

گاهنامه سل بن Cellbon

صاحب امتیاز: انجمن علمی سلولی بنیادی و پزشکی بازساختی دانشگاه شاهد / شماره دوم، تابستان ۱۴۰۴



بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ
الرَّحِيمِ

شناسنامه

صاحب امتیاز:

انجمن سلول های بنیادی و پزشکی بازساختی دانشگاه شاهد

مدیر مسئول نشریه:

آقای امیر علی احمدی

سردبیر نشریه:

آقای میرحسین افضلی

اعضای تحریریه:

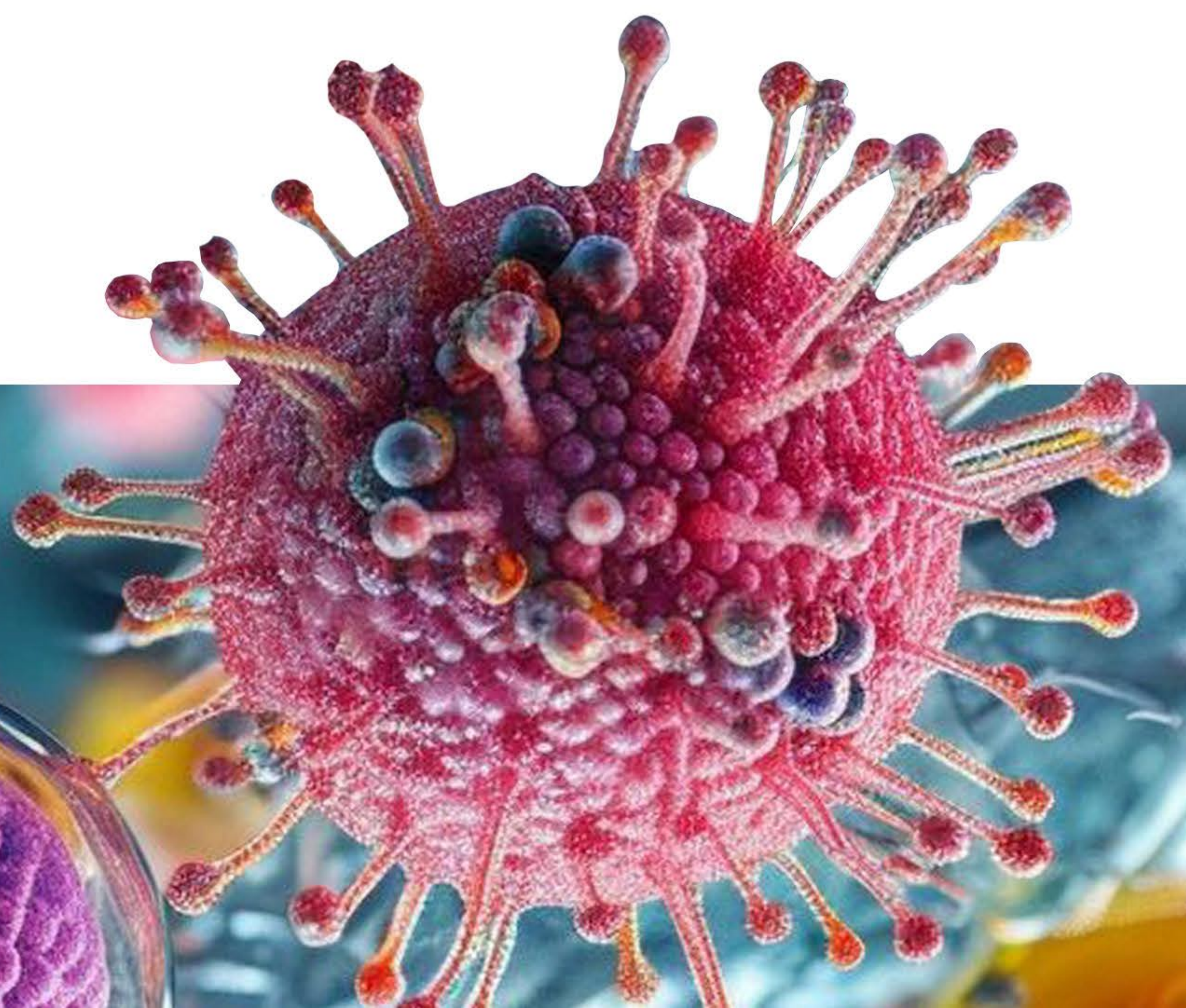
آقای امیرعلی احمدی، آقای میرحسین افضلی
آقای علی بهارلو، خانم فاطمه بهمن پور
خانم مرضیه جرنگیده، آقای سبحان جره ای
آقای سید علی جوادی حسینی، آقای محمد مهدی چراغیان
آقای مهدی زارعی، آقای حسین شمس مهرآبادی
خانم زهرا محبوبی، خانم فاطمه مصطفی پور
خانم کوثر ملک، خانم ثنا نکونام

ویراستاران این شماره از نشریه:

آقای میر حسین افضلی و آقای محمد حسن نظری (ویراستاران ادبی)
آقای میر حسین افضلی (ویراستار علمی)

صفحه آرا این شماره از نشریه:

خانم سارینا قاسمی



فهرست مطالب

بخش اول :

- تعریف و انواع سلول بنیادی ۰۱
- تعریف پزشکی بازساختی..... ۰۷
- اصطلاحات رایج در پزشکی بازساختی..... ۰۹
- میکرو محیط سلولی و نقش آن در کنترل سلول های بنیادی..... ۱۱

بخش دوم :

- چاپ زیستی و چاپگرهای زیستی..... ۱۳
- اندام های مینیاتوری..... ۱۷

بخش سوم :

- درمان بیماری ها: سلول ها در میدان نبرد..... ۱۹
- پیوند بافت ها ، اندام ها و چگونگی بازسازی بافت های آسیب دیده..... ۲۸
- کاربرد در داروسازی و تست داروها: جایگزینی آزمایش های حیوانی با مدل های سلولی انسانی..... ۳۳

بخش چهارم :

- عدالت در دسترسی: حق عمومی یا امتیاز خاص؟..... ۳۶

بخش پنجم :

- تاثیر هوش مصنوعی: وقتی الگوریتم ها پزشک می شوند!..... ۳۹
- پزشکی شخصی..... ۴۱
- چشم انداز 10 سال آینده..... ۴۲

بخش ششم :

- مصاحبه با خانم دکتر سحر شجاعی
مدیرعامل مجموعه ژن درمانی خاورمیانه..... ۴۴

بخش هفتم :

- اقتصاد سلول های بنیادی: بازار های میلیارد دلاری..... ۴۹

سخن سردبیر

با سلام و احترام خدمت همراهان گرامی،
بسیار خوشحالم که نسخه‌ی جدید «نشریه سل بن دانشگاه شاهد» را به حضور شما عزیزان می‌رسانم. در این شماره تلاش کرده‌ایم ضمن حفظ انسجام کلی، چشم‌اندازی فراگیر از دستاوردها و چشم‌اندازهای حوزه‌ی سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی ارائه دهیم. مطالب گردآوری شده با تأکید بر اصول و مفاهیم کلیدی، خوانندگان را به درکی ژرف‌تر از اهمیت این علم در حل مسائل زیستی و درمانی رهنمون می‌سازند.

این شماره فرصتی است برای تأمل در پتانسیل‌های بی‌پایان سلول‌درمانی و نوآوری‌های مرتبط، بدون آن‌که وارد جزئیات فنی شویم. هدف ما گسترش دیدگاه‌های شما و انگیزه‌بخشی به پژوهشگران و علاقه‌مندان است تا با چشم‌اندازی روشن‌تر، گام در مسیر تحقیق و توسعه بردارند.

امیدوارم محتوای کلی این شماره، الهام‌بخش حرکت به سوی نوآوری‌های آینده باشد و فضای گفت‌وگوهای علمی را بیش از پیش غنی کند.

از همراهی و اعتماد شما سپاسگزارم و برای همگی شما آرزوی موفقیت و پیشرفت روزافزون دارم.

با احترام،
میرحسین افضلی
سردبیر «نشریه سل بن دانشگاه شاهد»



تعریف

و انواع سلول بنیادی

سید علی جوادی حسینی، دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی و مولکولی دانشگاه شاهد

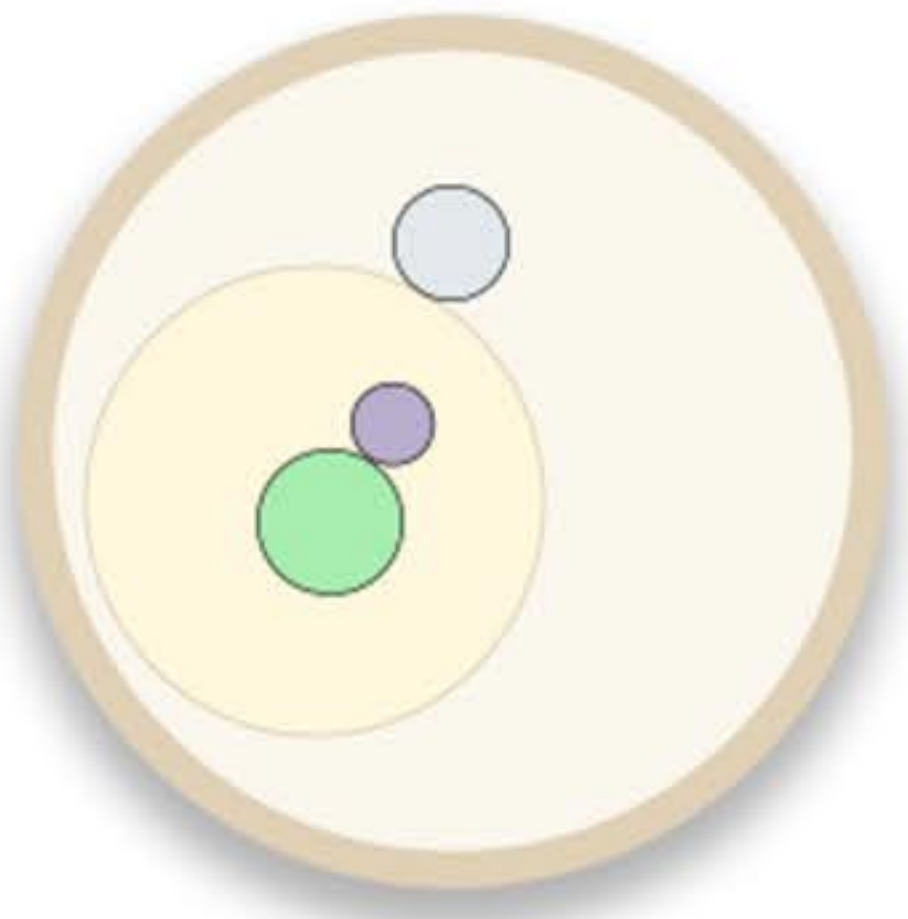
در تعریف سلول‌های بنیادی، دو ویژگی اساسی باید مدنظر قرار گیرد: نخست، **قابلیت خودنوزایی (self-renewal)** که به توانایی این سلول‌ها برای تقسیم مداوم از طریق میتوز و حفظ جمعیت خود اشاره دارد؛ و دوم، **توان تمایز**، به این معنا که این سلول‌ها قادرند به انواع مختلفی از سلول‌های تخصص‌یافته بدن تبدیل شوند.

سلول‌های بنیادی، سلول‌های اجدادی تمام سلول‌های بالغ موجود در بدن محسوب می‌شوند. این سلول‌ها توانایی تقسیم و خودنوزایی را دارا بوده و می‌توانند به انواع سلول‌های بالغ تمایز یابند. یکی از مکانیسم‌های تقسیم آن‌ها تقسیم سلولی نامتقارن (asymmetric cell division) است که طی آن، یک سلول بنیادی دو سلول دختری تولید می‌کند: یکی مشابه سلول مادری که توانایی خودنوزایی را حفظ می‌کند و دیگری با قابلیت تمایز به سلول‌های تخصص‌یافته. افزون بر این سلول‌های بنیادی قادر به انجام تقسیم سلولی متقارن (symmetric cell division) نیز هستند که در آن دو سلول دختری با پتانسیل مشابه برای تمایز تولید می‌شود.



سلول‌های بنیادی بر اساس توان تمایز به دسته‌های زیر تقسیم می‌شوند:

Zygote

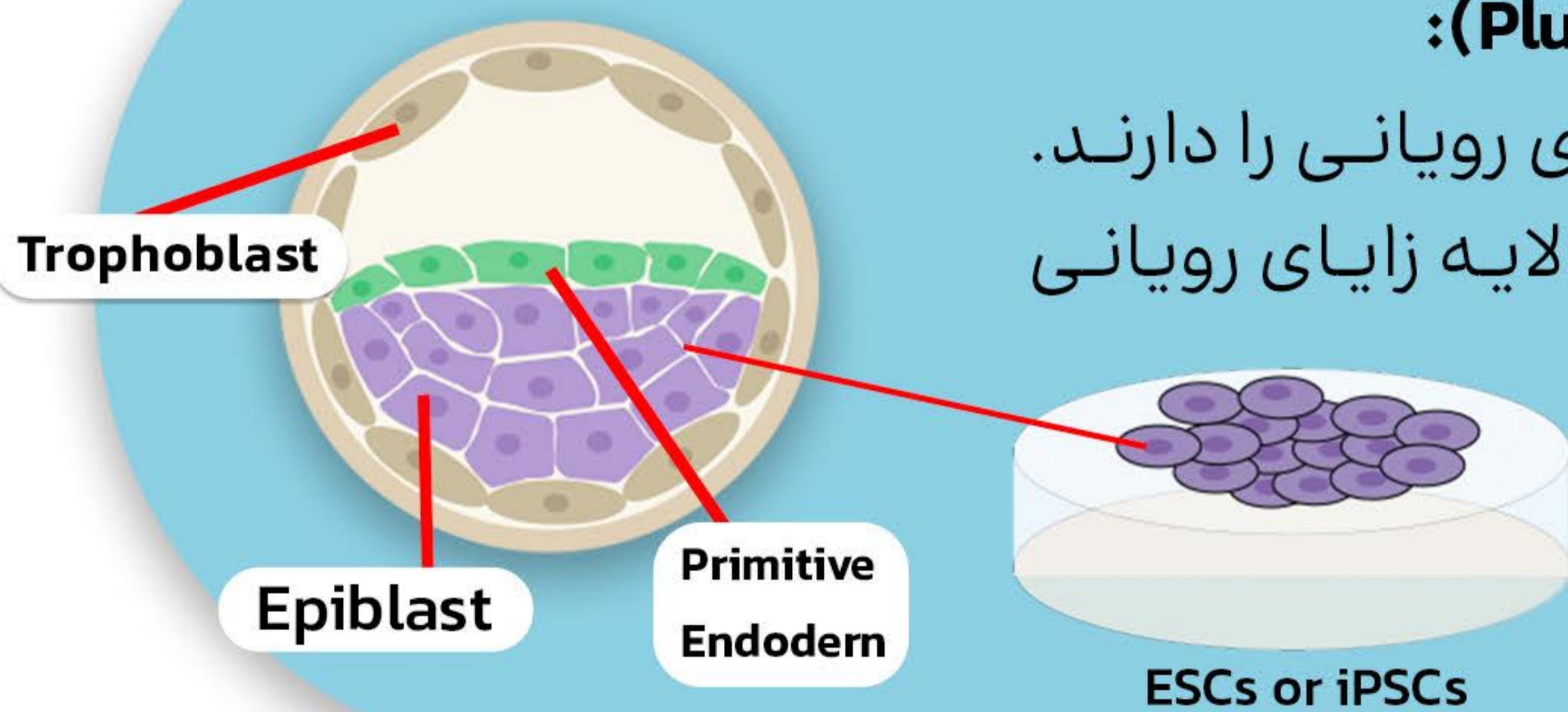


سلول‌های بنیادی همه‌توان (Totipotent):

این سلول‌ها قادرند یک ارگانیسم زنده و کامل را تولید کنند و می‌توانند به انواع سلول‌های رویانی و خارج‌رویانی تمایز یابند. سلول‌های حاصل از چند تقسیم نخست تخم لقاح یافته همه توان هستند.

