیسم آن بودم، دنبال چرایی وقوع اتفاقات بودم. به دلیل علاقه، کار و مطالعه و پژوهش میکردم. یک مثال بزنم، من زمانی که اولین بار روی سلول های مزانشیمی کار میکردم، میخواستم بدانم که از چه منبعی میتوان اینها را گرفت و بعد ثابت کنم که stem cell هستند. من تعریفی که از stem cell ها داشتم این بود که این سلولها نامحدود تکثیر پیدا میکنند. در کار روی بافت های مختلف برای کشت سلول های بنیادی مزانشیمی، سلولها را کشت میدادم و مارکرهای سطحی آنها را تست میکردم، توانایی تمایز به سلولهای دیگر آنها را می سنجیدم و طول تلومر آنها را اندازه گیری میکردم (چون میدانیم که هر سلولی که طول تلومر آن به مرور کوتاه شود دیگر توانایی تکثیر نامحدود ندارد) و میخواستم ثابت کنم طول تلومر این سلولها ثابت است. سلولها را پاساژ میدادم و هر دفعه تمامی این مراحل را تکرار میکردم. هنگام انجام این مراحل متوجه شدم که در طی پاساژهای متوالی طول تلومر کوتاه میشود. فکر کردم کارم را اشتباه انجام میدهم. چند بار کار را تکرار کردم، محیط ها و ریجنت ها را عوض کردم ولی نتیجه همان می شد. از طرف دیگر می دیدم که به مرور در محیط کشت من پدیده ای به وجود می آید و مواد زائد و تکه پاره های سلولی در محیط پدیدار می شوند. مطالعه کردم و متوجه شدم این پدیده ای به نام hayflick phenomenon است که معمولا در کشت هایی با سلولهای پیر، به وجود می آید. همه موارد را کنار هم قرار دادم و این جرقه در ذهنم زده شد که «نکند این سلولها در حال پیر شدن هستند» و با بررسی تمام موارد به وجود آمده متوجه شدم که با aging سلولها روبه رو هستم. این موضوع برای من بسیار جالب بود چرا که نشان می داد سلولهای بنیادی تکثیر نامحدود ندارند و حداقل در محیط کشت دچار پیری می شوند. فکر کردم که این موضوع جدید است و حرف تازه ایی برای گفتن دارد و می تواند برای دیگران هم مفید باشد. به همین دلیل آن را در مقاله ایی تحت عنوان Aging of mesenchymal stem cell in vitro در مجله BMC cell biolology به چاپ رساندم. این مقاله به عنوان «برترین مقاله» تحقیقی فرهنگستان علوم پزشکی ایران معرفی شد، و برنده جایزه مقاله برتر این فرهنگستان شد که تاکنون حدود ۱۰۰۰ ارجاع پیدا کرده است. علاقه من به کارهای پژوهشی و اصرارم به یافت پاسخ پرسش هایم مشوق من بودند. پیشرفت قطعا زحمت، علاقه بسیار زیاد و پشتکار میطلبد. همه، این داستان را شنیده ایم که لویی پاستور به همراه همکار خود فعالیت میکرد ولی برعکس همکارش پاستور کاشف بزرگی بود. همکارش به او می گفت که تو همه این ها را شانسی پیدا کرده ای. خب این موضوع درست است. من نمیخواهم خودم را با پاستور مقایسه کنم اما قطعا من هم این aging را شانسی بین کارهایم پیدا کردم. پاستور به همکارش جواب داده بود که «شانس به سراغ کسی میرود که زمینه آن را مهیا کند.» چون من در حال کار کردن بودم و این اتفاق را دیدم باعث جرقه زدن در ذهنم شد. پیدا کردن aging شانسی بود ولی اگر زمینه اش

فراهم نبود هیچ گاه من به این مورد پی نمیبردم. جوان ها خودشان بهتر از من میدانند چه کار باید بکنند، باید امکانات هم برایشان فراهم شود. من واقعا در طول دوران کارم بسیار دانشجویان علاقمند و پرکاری را دیده ام، وظیفه ما هم فراهم آوردن امکانات و محیط مناسب برای کار کردن آنها است تا بتوانند علاقه خود را بکار بگیرند و به ظهور برسانند و این علم را گسترش دهند. این کندی پیشرفت تقصیر دانشجویان ما نیست، علاقمند هستند، یک مقدار پشتکار میطلبد و بعد هم امکاناتی که فراهم آوردن آنها به عهده نهادهای دولتی، بخش خصوصی و افراد علاقمند به پیشرفت کشور است.