Capable of giving rise to all cell types of body and extra-embryonic tissues

Blastocyst



سلول‌های بنیادی پرتوان (Pluripotent):

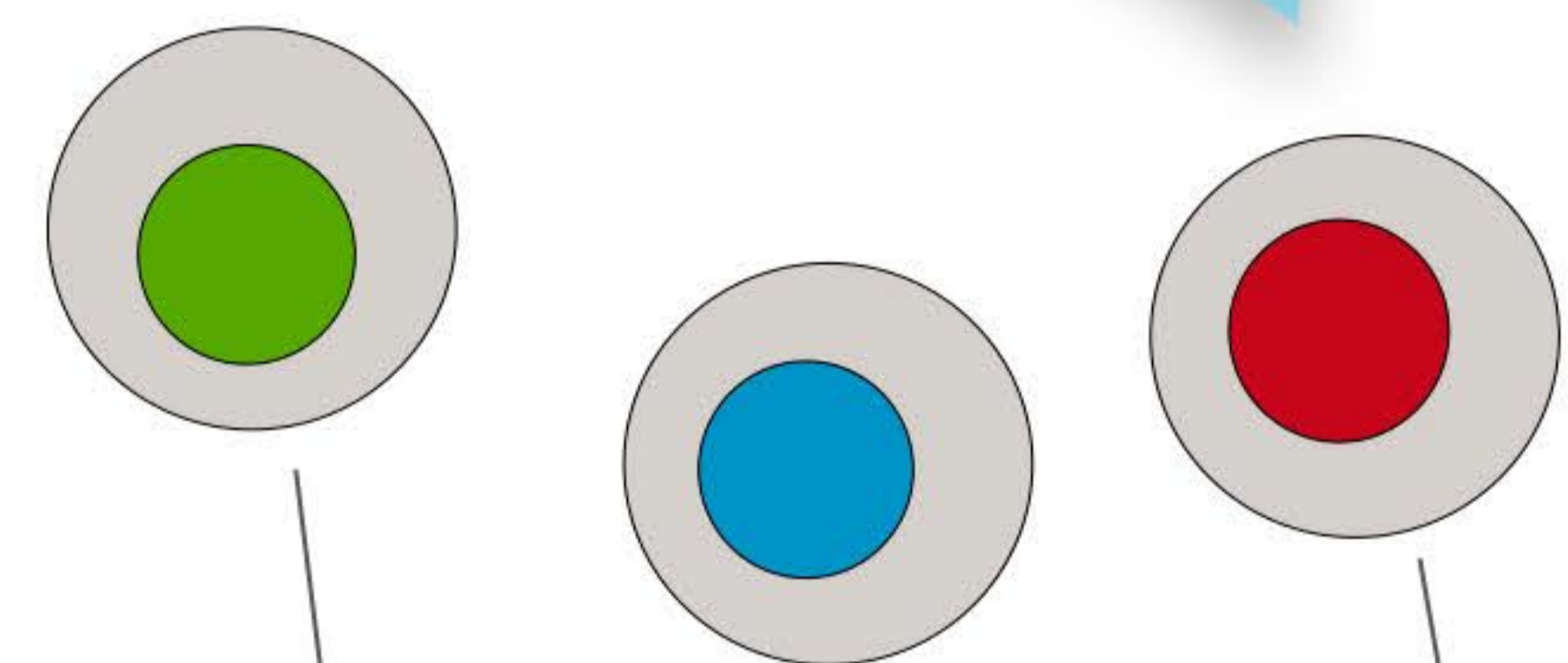
این سلول‌ها قابلیت تمایز به انواع سلول‌های رویانی را دارند. آن‌ها می‌توانند تمام سلول‌های مشتق از سه لایه زیای رویانی را تولید کنند.

Capable of giving rise to all cell types of body

سلول‌های بنیادی چندتوان (Multipotent):

این سلول‌ها تنها به انواع سلول‌های مشتق از لایه زیایی که خود از آن منشاء گرفته‌اند تمایز می‌یابند.

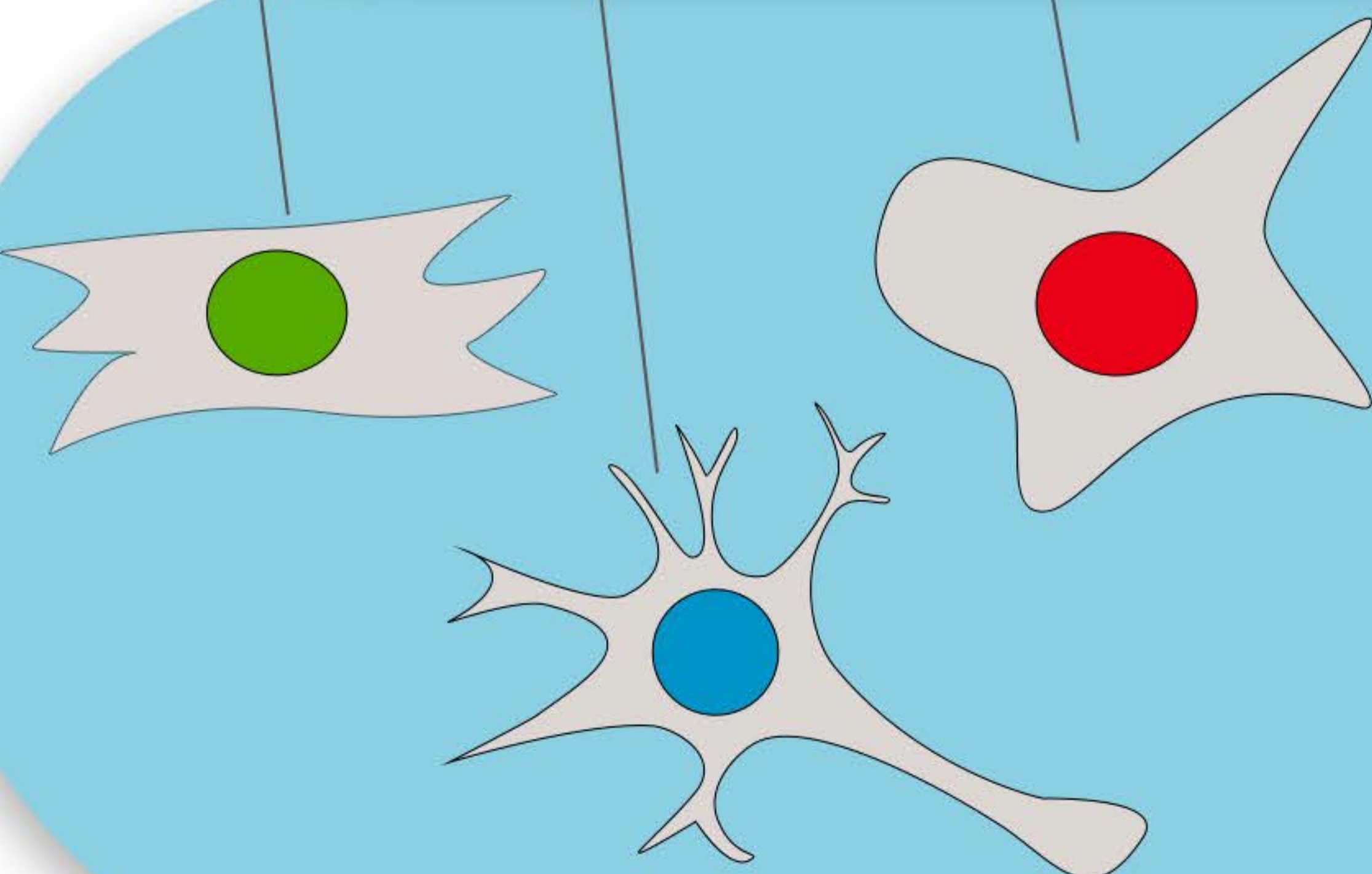
Capable of giving rise to all cell types of a particular tissue or organ



سلول‌های بنیادی تک‌توان (Unipotent):

این سلول‌ها تنها قابلیت تولید سلول‌هایی مشابه خودشان را دارند.

Not capable of giving rise to other cell types



سلول‌های بنیادی همچنین بر اساس منشأ خود نیز تقسیم‌بندی می‌شوند:

سلول‌های بنیادی جنینی (Fetal Stem Cells):

این سلول‌ها سلول‌های بنیادی بدوی هستند که در ارگان‌های مختلف جنین قرار دارند. دو نوع از این سلول‌ها وجود دارد:

۱) سلول‌های بنیادی اختصاصی جنینی: این سلول‌ها از بافت جنین‌های سقط‌شده به دست می‌آیند. اگرچه این سلول‌ها نامیرا نیستند اما توان تقسیم بالایی دارند و چندتوان محسوب می‌شوند.

۲) سلول‌های بنیادی جنینی خارج‌رویانی: این سلول‌ها از پرده‌های خارج‌رویانی حاصل می‌شوند و قابل افتراق از سلول‌های بنیادی بالغ نیستند. این سلول‌ها پس از تولد قابل دسترسی بوده و دارای سطوح بالایی از تقسیم‌سلولی و پرتوانی هستند. همچنین، سلول‌های بنیادی چندتوان در مایع آمنیوتیک نیز یافت می‌شوند. این سلول‌ها با وجود فعالیت بالا، قابلیت تومورزایی ندارند و قادر به تمایز به سلول‌های چربی، استخوانی، عضلانی، کبدی و عصبی می‌باشند. سلول‌های بنیادی جنینی خارج‌رویانی را می‌توان به صورت اتولوگ نیز مورد استفاده قرار داد.

سلول‌های بنیادی بالغ (Adult Stem Cells):

به نام سلول‌های بنیادی بدنی (Somatic Stem Cells) نیز شناخته می‌شوند، نقش مهمی در حفظ و ترمیم بافت‌ها دارند. این سلول‌ها در هر دو گروه بالغین و نوزادان وجود دارند.

سلول‌های بنیادی بالغ پرتوان، که نسبتاً نادر هستند، در تعداد کمی از منابع مانند خون بند ناف و برخی بافت‌های دیگر یافت می‌شوند. مغز استخوان به عنوان یک منبع غنی از سلول‌های بنیادی بالغ شناخته می‌شود و در تحقیقات درمانی برای بیماری‌هایی نظیر آسیب‌های طناب نخاعی، سیروز کبدی، ایسکمی اندام و نارسایی قلبی در مراحل انتهایی مورد استفاده قرار می‌گیرد.

تعداد سلول‌های بنیادی موجود در مغز استخوان با افزایش سن کاهش می‌یابد و در مردان طی سال‌های باروری بیشتر از زنان است. تحقیقات کنونی بیشتر بر روی شناسایی توانایی‌ها و ظرفیت خودنوزایی این سلول‌ها متمرکز است. اغلب سلول‌های بنیادی بالغ چندتوان هستند و معمولاً بر اساس بافت منشأ خود نامگذاری می‌شوند؛ به عنوان مثال، سلول‌های بنیادی مزانشیمی که از بافت چربی استخراج می‌شوند یا سلول‌های بنیادی پالپ دندان.

استفاده از سلول‌های بنیادی بالغ در تحقیقات و درمان به اندازه‌ی سلول‌های بنیادی جنینی جنجالی نیست، زیرا به دست آوردن آن‌ها نیاز به استفاده از جنین ندارد و بنابراین محدودیت‌های اخلاقی را ندارد. همچنین، از آنجا که این سلول‌ها به صورت اتوگرافت (از خود فرد) استفاده می‌شوند، خطر عدم پذیرش بافتی نیز وجود ندارد.



انواع سلول‌های بنیادی بالغ در مغز استخوان، سلول‌های بنیادی بالغ با توان تمایزی وجود دارند که به آن‌ها سلول‌های بنیادی مغز استخوان گفته می‌شود. همچنین، سایر سلول‌های بنیادی بالغ که در بافت‌هایی خارج از مغز استخوان وجود دارند، تحت عنوان سلول‌های بنیادی بافتی شناخته می‌شوند. سلول‌های بنیادی مغز استخوان (Bone Marrow Stem Cells) نقش بسیار مهمی در تولید و ترمیم سلول‌های خونی و بافت‌های مختلف بدن دارند.

این سلول‌ها به دو نوع عمده تقسیم می‌شوند:

الف) سلول‌های بنیادی خونی (Hematopoietic Stem Cells) :

آزمایشاتی عجیب اما الهام بخش

در آزمایش «پارابیوسیس» که سال‌های اخیر در Harvard و Stanford تکرار شد، سر موش پیر را به بدن موش جوان متصل کردند تا خون مشترک شود. موش پیر چشم‌های شفاف‌تر، پوست لطیف‌تر و حافظه بهتری پیدا کرد؛ گویی به عقب برگشته باشد. این نشان داد فاکتورهای خونی می‌توانند ساعت درونی سلول‌های بنیادی را عقب بزنند.

زیست‌شناس فرانسوی Paul Barge در دهه ۱۹۵۰ چشم قورباغه را از حدقه درآورد و مشاهده کرد، پس از چند هفته بافت‌های اطراف آن قدر فعالند که مجدداً یک چشم جدید می‌سازند. نه در جنین تازه، بلکه بازسازی کامل اندام پیچیده در بدن بالغ!

این آزمایش‌ها اولین سرخ‌ها را درباره سلول‌های بنیادی بافتی را ارائه کرد.

این سلول‌ها در واقع اولین پیش‌سازهای سلول‌های خونی هستند که می‌توانند به تمام انواع سلول‌های خونی یعنی هم‌رده میلوئید (شامل منوسیت و ماکروماژ، نوتروفیل، ائوزینوفیل، اریتروسیت گاما کاریوسیت، پلاکت و برخی از سلول‌های دندریتیک) و هم‌رده‌ی لنفوئید (سلول‌T، سلول‌B، سلول NK و برخی سلول‌های دندریتیک) تمایز پیدا کنند.

ب) سلول‌های بنیادی استروما (Mesenchymal Stem Cells) :

این نوع سلول‌ها که به نام سلول‌های بنیادی مزانشیمی نیز شناخته می‌شوند، غیر خونساز هستند و در محیط مغز استخوان وجود دارند. این سلول‌ها چندتوان هستند و می‌توانند به انواع مختلفی از سلول‌ها مثل استئوبلاست‌ها (سلول‌های سازنده استخوان)، کندروسیت‌ها (سلول‌های سازنده غضروف)، میوسیت‌ها (سلول‌های عضلانی)، ادیپوسیت‌ها (سلول‌های چربی)، سلول‌های عصبی، سلول‌های بتای جزایر پانکراسی تمایز پیدا کنند.

این سلول‌ها به دلیل قابلیت تمایز بالا و توانایی ترمیم بافت، در تحقیقات پزشکی و درمانی مورد توجه قرار گرفته‌اند.



آیا می‌دانستید در هر گرم از مغز استخوان بالغ انسان حدود ۱۰,۰۰۰ تا ۲۰,۰۰۰ سلول بنیادی خون ساز وجود دارد؟ و در هر ثانیه حدود ۲۰ میلیون سلول قرمز جدید از سلول‌های بنیادی خون ساز در مغز استخوان بالغ تولید می‌شود؛ یعنی در یک دقیقه تقریباً ۱.۲ میلیارد سلول!

بافت چربی:

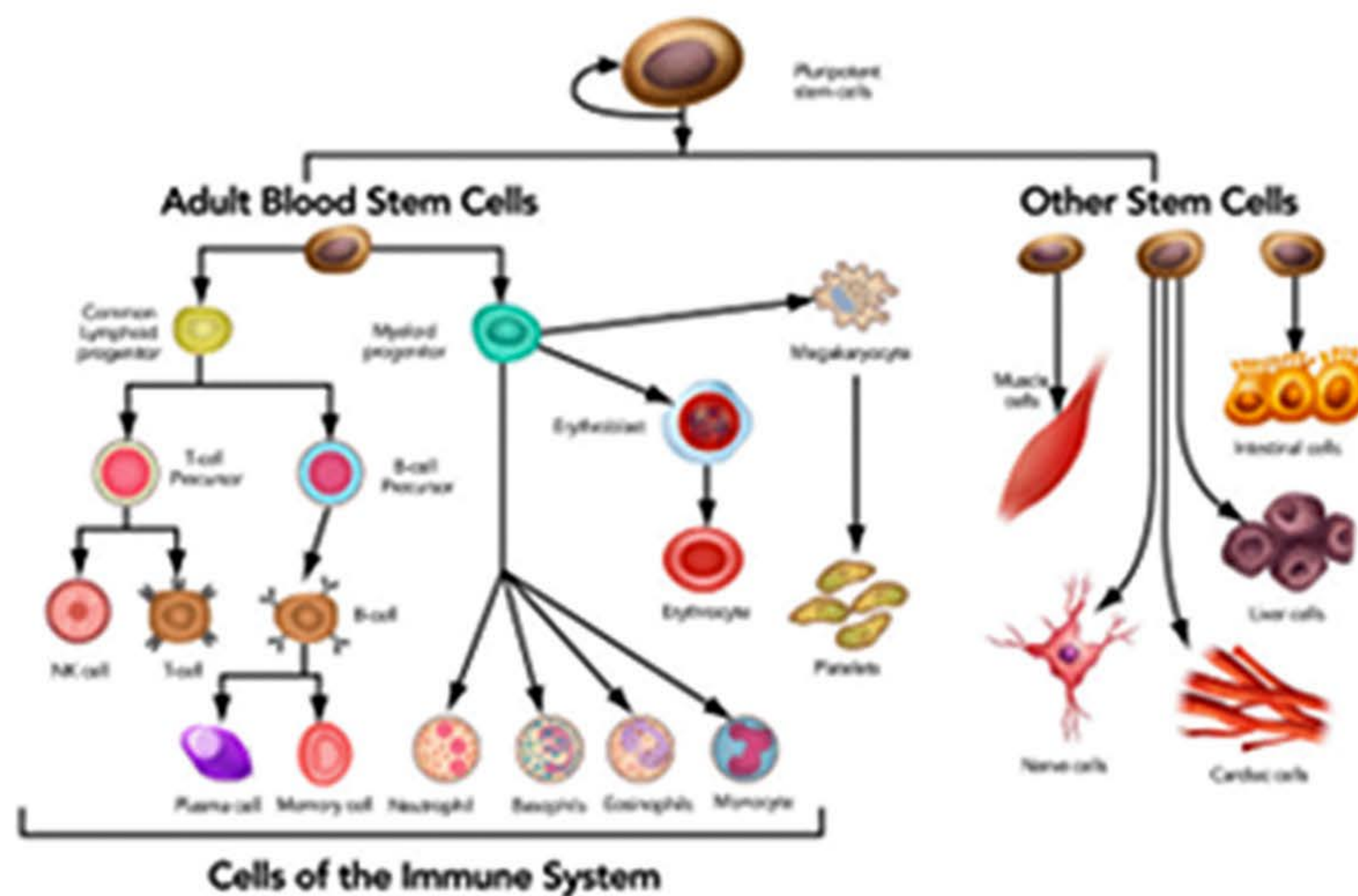
سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از چربی (Human Adipose Derived Stem Cells) معمولاً از طریق روش لیپوساکشن جداسازی می‌شوند. این سلول‌ها توانایی تمایز به انواع مختلفی از بافت‌ها مانند استخوان، غضروف، چربی و حتی بافت عصبی را دارند و به دلیل دسترسی آسان و ویژگی‌های مناسب، به عنوان منبعی برای کاربردهای بالینی شناخته می‌شوند.

سلول‌های بنیادی عصبی (Neural Stem Cells) :

حضور این نوع سلول بنیادی بالغ به صورت محدود در ناحیه‌ی بطن‌های طرفی مغز و جیروس دندان‌ه‌ای مورد تأیید قرار گرفته است.

سلول‌های بنیادی بالغ بویایی (Olfactory) :

این سلول‌های بنیادی از سلول‌های موکوزای بویایی انسان جداسازی شده‌اند. علاوه بر مواردی که ذکر شد از بافت‌هایی مثل پرده سینوویال، عضله اسکلتی، دندان شیری، پریوست (پوشش استخوان) هم میتوان سلول‌های بنیادی بالغ را جداسازی کرد.



سلول‌های بنیادی پرتوان القائی (iPSCs) :

تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که می‌توان با استفاده از عوامل محرک یا القاء کننده خاص، ماهیت و توان سلول‌ها را تغییر داد و در نتیجه سلول‌هایی با قابلیت تمایزی بالا تولید کرد (Reprogramming). این سلول‌ها در ارتقاء تحقیقات درمانی و دارویی مرتبط با سلول‌های بنیادی اهمیت زیادی دارند. سلول‌های بنیادی پرتوان القائی نوعی از سلول‌های بنیادی پرتوان هستند که به طور مستقیم از سلول‌های بالغ تولید می‌شوند. در این فرآیند، سلول‌های بالغ با کمک انتقال ژن‌های خاص، تحت برنامه‌ریزی مجدد قرار گرفته و به سلول‌های بنیادی پرتوان القائی تبدیل می‌شوند.



کار از محکم کاری عیب نمی‌کند

پژوهشگران ژاپنی در ۲۰۱۴ دیدند که اگر iPSCها به درستی تمایز نیابند، می‌توانند تومورهایی بنام «تراتوما» ایجاد کنند؛ این اتفاق باعث شد روی فیلترگذاری و کنترل کیفیت سلول‌ها متمرکز شوند. امروزه یک نانوفیلتر هوشمند درون سلول می‌گذارند تا اگر قرار شد سلول به مسیر بدی برود، خودبه‌خود نابود شود.

بافت چربی:

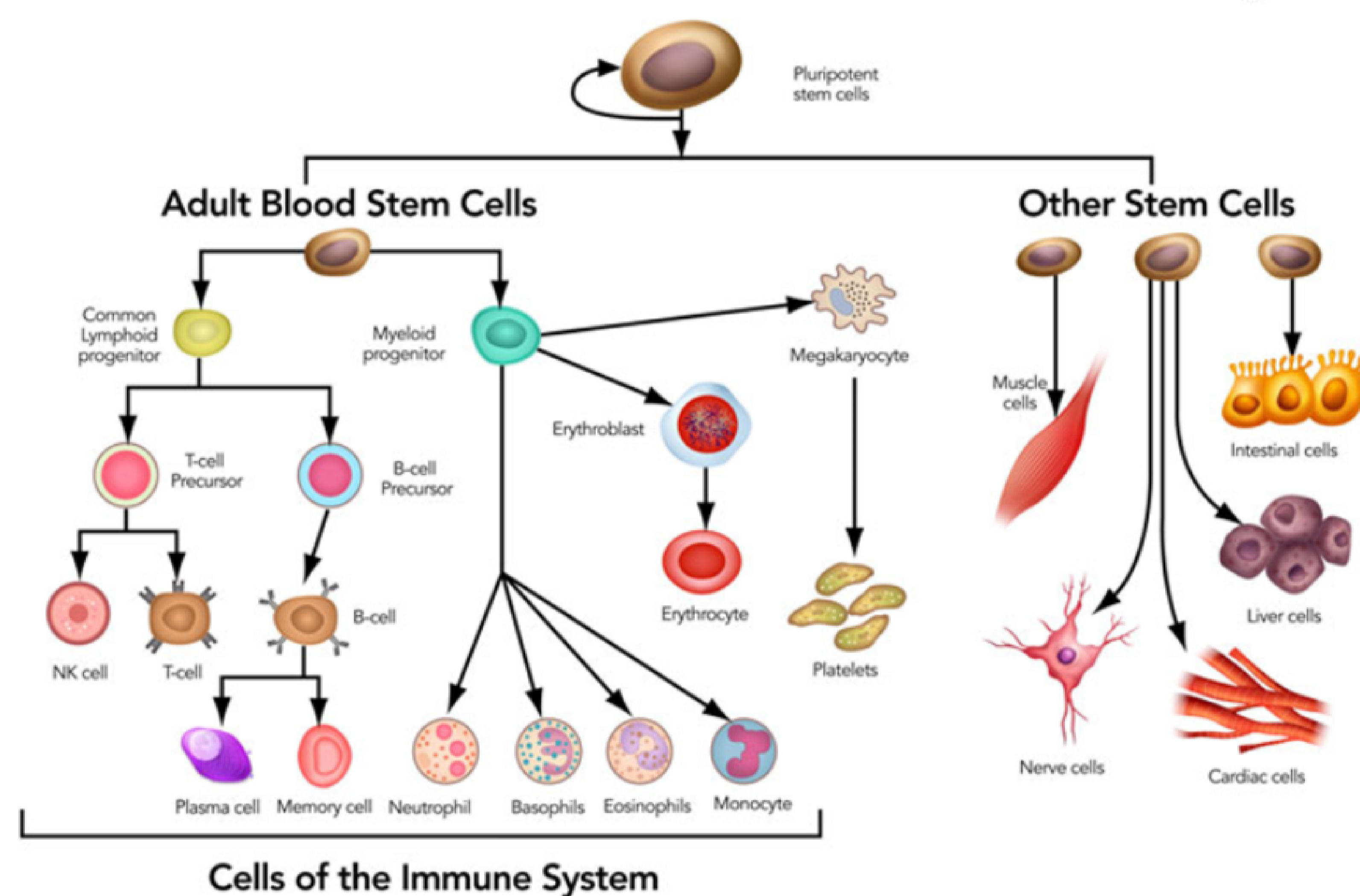
سلول‌های بنیادی مزانشیمی حاصل از چربی (Human Adipose Derived Stem Cells) معمولاً از طریق روش لیپوساکشن جداسازی می‌شوند. این سلول‌ها توانایی تمایز به انواع مختلفی از بافت‌ها مانند استخوان، غضروف، چربی و حتی بافت عصبی را دارند و به دلیل دسترسی آسان و ویژگی‌های مناسب، به عنوان منبعی برای کاربردهای بالینی شناخته می‌شوند.

سلول‌های بنیادی عصبی (Neural Stem Cells) :

حضور این نوع سلول بنیادی بالغ به صورت محدود در ناحیه‌ی بطن‌های طرفی مغز و جیروس دندان‌ه‌ای مورد تأیید قرار گرفته است.

سلول‌های بنیادی بالغ بویایی (Olfactory) :

این سلول‌های بنیادی از سلول‌های موکوزای بویایی انسان جداسازی شده‌اند. علاوه بر مواردی که ذکر شد از بافت‌هایی مثل پرده سینوویال، عضله اسکلتی، دندان شیری، پریوست (پوشش استخوان) هم میتوان سلول‌های بنیادی بالغ را جداسازی کرد.