بسیار سپاس گزاریم از لطف شما. اگر نکته و یا توصیه‌ای دارید در پایان بفرمائید.

خیر نکته ای نیست. من همیشه از این که دانشجویان علاقمند و با پشتکار نتوانند کاری انجام بدهند و یا جایی برای فعالیت هایشان پیدا کنند بسیار متاسف میشوم. آرزوی موفقیت برای همه ی دانشجویان علاقمند دارم.

فاطمه رضایی بدر
f.rezaeibadr@yahoo.com

CinnaGen Company

1 شرکت سیناژن

در سال های اخیر شرکت های داروسازی و بیوتکنولوژی ایرانی گام های بلندی در تولید داروهای بیماری های اعصاب مانند بیماری پارکینسون، صرع، آلزایمر، ام اس و غیره برداشته و در تلاش اند تا داروهایی اثربخش تر و کم هزینه تر برای درمان و یا ارتقای کیفیت زندگی بیماران مبتلا به بیماری های عصبی تهیه کنند. از جمله این شرکت های پیشرو میتوان به شرکت های بیوسان فارمد، اسوه، راموفارمین، زهراوی و بسیاری شرکت های دیگر اشاره کرد.

● شرکت **سیناژن** در سال ۱۳۷۳ با هدف تولید محصولات بیوتکنولوژی نوین تاسیس و اکنون به بزرگترین تولید کننده محصولات بیوتکنولوژی پزشکی در منطقه خاورمیانه تبدیل شده است. آنزیم ها، معرف های بیولوژی مولکولی و کیت های تشخیصیPCR، از اولین محصولات سیناژن بوده پس از آن این شرکت اقدام به تولید آنتی بادی های مونوکلونال تشخیصی گروه های خونی کرد. اکنون تمرکز این شرکت بر توسعه محصولات بیوسیمیلار در زمینه بیماری های خود ایمنی، ام اس، ناباروری، اختلالات هورمونی (مانند کمبود هورمون رشد)، دیابت، پوکی استخوان، بیماری های کلیوی و سرطان، و همچنین ارائه خدمات تحقیق و توسعه است.

● **داروهای حوزه نورولوژی :**

از بین داروهای تولید شده توسط این شرکت، داروهای سینووکس(Cinnovex)، رسیژن(Recigen)، سینومر (cinomer) و سینوتک (Cinnotec) داروهایی در حوزه بیماری ام اس هستند. داروی سینوتک نام تجاری داروی دی متیل فورمارات

است که از طریق اثر ضد التهابی و محافظت سلولی از روند پیشرفت بیماری ام اس جلوگیری می کند. داروی سینومر نام تجاری داروی گلاتیرامر استات، یک داروی تعدیل کننده ایمنی برای کاهش تعداد و شدت حمله های ام اس و کند کردن روند پیشرفت ناتوانی است. داروهای سینووکس و رسیژن نیز نام های تجاری داروی اینترفرون بتا- یک آ می‌باشند که به عنوان داروهای بیوژنریک یا بیوسیمیلار (مشابه سازی دقیق از دارو) برای کاهش تعداد و شدت حملات فرم عود کننده ام اس به بازار عرضه شده اند. شرکت سیناژن با تولید داروی سینووکس، به عنوان سومین تولید کننده این دارو در جهان به شمار می آید.

Aburaihan pharmaceutical company

2 شرکت ابوریحان

شرکت داروسازی ابوریحان
Aburaihan Pharmaceutical Co.