سلول‌های بنیادی پرتوان القائی (iPSCs) :

تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که می‌توان با استفاده از عوامل محرک یا القاء کننده خاص، ماهیت و توان سلول‌ها را تغییر داد و در نتیجه سلول‌هایی با قابلیت تمایزی بالا تولید کرد (Reprogramming). این سلول‌ها در ارتقاء تحقیقات درمانی و دارویی مرتبط با سلول‌های بنیادی اهمیت زیادی دارند. سلول‌های بنیادی پرتوان القائی نوعی از سلول‌های بنیادی پرتوان هستند که به طور مستقیم از سلول‌های بالغ تولید می‌شوند. در این فرآیند، سلول‌های بالغ با کمک انتقال ژن‌های خاص، تحت برنامه‌ریزی مجدد قرار گرفته و به سلول‌های بنیادی پرتوان القائی تبدیل می‌شوند.



کار از محکم کاری عیب نمی‌کنه

پژوهشگران ژاپنی در ۲۰۱۴ دیدند که اگر iPSCها به درستی تمایز نیابند، می‌توانند تومورهایی بنام «تراتوما» ایجاد کنند؛ این اتفاق باعث شد روی فیلترگذاری و کنترل کیفیت سلول‌ها متمرکز شوند. امروزه یک نانوفیلتر هوشمند درون سلول می‌گذارند تا اگر قرار شد سلول به مسیر بدی برود، خودبه‌خود نابود شود.

به طور کلی، اگرچه iPSCs پتانسیل عظیمی برای کاربردهای پزشکی دارند، اما همچنان نیاز به تحقیقات و بررسی‌های بیشتری برای رفع چالش‌ها و نگرانی‌های موجود وجود دارد. به طور قطع این گونه تصور می‌شود که این سلول‌ها به عنوان بهترین و کارآمدترین نوع سلول‌های بنیادی هستند، ولی در عین حال باید توجه داشت که این نوع سلول‌ها نیز دارای محدودیت‌های قابل تأملی می‌باشند. سلول‌های بنیادی پرتوان القائی از جهات بسیاری مشابه با سلول‌های بنیادی پرتوان طبیعی هستند. از جمله‌ی این مشابهت‌ها می‌توان به تشابه بیان ژن‌ها و پروتئین‌های خاص سلول‌های بنیادی، الگوی متیلاسیون کروماتین، زمان دو برابر شدن، تشکیل اجسام رویانی، تشکیل ترائوما (تومور‌هایی حاوی بافت‌های مشتق از 3 لایه‌ی **زایای اندودرم، اکتودرم، مزودرم** و تشکیل کایمرزنده اشاره نمود. (1,2)



در سال ۲۰۱۸ پژوهشگران موفق شدند از فیبروبلاست یک پیرزن ۱۰۷ ساله، iPSC بسازند؛ به این معنی که حتی سلول‌های افراد خیلی مسن هم قابل «جوان‌سازی» هستند.

تعریف پزشکی بازساختی

● حسین شمس مهر آبادی، دانشجوی دکتری عمومی پزشکی دانشگاه شاهد

هرساله مقالات زیادی در زمینه سلول‌های بنیادی و پزشکی بازساختی به چاپ می‌رسند که هرکدام از آنها شامل روش‌های درمانی جدیدی را در هر یک از حوزه‌های پزشکی بازساختی ارائه می‌دهند. هرساله تعداد بیشماری از انسان‌ها به علت عوامل محیطی و یا ژنتیکی دچار آسیب‌های متعددی میشوند. بسیاری از آنها به علت آسیب‌های وارده به اندام‌ها و بافت‌های خود جان خود را از دست می‌دهند و بسیاری نیز باقی عمر خود را در رنج و درد سپری می‌کنند. روش‌های درمانی تولید شده در زمینه‌های ژن درمانی، سل‌تراپی و همچنین مهندسی بافت، باعث افزایش امید به زندگی در بسیاری از این بیماران شده است و بارشده و گسترش روزافزون شناخت ما از سلول‌های بنیادی و علوم پزشکی و مهندسی، امید برای درمان بسیاری از این بیماران و ارتقای سبک زندگی آنان روز به روز در حال افزایش است.

با توجه به پتانسیلی که حوزه‌های پزشکی بازساختی دارند، این صنعت هم از نظر جنبه‌های پزشکی و هم از نظر جنبه‌های مالی به یک موضوع بسیار مهم تبدیل شده است؛ به طوری که بسیاری از کشورها سهم قابل توجهی از منابع خود را در این زمینه استفاده میکنند.

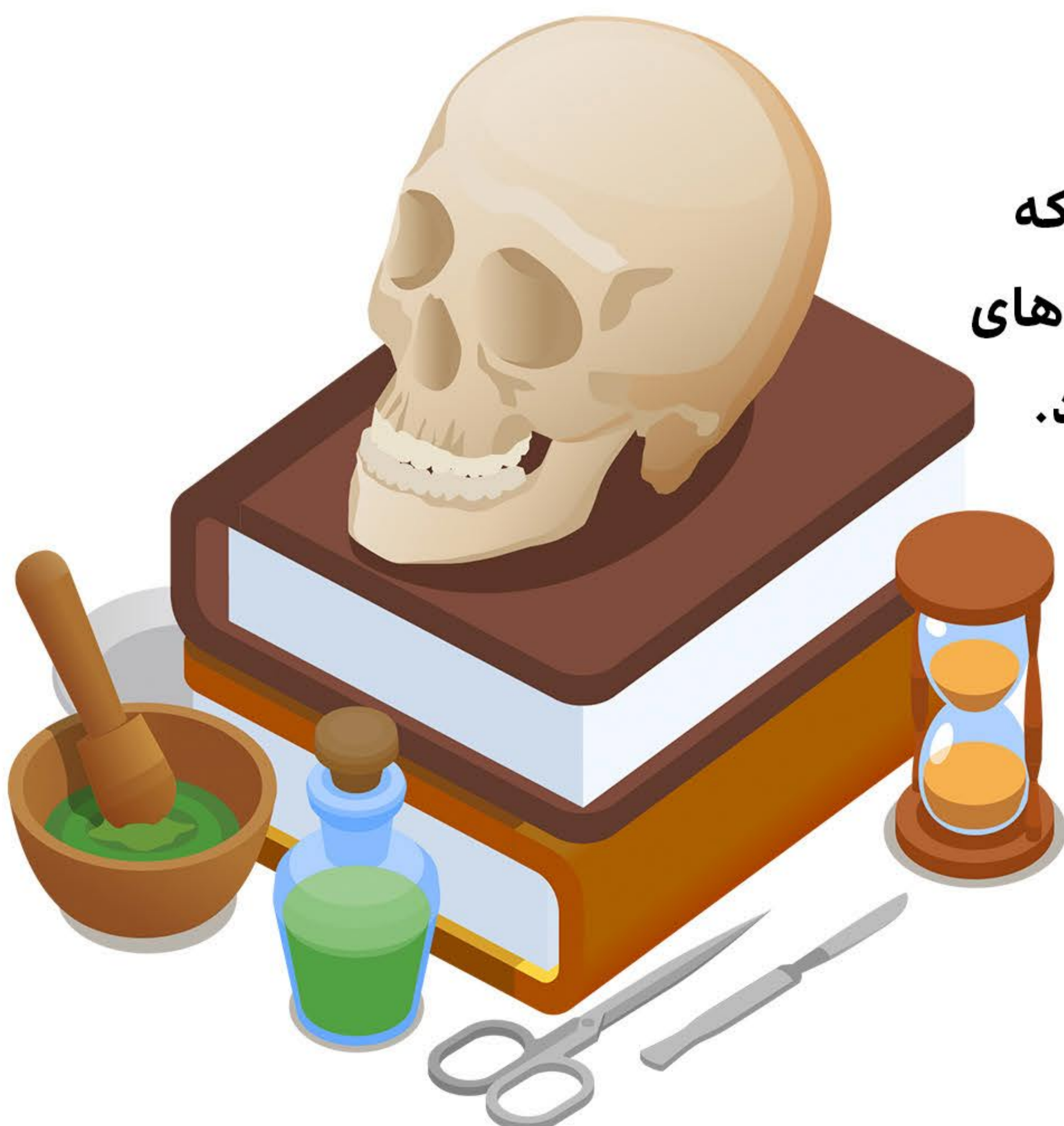
پزشکی بازساختی یک علم چند رشته‌ای است که شامل علوم زیست‌شناسی و علوم مهندسی است و هدف اصلی آن شناخت و ارائه رویکردهای درمانی برای بافت‌ها و اندام‌ها از طریق **بازسازی (Regenerate)**، **جایگزینی (Replace)** و یا **ترمیم (Repair)** است. روش‌های درمانی در پزشکی بازساختی شامل روش‌هایی در سطوح اندام، بافت، سلول و حتی در سطوح ژنتیکی است.

صنعت پزشکی بازساختی شامل حوزه‌های متعددی است که از جمله آنها می‌توان به ژن درمانی، سلول درمانی، مهندسی بافت و مواد زیستی، ایمونوتراپی، داربست‌های سلولی و بافتی و حوزه‌های دیگر اشاره کرد که هرکدام با توجه به زمینه‌ی مربوطه روش‌های درمانی خاصی را ارائه می‌دهند.

امروزه پزشکی بازساختی در بسیاری از روش‌های درمانی نقش قابل توجهی دارند. از پیوند مغز استخوان تا پیوند بافت‌ها و اندام‌های مختلف دیگر، کنترل و حتی درمان بیماری‌های ژنتیکی و مادرزادی مثل سیستمیک فایبروزیس، ارائه روش‌های درمانی امیدبخشی برای بیماری‌هایی مانند سرطان با استفاده از CAR-T cell ها و موارد روز افزون دیگر همگی از دست آوردهای پزشکی بازساختی محسوب میشوند.

تاریخچه این حوزه به قرن‌ها پیش برمی‌گردد، اما پیشرفت‌های قابل توجهی در دهه‌های اخیر داشته است. در ادامه، تاریخچه‌ای از پزشکی بازساختی را بررسی می‌کنیم:

- 1860 تحقیقات اولیه در زمینه ترمیم بافت‌ها و اعضای بدن آغاز شد. پزشکان و دانشمندان به بررسی خواص سلول‌ها و بافت‌ها پرداختند.
- 1930 جراحی‌های پیوندی آغاز شد. پزشکان برای اولین بار اقدام به پیوند اعضا مانند پوست و کلیه کردند. 1960 مفهوم "پزشکی بازساختی" به‌طور رسمی معرفی شد. در این زمان، دانشمندان شروع به استفاده از سلول‌های بنیادی کردند.
- 1980 تحقیقات در زمینه سلول‌های بنیادی و توانایی آن‌ها برای ترمیم بافت‌ها افزایش یافت. در این دوره، روش‌های جدیدی برای کشت سلول‌ها و استفاده از آن‌ها در درمان بیماری‌ها توسعه یافت.
- 1990 پیشرفت‌های چشمگیری در زمینه مهندسی بافت (Tissue Engineering) صورت گرفت. این تکنیک شامل ترکیب سلول‌ها، مواد بیولوژیک و عوامل رشد برای تولید بافت‌های جدید بود.
- 1998 دانشمندان موفق به جداسازی و کشت سلول‌های بنیادی جنینی انسان شدند که انقلابی در پزشکی بازساختی به شمار می‌رفت.
- 2000 تحقیقات در زمینه درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی و مهندسی بافت به اوج خود رسید.
- 2006 دانشمندان موفق به تبدیل سلول‌های بالغ به سلول‌های بنیادی پرتوان (iPSCs) شدند که قابلیت تبدیل به هر نوع سلولی را دارند. این کشف راه را برای درمان‌های جدید هموار کرد.
- 2010 استفاده از پزشکی بازساختی در درمان بیماری‌هایی مانند دیابت، بیماری‌های قلبی و آسیب‌های نخاعی افزایش یافت.
- 2013 اولین پیوند قلب مصنوعی کامل انجام شد که نشان‌دهنده پیشرفت‌های قابل توجه در این حوزه بود.
- 2020 تحقیقات در زمینه ویرایش ژن (CRISPR) و کاربرد آن در پزشکی بازساختی افزایش یافته است. این تکنیک می‌تواند به اصلاح ژن‌های معیوب کمک کند و پتانسیل درمان بیماری‌های ژنتیکی را دارد.
- همچنین، استفاده از فناوری‌های نوین مانند نانوپزشکی و بیومواد در ترمیم بافت‌ها و اعضای بدن گسترش یافته است.



پزشکی بازساختی یک حوزه پویا و در حال پیشرفت است که با استفاده از تکنولوژی‌های نوین و تحقیقات علمی، امیدهای جدیدی را برای درمان بیماری‌ها و آسیب‌ها فراهم می‌آورد. این حوزه همچنان در حال توسعه است و انتظار می‌رود در آینده نزدیک تغییرات چشمگیری در روش‌های درمانی ایجاد کند. (3,4,5,6,7)

اصطلاحات رایج در پزشکی بازساختی:

برای آشنایی بیشتر با پزشکی بازساختی و درک بیشتر مباحثی که در این شماره از نشریه مورد بررسی قرار می‌گیرد باید ابتدا با برخی از عبارات و مفاهیمی که با آنها سروکار داریم را بهتر بشناسیم.

۱- Repair and Regenerate (تعمیر و بازسازی):

در علم پزشکی بازساختی دو مفهوم ویژه در درمان آسیب یک بافت وجود دارد: اولین مفهوم ترمیم یا Repair بوده و مفهوم دوم بازسازی یا Regeneration می‌باشد. در تعمیر یا repair، بافت تعمیر میشود ولی الزاما کارکرد قبلی خود را مجدداً به دست نمی‌آورد. همچنین در تعمیر همیشه جای زخم (scar) باقی می‌ماند. در بازسازی بافت به طور کامل ساخته می‌شود و تمام ویژگی‌های قبل از آسیب خود را دوباره به دست می‌آورد. در انسان توانایی بازسازی وجود ندارد و بسیاری از اندام‌ها و بافت‌ها در صورت آسیب دیدن آن را تعمیر می‌کنند؛ که البته این توانایی نیز در اندام‌ها و بافت‌های مختلف به یک صورت و با سرعت یکسان رخ نمی‌دهد.

۲- Autologous and Allogeneic:

در پیوند اتولوگ از سلول‌های خود فرد برای انتقال استفاده می‌شود. "allo" در معنای لغوی به معنی "دیگری" است؛ در پیوند آلوژنیک، از سلول‌های یک فرد دهنده (donor) برای عمل پیوند استفاده می‌شود.

۳- Cell therapy (سلول درمانی):

استفاده از انواع خاصی از سلول‌هایی که از لحاظ ژنتیکی مهندسی شده‌اند یا سلول‌های سالم فرد دهنده و یا سلول‌های بنیادی خود فرد بیمار به عنوان بخشی از رویکرد درمانی.