شرکت داروسازی **ابوریحان** یکی از بزرگترین تولید کنندگان داروهای انسانی و دامی در ایران با نیم قرن سابقه تولید دارو، است. این شرکت در سال ۱۳۴۳ با مالکیت شرکت آلمانی شرینک و با نام برلیمد ایران شروع به فعالیت نموده است و هم اکنون سهم عمده ای از بازار صنعت دارو در زمینه تولید داروهای هورمونی با رتبه اول را به خود اختصاص داده است. تعداد محصولات داروسازی ابوریحان در حال حاضر ۲۴۸ قلم دارو است که ۲۱۵ قلم آن دارو های انسانی و ۳۳ قلم داروهای دامی می باشد. خط تولید داروهای انسانی شرکت ابوریحان مشتمل بر تولید فرآورده های جامدات، نیمه جامدات، فرآورده های تزریقی و چند محصول لیوفیلیزه می باشد که محصولات لیوفیلیزه اخیراً با استفاده از تکنولوژی موجود در کشور در دستور کار قرار گرفته است. واحد تولید داروهای دامی در این شرکت از سال ۱۳۷۰ راه اندازی گردیده است و شامل سه بخش تولید داروهای تزریقی استریل، کرم و پماد می باشد . از داروهای تولید شده توسط این شرکت میتوان به داروهای حوزه نورولوژی، غدد، گوارش، پوست، قلب و عروق، مسکن ها و ضدالتهاب ها و... اشاره کرد.

- **داروهای حوزه نورولوژی :**

از داروهای ضدآلزایمر می توان داروی دونپزیل با نام تجاری رمودون(Remodon)، ریواستیگمین با نام تجاری (CholinUp) وگالانتامین با نام تجاری (Alzamin) را نام برد که با مهار برگشت پذیر و

انتخابی استیل کولین استراز در درمان علامتی دمانس خفیف تا متوسط در بیماری آلزایمر به کار می روند. از داروهای ضد پارکینسون می توان به داروهای کابرگولین با نام تجاری (Cabolin) و روپینیرول با نام تجاری (Ropirex) اشاره کرد که با آزادسازی دوپامین به کاهش علائم بیماری کمک می‌کنند. از داروهای ضد صرع می توان به داروی سدیم والپروات با نام تجاری (Divaldin) اشاره کرد که از موثرترین داروها در کنترل حملات تشنجی بیماری صرع می باشد. داروی توپیرامات با نام تجاری (Convex) با کاهش جریان الکتریکی غیر طبیعی سلول های مغزی به کنترل حملات عصبی کمک می نماید. چرا که تشنج یک حمله ي عصبي ناشي از اختلال در فعالیت الکتریکي مغز است. ازجمله داروهای دیگر این شرکت برای بیماری صرع، پرگابالین با نام تجاری (Ginex) و اکس کاربازپین با نام تجاری (Oxizur) هستند. داروی ضد ام اس این شرکت نیز داروی فینگولیمود(Fingolimod) است که باعث کاهش خروج لنفوسیت ها از غدد لنفاوی و مهاجرت به سیستم اعصاب مرکزی و در نتیجه باعث کاهش التهاب اعصاب می شود.

Neurocrine Biosciences company

3 شرکت بیوساینس نوروکرین

در بین شرکت های خارجی نیز، شرکت های بزرگی در سراسر دنیا وجود دارند که داروهایی برای درمان اختلالات عصبی تولید میکنند. که میتوان به شرکت هایRoche, Pfizer Takeda, AbbVie و غیره اشاره کرد. اما در این میان شرکت هایی هستند که تمرکز آنها به طور خاصی بر داروهای نورولوژی بوده که در ادامه قصد داریم آنها را معرفی کنیم.

- شرکت **بیوساینس نوروکرین** در سال ۱۹۹۲ تاسیس شد. دفتر مرکزی این شرکت در سن دیگو، کالیفرنیاست. این شرکت یکی از بزرگترین شرکتهایی است که بر روی کشف، توسعه و ارائه درمان برای افراد مبتلا به اختلالات عصبی، روانپزشکی و غدد درون ریز تمرکز دارد. درمانهای تأیید شده توسط FDA این شرکت شامل داروهایی برای دیسکینزیا تاخیری، پارکینسون،اندومتریوز، و فیبروئید های رحمی (با همکاری شرکت AbbVie) است.

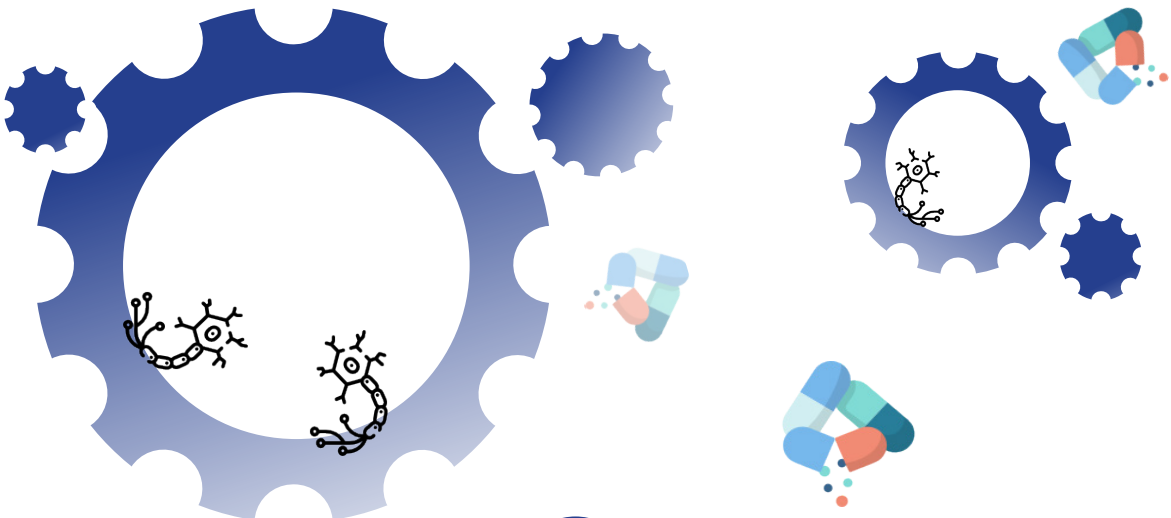
این شرکت همچنین در حال توسعه درمان هایی به صورت مستقل و یا با همکاری دیگر شرکت ها است که در مراحل مختلف تحقیقات بالینی قرار دارند. از جمله آنها میتوان به درمان هایی برای هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، صرع(با همکاری با شرکت Xenon Pharmaceuticals)، ام اس، ژن درمانی برای درمان بیماری پارکینسون و آتاکسی فریدریش (با همکاری با شرکتVoyager Therapeutics) ، هانتینگتون، اختلالات روانپزشکی (با همکاری شرکت Takeda) اشاره کرد.

داروهای حوزه نورولوژی:

داروی اپیکاپون(Opicapone)، با نام تجاری Ongentys در ژوئن ۲۰۱۶ تاییدیه خود از اتحادیه اروپا و در آوریل ۲۰۲۰ تاییدیه FDA خود را دریافت کرد. این دارو به عنوان یک درمان کمکی است که در بیماران بزرگسال مبتلا به بیماری پارکینسون و مشکلات حرکتی تجویز می‌شود. در واقع اپیکاپون کارایی لوودوپای موجود در کوکارل دوپا یا کو بنل دوپا را با مسدود کردن آنزیمی که در تجزیه لوودوپا در بدن نقش دارد، افزایش می‌دهد و باعث میشود لوودوپا برای مدت طولانی تری فعال بماند. که به بهبود علائم بیماری پارکینسون مانند کندی حرکت کمک می کند.

داروی والبنازین(Valbenazine) با نام تجاری Ingrezza در آوریل ۲۰۱۷، تاییدیه خود را از FDA دریافت کرد. در زمان تصویب، این دارو اولین و تنها داروی مورد تایید برای درمان دیسکینزی تأخیری (TD)بود. این دارو با کاهش مقدار مواد خاصی(مانند دوپامین، سروتونین و نور اپی نفرین) در مغز، به تنظیم سیگنالینگ عصبی در افراد مبتلا به TD کمک می کند.