۴- Gene therapy (ژن درمانی):

یک روش درمانی که شامل ورود یک ژن جدید به درون سلول به منظور ترمیم، جایگزینی یا غیرفعالسازی یک ژن معیوب است.

۵- Tissue engineering (مهندسی بافت):

زیرمجموعه‌ای از پزشکی بازساختی که با ترکیب سلول‌ها، داربست‌های زیستی و فاکتورهای بیوشیمیایی، امکان تولید بافت‌های زنده یا شبه‌زنده را فراهم می‌آورد. مهندسی بافت به عنوان ابزاری کلیدی در بازسازی ساختار و عملکرد طبیعی بافت‌ها شناخته می‌شود.

: In vitro

به محیط کنترل شده‌ای مثل یک آزمایشگاه و حتی ظرف آزمایش گفته می‌شود.

: In vivo -۶

منظور از In vivo همان شرایط داخل بدن یک موجود زنده است. در مورد تفاوت in vivo با in vitro توجه کنید که آزمایشاتی که در محیط in vivo انجام می‌شوند معمولاً پیچیده‌تر هستند؛ زیرا عوامل تاثیرگذار بیشتری بر اثر بخشی درمان و یا آزمایش وجود دارد.

اصطلاحات رایج در پزشکی بازساختی:

۷- Clinical trial :

درمان‌ها و روش‌هایی که توسط شخص محقق انجام می‌شوند. این درمان‌ها و روش‌ها جنبه‌های تحقیقاتی و آزمایشی دارند و هدفشان معمولاً بررسی یک دارو جدید و یا یک روش درمانی جدید است.

۸- سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA - Food and Drug Administration):

یک سازمان دولتی تحت نظارت وزارت بهداشت و خدمات انسانی ایالات متحده است که وظیفه اصلی آن، نظارت بر ایمنی، کارایی و کیفیت داروها، تجهیزات پزشکی، فرآورده‌های زیستی (از جمله سلول‌درمانی و محصولات مهندسی بافت) و مواد غذایی در این کشور است. FDA همچنین مجوز انجام کارآزمایی‌های بالینی (Clinical Trials) و تأیید نهایی ورود درمان‌های جدید به بازار را صادر می‌کند.

۹- EMA :

آژانس دارویی اروپا یا همان European Medicines Agency، نهاد نظارتی اتحادیه اروپاست که وظیفه ارزیابی، صدور مجوز و نظارت بر ایمنی داروها—شامل درمان‌های پیشرفته مانند سلول‌درمانی و ژن‌درمانی—را در کشورهای عضو اتحادیه اروپا بر عهده دارد. این سازمان نقش کلیدی در تأیید علمی داروهای نوین برای ورود به بازار اروپا ایفا می‌کند.

۱۰- ATMP :

Advanced therapy medicinal products (ATMP)، به محصولات درمانی برای انسان اطلاق می‌شود که برپایه علوم ژن‌تراپی، سلول‌درمانی و مهندسی بافتی تولید شده‌اند که اساس آنها برپایه یک و یا چند مورد برای این حوزه‌ها است.

۱۱- ایمپلنت (Implant):

هر ماده یا وسیله‌ای که به منظور ترمیم یا جایگزینی بخشی از بدن، به صورت موقت یا دائمی، درون بدن قرار می‌گیرد. ایمپلنت‌ها در پزشکی بازساختی می‌توانند شامل داربست‌های سلولی شده، سیستم‌های دارورسانی یا حتی اندام‌های زیستی-مصنوعی باشند.

۱۲- فاکتورهای رشد (Growth Factors):

پروتئین‌هایی هستند که فرآیندهای زیستی مانند تکثیر، تمایز و بقا را در سلول‌ها تحریک یا مهار می‌کنند. در بازسازی بافت، فاکتورهایی مانند VEGF (برای رگ‌زایی) یا TGF- β برای بازسازی ماتریکس نقش حیاتی ایفا می‌کنند.

۱۳- اگزوزوم (Exosome):

ذرات وزیکولی کوچک (۳۰-۱۵۰ نانومتر) که از سلول‌ها ترشح می‌شوند و حامل پروتئین‌ها، mRNA و miRNA هستند. در پزشکی بازساختی، اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی می‌توانند اثرات ترمیمی مشابهی به صورت سلول‌مستقل (Cell-Free Therapy) ایجاد کنند.

۱۴- جایگزینی (Replacement):

فرآیندی که طی آن، یک بافت یا اندام آسیب‌دیده با یک نمونه سالم جایگزین می‌شود. این رویکرد، از پیوند بافت‌های زیستی تا کاشت سلول‌های تمایز یافته را دربر می‌گیرد. (8,9)

میکرو محیط سلولی و نقش آن در کنترل رفتار سلول های بنیادی:

• ثنا نکونام، دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی و مولکولی دانشگاه شاهد

میکرو محیط سلولی شامل اجزایی است که مستقیماً بر شرایط اطراف یک سلول یا گروهی از سلول ها تأثیر می گذارد. این محیط تأثیر مستقیم یا غیرمستقیم بر رفتار سلول از طریق عوامل فیزیکی، شیمیایی یا بیولوژیکی دارد. به طور کلی، میکرو محیط سلولی حاوی ماتریکس خارج سلولی، سلول های اطراف، عوامل شیمیایی و سیتوکینین ها، محیط فیزیکی، جریان خون و گردش مایعات، میکروبیوم ها و... است.

محیط فیزیکی: شامل شرایطی مانند دما،

چگالی اکسیژن و سایر گازها می شود که بر روی فعالیت متابولیکی سلول ها تأثیر می گذارد.

جریان خون و گردش مایعات: جریان خون و

سایر مایعات می تواند به تامین مواد غذایی و اکسیژن، و همچنین حذف مواد زائد کمک کند.

میکروبیوم ها: در برخی بافت ها، مجموعه

ای میکروارگانیسم ها نیز می توانند بر میکرو محیط سلولی تأثیرگذار باشد و نقش های مهمی در متابولیسم و ایمنی ایفا کنند.

ماتریکس خارج سلولی: یک شبکه پیچیده

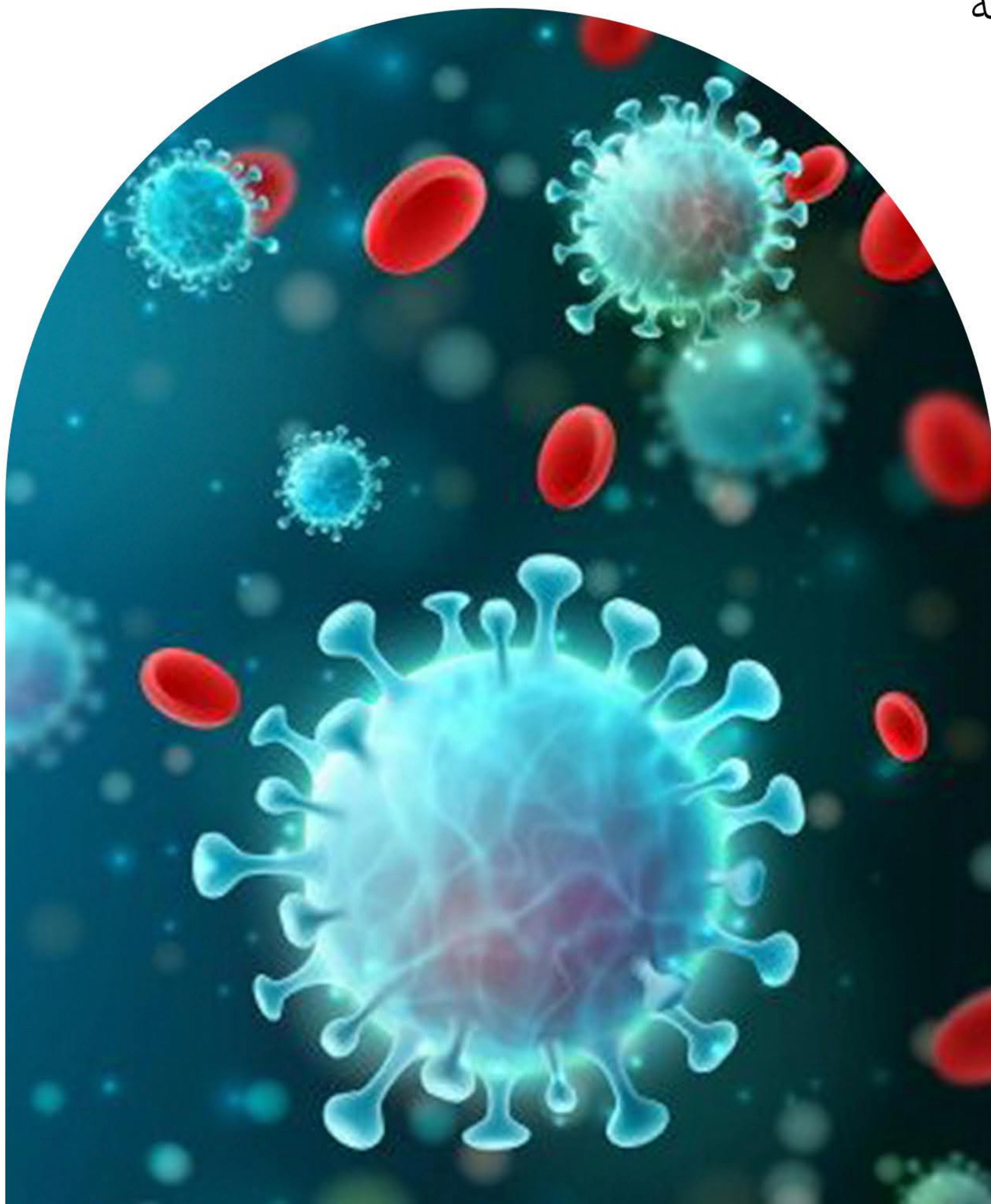
از پروتئین ها و مولکول های بزرگ است که به سلول ها کمک می کند تا شکل و ساختار خود را حفظ کنند. ماتریکس خارج سلولی همچنین سیگنال های شیمیایی را به سلول منتقل می کند و نقش مهمی در رشد، تمایز و بقای سلول دارد. شواهد فزاینده نشان می دهد که ویژگی سه بعدی ریز محیط برای توسعه بسیاری از پاسخ های حیاتی سلولی که در داخل بدن مشاهده می شوند مورد نیاز است و این باعث افزایش رشد مواد کاربردی برای مهندسی ریز محیط سلولی سه بعدی می شود.

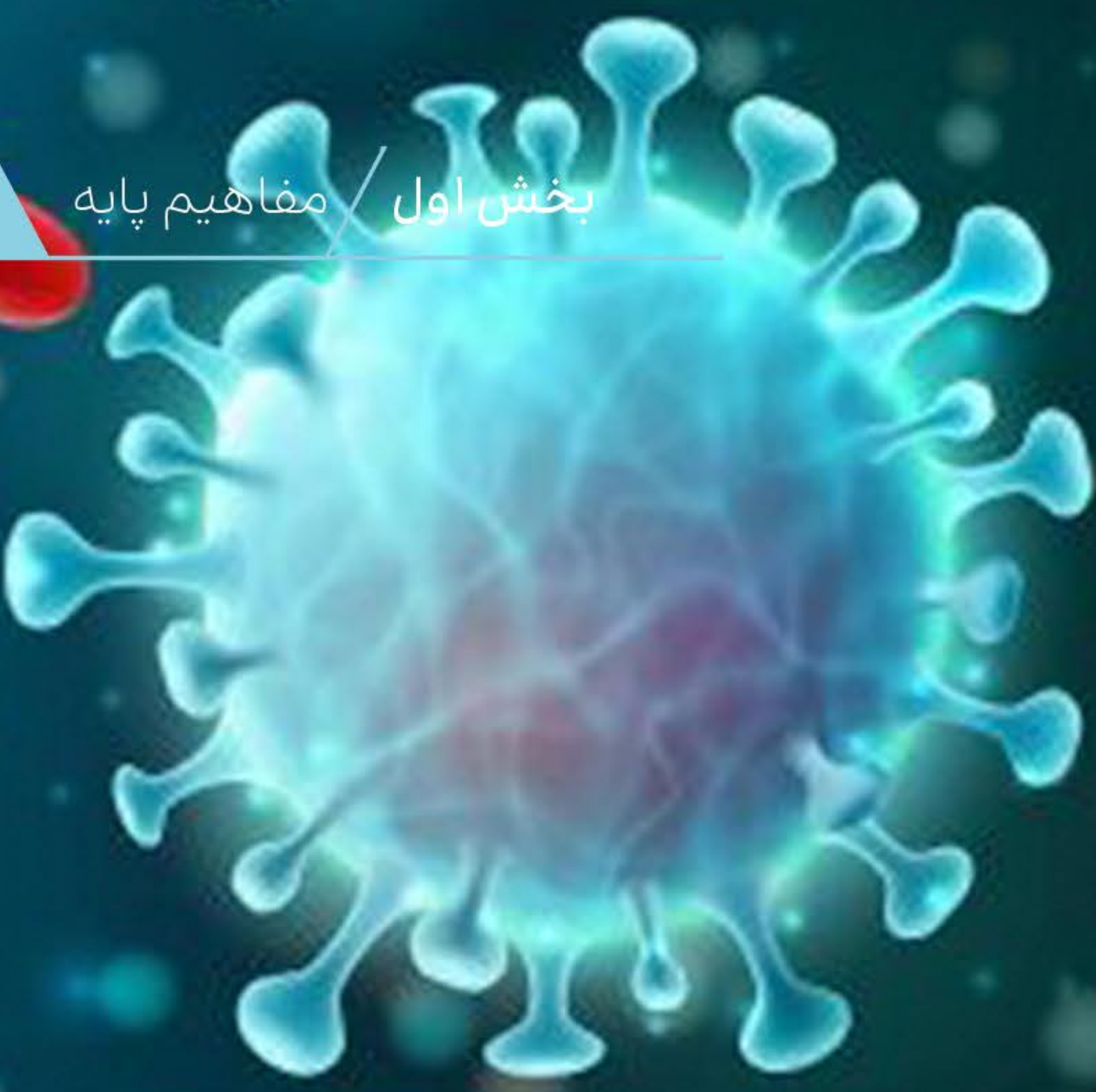
سلول های اطراف: سلول های دیگر که

در میکرو محیط قرار دارند، می توانند شامل سلول های ایمنی، سلول های استرومایی و سلول های بافتی دیگر باشند. این سلول ها با ارسال سیگنال های شیمیایی (مانند سیتوکین ها) با یکدیگر ارتباط برقرار می کنند.