این دارو همچنین مزایای مشابهی را برای بیماران مبتلا به بیماری هانتینگتون نشان میدهد. دیسکینزی تاخیری گاهی اوقات یک عارضه جانبی جدی در بیماران مبتلا به شیزوفرنی و اختلال دوقطبی است که به مدت طولانی با داروهای آنتی سایکوتیک به ویژه داروهای قدیمی‌تر تحت درمان بوده‌اند. همچنین به طور شایعی در مبتلایان به بیماری پارکینسون که به صورت مزمن از داروهای دوپامینرژیک استفاده کرده اند، دیده می‌شود. این شرکت همچنین در حال آزمایش والبنازین در آزمایشات بالینی برای درمان سندرم تورت است.



Acorda Therapeutics Company

4 شرکت آکوردا

● **آکوردا** یک شرکت بیوتکنولوژی دارویی است که در سال ۱۹۹۵ تاسیس شد و دفتر مرکزی آن در آردسلی، نیویورک واقع شده است. تمرکز این شرکت در زمینه شناسایی، توسعه و تجاری سازی روش های درمان برای بازگرداندن عملکرد و بهبود زندگی افراد مبتلا به اختلالات عصبی است. آکوردا دارای یک صنعت پیشرو در زمینه درمان های عصبی جدید است که به مجموعه ای از اختلالات از جمله بیماری پارکینسون، میگرن و بیماری ام اس پرداخته است.

● داروهای حوزه نورولوژی:

اولین محصولی که این شرکت آن را به توسعه بالینی رساند، قرص های آمپیرا (Ampyra) بود که در ژانویه ۲۰۱۰ توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) برای بهبود راه رفتن افراد مبتلا به ام اس تأیید شد. آمپیرا نام تجاری داروی Dalfampridine است. این شرکت آمپیرا را با نام فامپیرا در اروپا و آسیا به بازار عرضه می کند. این شرکت همچنین کپسول ها و قرص های زانافلکس(Zanaflex) که نام تجاری داروی Tizanidine است را با اثر شل کننده عضلانی در سیستم عصبی مرکزی (CNS) برای تسکین انقباضات طولانی و متناوب ناشی از بیماری هایی از جمله ام اس و ضایعات نخاعی، عرضه می کند. داروی اینبریا (Inbrija) نیز یک فرمول پودری استنشاقی از داروی لوودوپا است که روشی نوآورانه برای انتقال دارو از طریق استنشاق ریوی به حساب می آید. این دارو که در بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون تجویز می شود، در دسامبر ۲۰۱۸ تاییدیه FDA خود را دریافت کرد.

مهدی وکیلی
Mhd.vakili79@gmail.com

مطالعات پارکینسون در حیطه پیوندهای ژنتیکی سلول درمانی برای بیماری پارکینسون

هر ساله تقریباً ۶۰۰۰۰ آمریکایی با بیماری پارکینسون شناسایی می شوند ، پارکینسون یک اختلال در سیستم عصبی مرکزی است که بر حرکت تأثیر می گذارد و باعث لرزش بدن می شود. در حال حاضر یک تلاش تحقیقاتی با هدف یافتن پیوندهای ژنتیکی برای این بیماری در حال انجام است. فردی به نام Rick Friedland که ۱۳ سال پیش به بیماری پارکینسون مبتلا شده بود ، تصمیم گرفت در آن تحقیقات شرکت کند. او بیان کرد که «هیچ کس در خانواده من پارکینسون ندارد. من واقعاً نمی دانستم پارکینسون در مورد چه چیزی است.» پارکینسون با افت تدریجی دوپامین مرتبط است ، که ناشی از آسیب سلول عصبی در مغز است. دکتر Carlos Singer ، استاد مغز و اعصاب دانشکده پزشکی دانشگاه Miami بیان کرده است که در ابتدا ، بدن قادر به جبران آسیب است. در نهایت میزانش به حدی میرسد که جبران آسیب دیگر امکان پذیر نیست ، بنابراین بیماری خود را نشان می دهد. Singer و تیمش در مرکز بنیاد پارکینسون به خوبی بخشی از تحقیقات سراسری در مورد علل این بیماری را در نظر داشته اند. محققان در تلاشند تا عوامل ژنتیکی را تحت عنوان PD-GENEration را کشف کنند. Singer گفت : با تکثیر اطلاعات ژنتیکی ، درمی یابیم که لزوماً فقط یک ژن درگیر نمی شود ، بلکه در واقع ممکن است چندین ژن وجود داشته باشد ، هر یک ممکن است به ژن دیگر اضافه شود و نوعی معیار ریسک برای ما ایجاد می کند تا بدانیم که چقدر یک فرد احتمال دارد به بیماری پارکینسون مبتلا شود. Friedland گفت: «در حال حاضر هیچ درمانی برای بیماری پارکینسون وجود ندارد ، اما جستجوی درمانی از طریق ژنتیک واقعاً یک فرصت بزرگ برای همه بیماران پارکینسونی است.»

سلول درمانی برای بیماری پارکینسون - خصوصاً مبتنی بر سلولهای بنیادی - پتانسیل بالایی دارد اما با چالش های قابل توجهی روبه رو است که هنوز برطرف نشده اند. انجمن بین المللی پارکینسون و اختلالات حرکتی (MDS) اخیراً گزارشی را در مورد وضعیت درمانهای سلولهای بنیادی در پارکینسون بیان کرده است تا هم به جامعه در مورد این درمان بالقوه آموزش دهد و هم بیماران را در مورد روش های درمانی بدون پشتوانه علمی مناسب هشدار دهد. سلول درمانی شامل ورود سلول های جدید و عملکردی به بدن ، به منظور بازیابی بافت آسیب دیده است. بسیاری از روش های سلول درمانی به سلولهای بنیادی متکی هستند ، زیرا این سلولها مراحل رشد اولیه سلولی را نشان می دهند و می توانند همزمان تبدیل به انواع مختلف سلولهای بالغ شوند (روندی است که آن را تمایز می نامیم). یک هدف اصلی از سلول درمانی در پارکینسون جایگزینی سلولهای عصبی

از بین رفته تولید کننده دوپامین (دوپامینرژیک) است که با پیشرفت بیماری از بین می روند. گزارش MDS اظهار داشت ، علیرغم پیشرفت های چشمگیر در این زمینه ، محدودیت هایی برای شروع درمان با سلول های بنیادی وجود دارد . مراحل تکامل پارکینسون، که باید برای درمان به وسیله ی سلول های بنیادی مشخص شود ، مناسب خواهد بود . درمان با سلول های بنیادی به طور معمول شامل استفاده از سلول های جنینی، مزانشیمی و القایی یا بازبرنامه ریزی شده است.

تحقیقات ، کاهش آسیب مغزی را پس از اینکه سلولهای بنیادی خود بیماربه بیماران سکته مغزی داده شد نشان می دهد