عوامل شیمیایی و سیتوکین ها: شامل

پروتئین ها، هورمون ها و مولکول های کوچک مانند آنزیم ها و ویتامین ها است که می توانند بر رفتار و عملکرد سلول ها تأثیر بگذارند..





این اجزا به طور همزمان به سلول ها کمک می کنند تا به تحولات فیزیولوژیک پاسخ دهند و به حفظ هموستاز کمک نمایند (10،11،12)

سلول های بنیادی در داخل بدن در یک میکرومحیط عملکردی به نام "کنام سلول های بنیادی" قرار می گیرند. از آنجایی که اجزای کنام می توانند رفتارهای سلول های بنیادی مانند تکثیر، مهاجرت و تمایز را تعدیل کنند، ارزیابی این اجزا برای تعیین بهینه ترین بستر برای نگهداری یا تمایز آنها مهم است. (13،14)

سلول های بنیادی برای تنظیم تقریباً تمام فنوتیپ هایشان به طور اساسی به ورودی های مکانیکی از ریزمحیط خود وابسته هستند و بسیاری از حسگرهای مکانیکی و همچنین مبدل های مکانیکی کشف شده اند که واسطه های مکانیکی خارج سلولی برای رونویسی درون سلولی هستند. و در نتیجه رفتار سلولی را تنظیم می کند. گزارش ها نشان می دهد که سرنوشت سلول های بنیادی و همچنین فنوتیپ های دیگر را می توان مستقیماً توسط کشسانی (یا سفتی) ماتریکسی که روی آن کشت می شوند کنترل کرد. بیشتر انواع سلول های تغییر شکل نیافته برای بقای مداوم باید به ماتریکس متصل شوند. چسبندگی توسط مولکول های اینتگرین (پروتئین های سطح سلولی) انجام می شود که موتیف های خاصی را در سلول ها تشخیص می دهند که با سفتی بسترهایی که پروتئین به آن ها می چسبند مطابقت دارند و با ایجاد نیروی کششی درون سلولی توسط مجموعه اسکلت سلولی اکتین و میوزین خود، که همچنین به عنوان واسطه انتقال مکانیکی درون سلولی عمل می کند. بستر به طور متناسب تغییر شکل می دهد و در نتیجه بر سلول ها نیرو وارد می کند، و این نیرو برای شروع انتقال مکانیکی از طریق انواع حسگرهای مکانیکی گذرنده، که اکنون تعداد بیشتری از آنها در حال شناسایی هستند، احساس می شود. (15،16،17)

{صدای موسیقی} و رشد سلول های بنیادی!

در یک آزمایش عجیب، پژوهشگران کره ای با نواختن موسیقی کلاسیک برای کشت سلول های بنیادی استخوان، متوجه شدند آهنگ های موتسارت باعث تمایز بیشتر به سلول های استخوانی می شود!
(برعکس، موسیقی راک سلول ها را گیج و کند رشد می کرد). این آزمایش نشان داد که حتی ارتعاشات صدا - یک عامل محیطی غافلگیرکننده - ممکن است در رشد سلول بنیادی نقش داشته باشد.



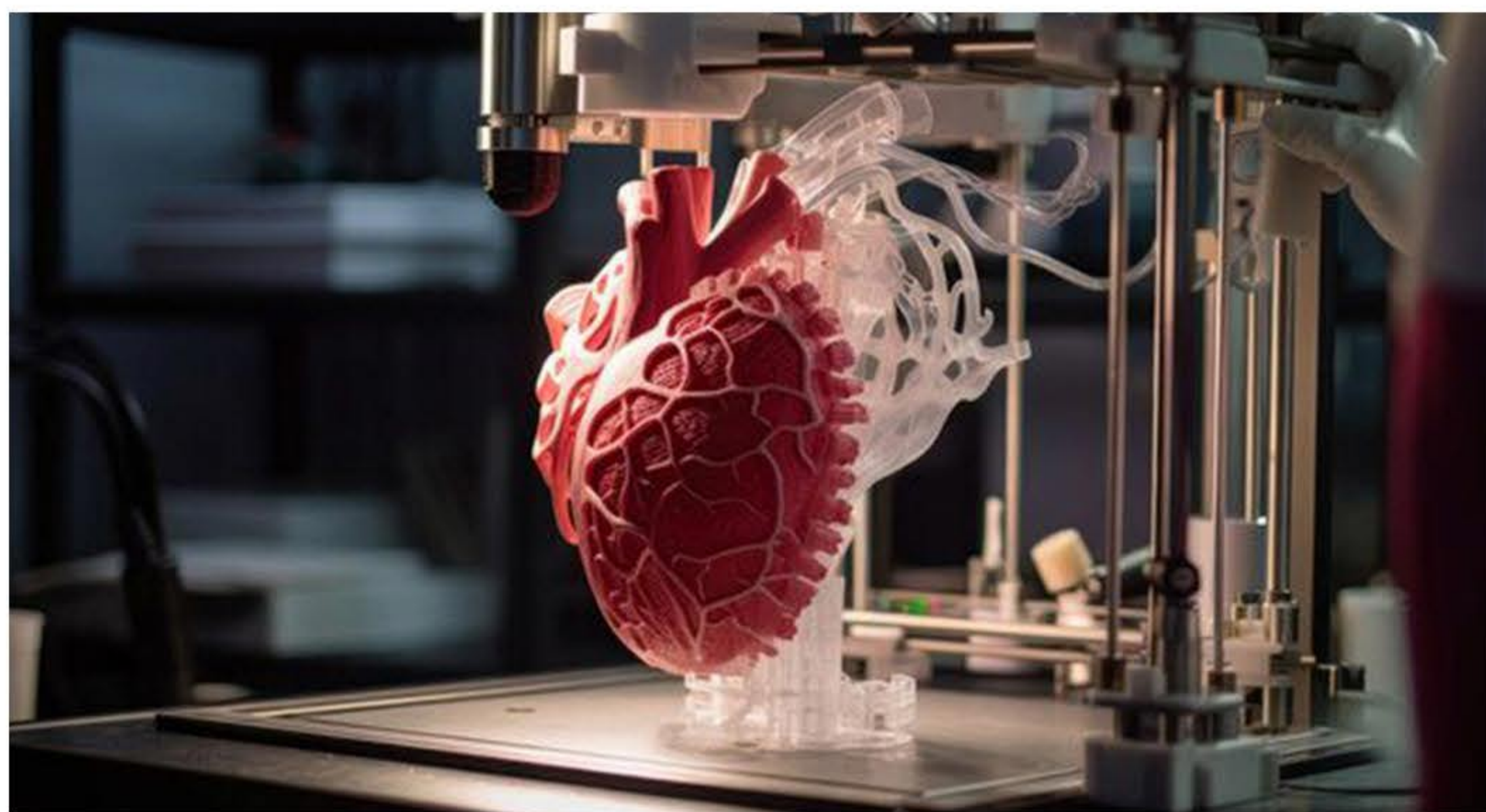
چاپ زیستی اندام ها

● مرضیه جرنگیده، دانشجوی کارشناسی ارشد زیست فناوری میکروبی دانشگاه شاهد
کوثر ملک دانشجوی کارشناسی زیست فناوری دانشگاه بابل

تکنیک‌های مهندسی بافت، چه به صورت سنتی و چه به صورت نوین، در پی ایجاد بافت‌هایی با ویژگی‌های مشابه بافت‌های طبیعی هستند. از این رو، زیست‌شبیه‌سازی یکی از زمینه‌های مهم در مهندسی بافت به شمار می‌آید. تلاش مهندسان بافت برای ایجاد ساختارهایی که ویژگی‌های بافت‌های بدن را تقلید می‌کنند، منجر به توسعه روشی نوین تحت عنوان چاپ زیستی سلول‌ها و اندام‌ها شده است. در این روش، با استفاده از رایانه و چاپگر سه‌بعدی، توده‌های سلولی و بستر رشد به صورت لایه‌های متوالی و در مکان‌های دقیق و از پیش طراحی شده قرار می‌گیرند.

در شرایط ایده‌آل، توده‌های سلولی در طی فرآیند اتصال بافتی به یکدیگر متصل شده و ساختار سلولی سه بعدی پیوسته‌ای را ایجاد می‌کنند. فناوری چاپ زیستی نیازمند طراحی و مشارکت سه بخش اصلی است: چاپگر زیستی، جوهر زیستی و کاغذ زیستی. با توجه به پیشرفت‌های حاصل در این زمینه در سال‌های اخیر، این فناوری توانایی بالایی در ساخت اعضای بدن در آینده خواهد داشت. (18)

مبانی روش چاپ زیستی: چاپ ارگان که به عنوان یک روش مبتنی بر رایانه و فناوری چاپ جوهرافشان معرفی می‌شود، راه‌حلی است که در سال‌های اخیر برای حل مشکلات مهندسی بافت مطرح شده است. چاپ زیستی، کاربرد اصول فناوری الگوسازی سریع (لایه به لایه سلول‌ها و ماتریس) را شامل می‌شود و به عنوان یک راهکار امیدوارکننده برای مهندسی بافت شناخته می‌شود.



آنچه در نهایت از ترکیب ایده‌آل این سه بخش نتیجه می‌شود، چاپ سه بعدی بافت است.

تکنولوژی چاپ اعضا ریشه‌های چندگانه‌ای دارد و بر مبنای تلاش‌های چند تیم بین‌رشته‌ای از متخصصان و دانشمندان در زمینه‌های علمی متفاوت شکل گرفته است. به طور کلی، روند چاپ اعضا شامل سه مرحله متوالی است: **پیش پردازش، پردازش و پس پردازش.**

روش چاپ زیستی با کمک چاپگرها قادر به ایجاد ساختارهای سلولی و در نهایت ارگان‌ها و اندام هاست. این روش قابلیت شکل‌دهی همزمان داربست و سلول را در قالب ساختارهای سه‌بعدی داراست. به کمک کامپیوتر و چاپگرهای اصلاح‌شده برای کاربردهای سلولی، سلول‌های مناسب در مکان دقیق و از پیش طراحی شده و همچنین بستر رشد (داربست) به صورت لایه‌های متوالی روی هم قرار می‌گیرند. علاوه بر دقت قرارگیری سلول‌ها در محل مورد نظر، مزایای این روش شامل امکان ایجاد ساختارهای سه‌بعدی با دقت ابعادی و هندسه معین، استفاده از انواع مختلف سلول‌ها که در ساخت یک بافت خاص شرکت دارند با قابلیت چیدمان فضایی مناسب، و امکان طراحی و ایجاد بافت‌های پیچیده با قابلیت تعبیه ساختارهای عروقی و شباهت به بافت‌های طبیعی است. این ابزار جدید برای ترمیم بافت‌های بدن، از پیشرفت‌های صورت گرفته در سه بخش نشأت می‌گیرد: **شیوه‌های الگوسازی سریع، پلیمرهای هوشمند و مبانی چسبندگی سلول‌ها**

چاپ زیستی در فضا

ناسا در ایستگاه فضایی بین‌المللی چاپگر زیستی فرستاده تا ببیند سلول‌ها در بی‌وزنی چطور رشد می‌کنند. هدف آنها چه بود؟ پیوند ریه و کلیه چاپ شده در ماموریت مریخ!

ناسا باز بیکار ننشست و در سال 2019 یک چاپگر زیستی به ایستگاه فضایی بین‌المللی فرستاد و نخستین بار در بی‌وزنی، گوشت گاو مصنوعی (از سلول‌های بنیادی گاو) را چاپ کرد. هدف آنها این بار تولید غذا در فضا بود.



• **در مرحله پیش‌پردازش،** طرح اولیه عضو مورد نظر با شبیه‌سازی رایانه‌ای بر مبنای تصاویر به دست آمده از بافت‌های آسیب‌دیده بیمار طراحی می‌شود. برای این منظور می‌توان از تصاویر بازسازی‌شده دیجیتال آن عضو خاص که با MRI یا CT تهیه شده یا از مدل‌های ریاضی کمک گرفت.

• **در مرحله پردازش،** چاپ رایانه‌ای بافت به صورت لایه به لایه برای تشکیل ساختار سه بعدی مورد نظر انجام می‌شود. بافت‌هایی که در این مرحله تولید می‌شوند هنوز قابلیت عملکرد ندارند.

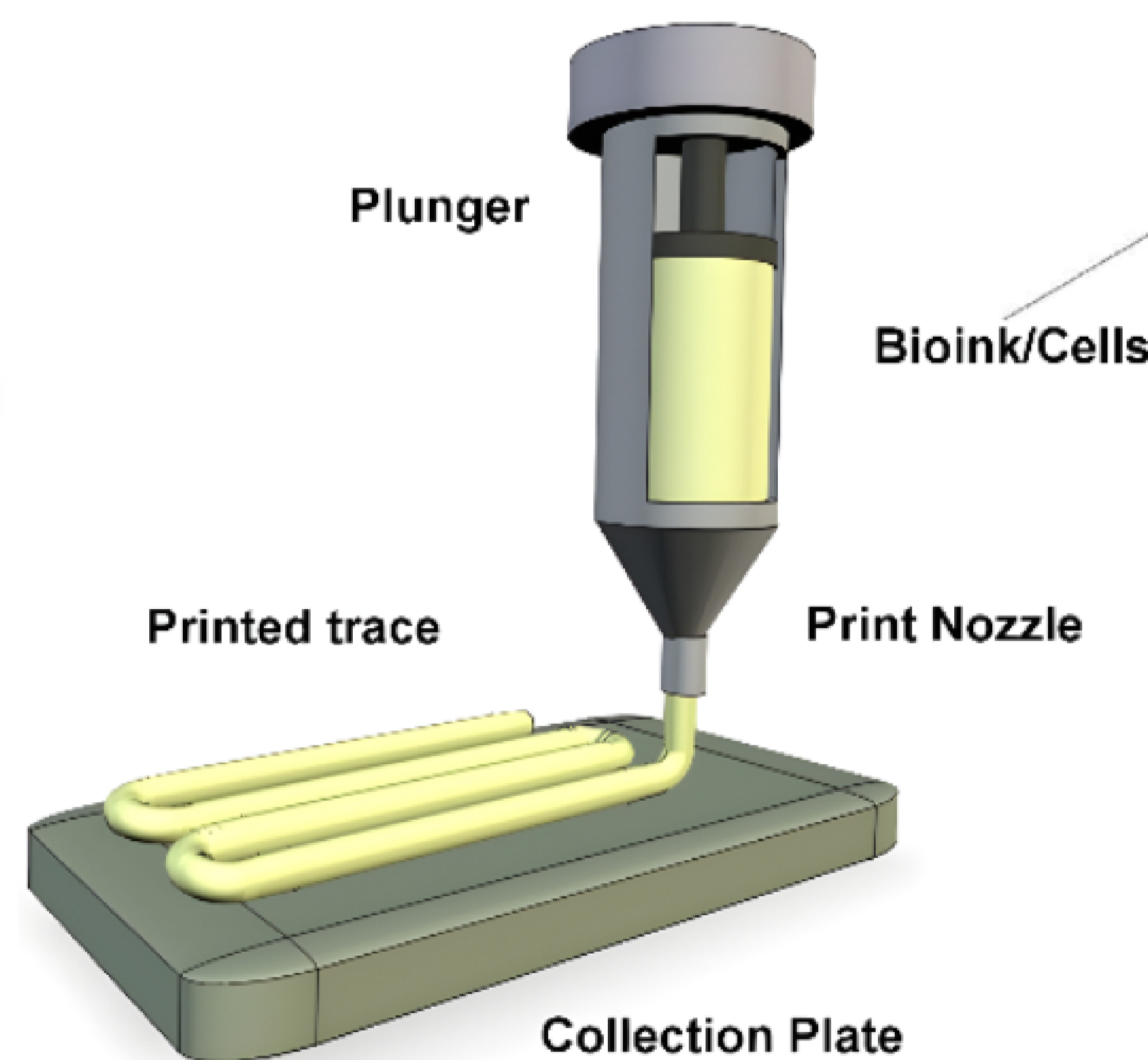
• **در مرحله پس‌پردازش،** ساختارهای ایجاد شده توسط بیوراکتورهای مناسب، با شرایط زیست‌مکانیکی بدن سازگار می‌شوند.

فناوری چاپ زیستی با بهره‌گیری از مفاهیم زیست‌شناسی تکاملی، اصول مهندسی زیستی، مهندسی زیست‌مواد و روش‌های رایانه‌ای سعی بر ایجاد بافت‌ها و اندام‌های جایگزین برای حل مشکلات پزشکی بشر دارد. شاید بتوان گفت آنچه در این استراتژی مهندسی بافت نسبت به سایر شیوه‌های سنتی و حتی نوین مانند مهندسی بافت بر پایه رایانه بیشتر مورد توجه قرار گرفته است، مبانی سلولی آن است؛ به گونه‌ای که این روش سعی دارد با تکیه بر آنچه در شکل‌گیری یک بافت طبیعی درون بدن رخ می‌دهد و با حداکثر تلاش جهت شبیه‌سازی زیستی همه‌جانبه، به مهندسی بافت‌ها بپردازد. (19,20,21)

اجزای اصلی در چاپ زیستی:

همانطور که گفته شد، فناوری چاپ زیستی مشابه سایر فناوری‌های معمول چاپ،

نیازمند مشارکت سه جزء اصلی است: **جوهر زیستی، کاغذ زیستی و چاپگر زیستی**



جوهر زیستی: به سوسپانسیون‌های سلولی اشاره دارد که می‌تواند شامل یک نوع سلول، چند نوع سلول یا توده‌های سلولی باشد. این جوهر در فناوری چاپ زیستی به کار برده می‌شود. به عبارت دیگر، جوهر زیستی تجمعات سلولی منسجم با چگالی بالا است که مشابه قطرات جوهر بر بستر کاغذ زیستی منتقل شده و به عنوان واحد ساختاری اعضا و بافت‌ها در نظر گرفته می‌شود.

چاپگر زیستی: در تحقیقات مختلف، از چاپگرهای تجاری موجود با اصلاحاتی برای تطبیق شرایط چاپ با سلول‌ها استفاده شده است. پیشگامان چاپ سلولی با توسعه مبانی این شیوه، نیازمند ابزاری توانمند جهت انتقال و قراردعی مؤثر و دقیق سلول‌ها در بستر هیدرژی بودند. در مراحل اولیه، تلاش‌ها معطوف به کارگیری روش‌های چاپ موجود مانند چاپ جوهر افشان و بررسی عملی بودن این ایده یعنی چاپ سلول‌ها توسط چاپگرهای تجاری بود. روش چاپ جوهر افشان قادر به ایجاد طرح‌هایی دقیق با قدرت تفکیک بالا است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که در چاپگرهای جوهر افشان معمولی، قدرت تفکیک نقاط چاپ شده در حدود ۲۵ تا ۳۰ میکرومتر است که این ابعاد تقریباً برابر با ابعاد سلول‌های بیولوژیک است. تحت شرایط خاص، یک سیستم جوهر افشان قادر به چاپ خطوطی با ضخامت یک میکرون نیز می‌باشد.

کاغذ زیستی: فراهم‌سازی بستری که بتوان سلول‌ها را بر روی آن چاپ نمود، یکی دیگر از جنبه‌های مورد توجه در این فناوری است. بستر مناسب که نقش داربست را ایفا می‌کند، می‌تواند به عنوان کاغذ زیستی شناخته شود و ویژگی‌های شبه‌زیستی داشته باشد.

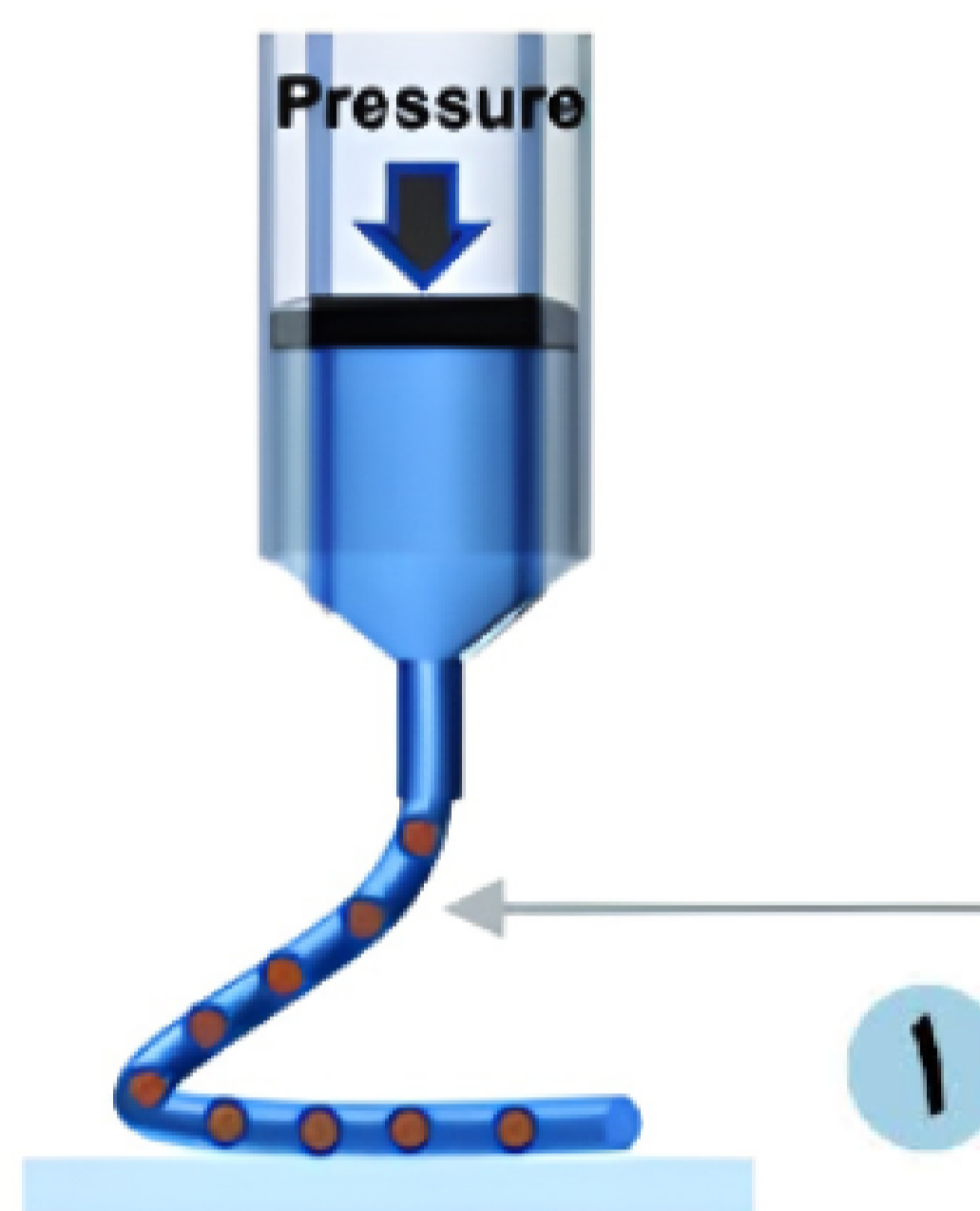
انواع چاپ های زیستی شامل سه نوع زیر می باشند:

1) چاپ اکستروژن (Extrusion Printing): این روش از نازل‌هایی برای اکستروژن کردن مواد زیستی استفاده می‌کند که معمولاً با سلول‌ها مخلوط شده‌اند.

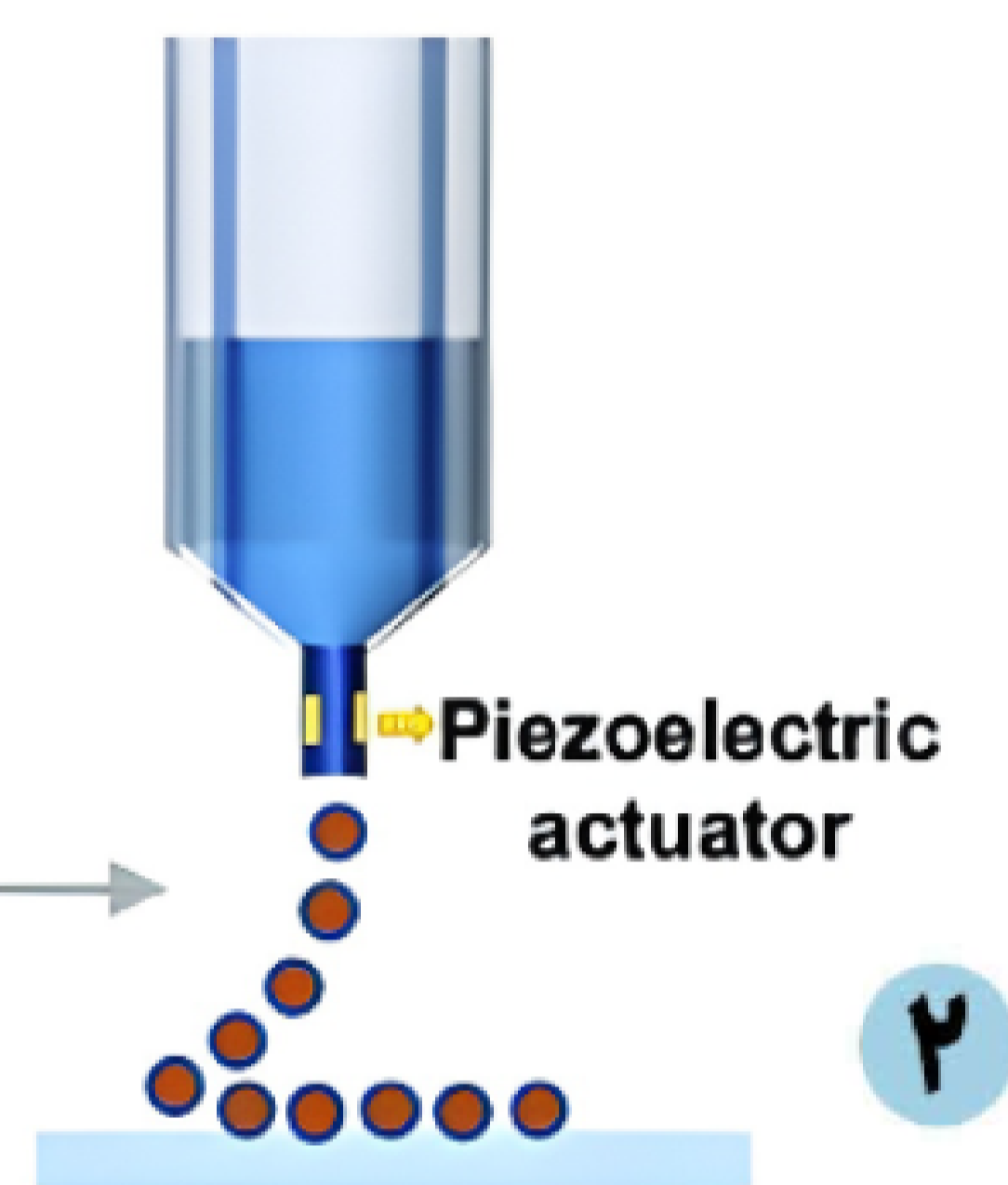
2) چاپ جوهرافشان (Inkjet Printing): این روش از جت‌های کوچک برای پرتاب قطرات مواد زیستی بر روی بسترهای ساخت استفاده می‌کند.