بر اساس تحقیقات مرکز علوم بهداشتی دانشگاه Texas در هوستون (UTHealth) ، درمان بیماران به وسیله سلول های بنیادی مشتق از مغزاستخوان خود فرد می تواند منجر به کاهش آسیب مغزی پس از سکته مغزی ناشی از لخته خون شود. Haque، استادیار مغز و اعصاب از دانشکده پزشکی McGovern در UTHealth ، گفت: « تقریباً ۹۰٪ بیمارانی که دچار سکته مغزی ایسکمیک (کاهش جریان خون) می شوند - شایع ترین نوع سکته مغزی - در یک طرف بدن ضعف یا فلجی دارند ، صدمات وارده به دستگاه قشر مغز ، که اصلی ترین اساس اتصال ماده سفید در مغز است و مسئول انتقال اطلاعات مربوط به حرکت به نخاع است ، دلیل اصلی این اختلال در عملکرد حرکتی است. ما در مدل های سکته مغزی حیوانات ، دیدیم که چگونه سلول های تک هسته ای مغز استخوان ، تخریب ثانویه را کاهش می دهند و بهبود را از جمله بازسازی دستگاه بخش سفید مغزایجاد می کنند. « مطابق با مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری ، سکته مغزی علت اصلی ناتوانی طولانی مدت است. این بیماری سالانه ۸۰۰۰۰۰ آمریکایی را تحت تأثیر قرار می دهد. حدود ۸۷٪ از کل سکته های مغزی سکته های ایسکمیک است که در آن لخته باعث ایجاد انسداد جریان خون در مغز می شود. Savitz، رئیس بخش مغز و اعصاب در دانشکده پزشکی McGovern گفت : « تحقیقات قبلی ما نشان داده بود که به نظر می رسد سلول های بنیادی التهاب را در محل آسیب مغز کاهش می دهند. این مطالعه ، از طریق تصویربرداری از دستگاه کورتیکواسپاینال ، نشان داد که بیماران تیمار شده با سلول های بنیادی اتولوگ در آسیب ماده سفید مغزشان بهبود داشتند. « در مطالعات جدید ، محققان برای تشخیص تفاوت ها از تصویربرداری سه بعدی آناتومیک و تانسور انتشار بر روی تصاویر بیماران به دست آمده از اسکن MRI استفاده کردند. آنها تغییرات ریزساختاری گسترده ای را در ماده سفید دو مجموعه از بیماران - کسانی که با سلول های بنیادی تحت درمان قرار گرفتند با کسانی که نبودند - مقایسه کردند. ۳۷ بیمار در این مطالعه از ۱۸ تا ۸۰ سال سن داشتند. در حالی که همه آنها تحت درمان استاندارد سکته مغزی و توانبخشی قرار گرفتند ، ۱۷ بیمار که سکته مغزی شدیدتری را داشتند از سلول مغز استخوان استفاده کردند. سه ماه بعد ، اسکن MRI از هر بیمار نشان داد که انتظار می رود یکپارچگی دستگاه کورتیکواسپاینال پس از سکته مغزی کاهش یابد. با این حال ، اسکن هایی که ۱۲ ماه پس از سکته مغزی انجام شده است ، به طور متوسط در ۱۷ بیمار که سلول مغز استخوان را دریافت کرده اند ، بهبود یافته است.

وبسایت انجمن

www.shahedsssr.ir

همیشه میگن اگر میخواین دانشتون رو ارتقا بدین کتاب بخونین. اما ما به شما میگیم اگر در زیست شناسی میخوایین دانشتون رو به روز کنین و در عین حال از روش های جدید مطالعاتی دانشمندان در سراسر جهان اطلاع داشته باشین، نمیتونین مطالعاتتون رو به کتاب محدود کنین.

هدف ما در بخش وبسایت انجمن بهبود و ارتقا دانش شما در زمینه ی سلول های بنیادی است؛ و علاقه مندان به این حوزه ی نوپا و بسیار پرطرفدار می توانند از طریق آدرس بالا، به اخبار به روز و ترجمه ی شده ی سایت های معتبر، فیلم های آموزشی و مقالات علمی معتبر در زمینه ی سلول های بنیادی دسترسی داشته باشند.

و همچنین یک خبر خوب برای شما عزیزان فعال و پرانرژی داریم.
وبسایت انجمن سلول های بنیادی و پزشکی بازساختی دانشگاه شاهد، از سایر دانشگاه ها دعوت به همکاری کرده و عضو می پذیرد. پیشنهاد میکنیم که اول سری به وبسایتمون بزنید. این بخش‌ها رو ببینید و اگر تمایل به فعالیت در بخش‌های مختلف وبسایت و تولید محتوا رو دارید به مدیر وبسایت انجمن خانم فاطمه سلیمانی پیام دهید .

@ftmsoleimani00
slmnifateme13@gmail.com

شما میتوانید نظرات و پیشنهادات خود را برای ما ارسال کنید

و اگر علاقه مند به همکاری در نسخه های بعدی بودید ، به ما اطلاع دهید.

@Shahed_SSSR

shahedsssr

shahedsssr@gmail.com

Cellbon

نشریه انجمن علمی سلول های بنیادی و پزشکی بازساختی دانشگاه شاهد