3) چاپ لیزری (Laser-Assisted Printing): این روش از پالس‌های لیزری برای ایجاد نقاط دقیق از مواد زیستی بر روی بسترهای ساخت استفاده می‌کند. (22)

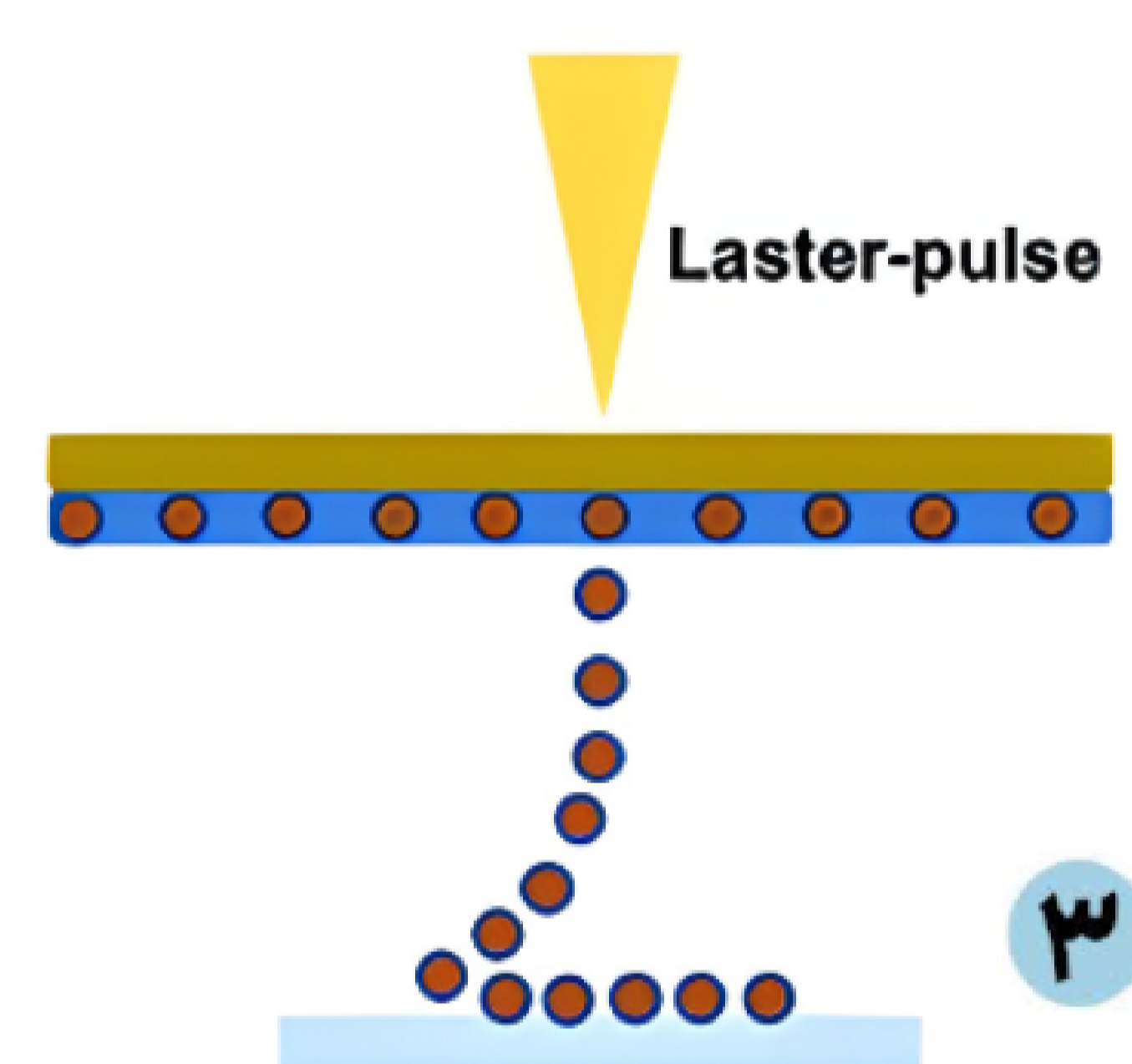
Extrusion Printing



Inkjet Printing

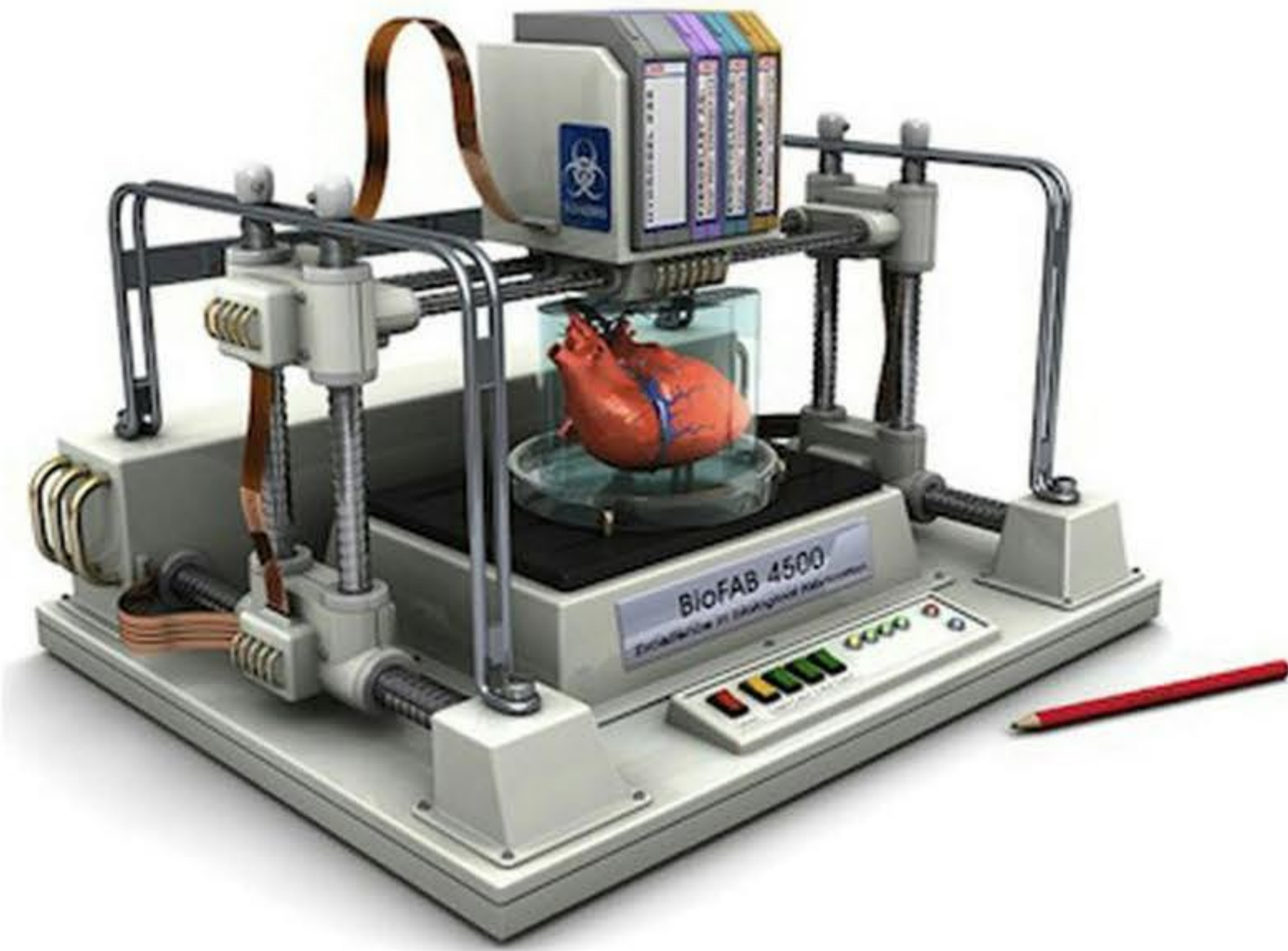


Laser-Assisted Bioprinting



چاپ زیستی و رگ‌زایی: راه‌حلی برای چالش‌های مهندسی بافت رگ‌زایی، به عنوان یکی از مهم‌ترین و دشوارترین مراحل در فرآیند مهندسی بافت، نیازمند توجه ویژه ای است. برنده جایزه نوبل، دانشمند دانمارکی به نام کُگ (Krgg)، نشان داده است که دانسیته عروق در یک بافت برای پرفیوژن کافی و تأمین اکسیژن حیاتی است. در حقیقت، پرفیوژن در داخل یک بافت مؤثر نخواهد بود مگر اینکه یک شبکه عروقی درون آن وجود داشته باشد. بنابراین، ایجاد ساختارهای عروقی به عنوان یکی از اولین و مهم‌ترین گام‌ها در چاپ ساختارهای لوله‌ای و بافت‌های پیچیده در نظر گرفته می‌شود.

کاربردهای محصولات حاصل از چاپ زیستی: محصولات سه‌بعدی به دست آمده از فرآیند چاپ زیستی به دلیل شباهت بیشتر به بافت‌های طبیعی بدن، کاربردهای وسیع‌تری نسبت به سایر محصولات مهندسی بافت دارند. این فناوری می‌تواند به حل مشکل پیوند اعضا کمک کند و انتظار بیماران برای دریافت عضو را کاهش دهد. در حالت ایده‌آل، اگر امکان ساخت اندام‌های پیچیده انسانی از طریق این شیوه فراهم شود، می‌تواند مزایای کوتاه‌مدت و بلندمدت زیادی به همراه داشته باشد.



برخی از کاربردهای چاپ زیستی عبارتند از :

۱. تولید و بازایی بافت ها

۲. مصارف آرایشی

۳. درمان های اختصاصی

۴. تعیین بیان ژن و عملکرد آن ها در بافت های هدف

چالش ها و چشم انداز: چاپ اعضا نه تنها می تواند در محیط برون تن انجام شود، بلکه با طراحی ابزارهای کلینیکی خاص، امکان انجام این فرآیند در محیط درون تن نیز وجود دارد. این امر می تواند جراحی را به سمت نوآوری های جدیدی هدایت کند و شیوه ای نوین از جراحی را بر پایه چاپ زیستی ایجاد نماید. چاپ اعضا لزوماً نیازی به سلول های بنیادی ندارد و می تواند هم از سلول های بنیادی و هم از سلول های بالغ استفاده کند. این فناوری می تواند زمان انتظار ۱۸ ساله برای رسیدن به بلوغ کامل را حذف کند و به لحاظ تئوری، امکان ساخت یک انسان کامل در طول چند هفته وجود دارد. همچنین، جایگزینی مغز انسان با بیوچیپ ها نیز یک احتمال مطرح شده است. دانشمندان اخیراً نشان داده اند که چاپ زیستی اعضای بدن با ساخت لایه به لایه بافت های بیولوژیک با کمک طراحی رایانه ای و چاپگرهای زیستی فناوری قابل انجام است. اگرچه این فناوری بین رشته ای هنوز در مراحل ابتدایی خود قرار دارد، اما با سرعت رو به رشدی پیش می رود.

در سال ۲۰۱۳، Mark Post در دانشگاه ماستریخت اولین همبرگر کامل آزمایشگاهی را از سلول های بنیادی گاو تولید کرد. هر همبرگر حدود ۳۳ هزار دلار هزینه داشت و در یک رستوران دو ستاره میشلن لندن سرو شد! این همبرگر، نقطه شروع صنعت «گوشت سلولی» بود که امروز چندین شرکت میلیارد دلاری حول آن شکل گرفته است.

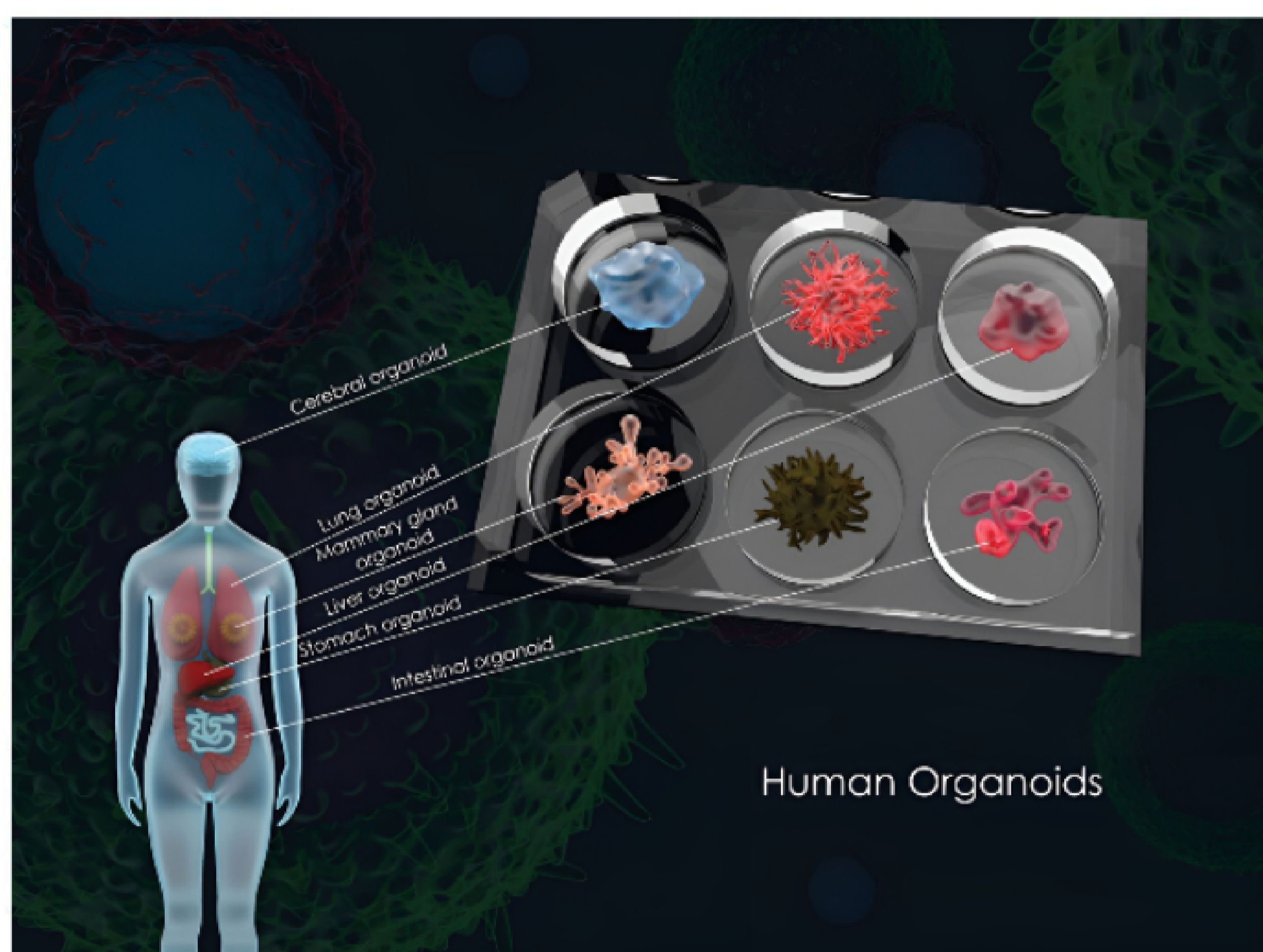


چشم انداز آینده فناوری چاپ زیستی شامل ساخت بافت ها و اندام های پیچیده با ساختارهای عروقی مانند کلیه، قلب و کبد است. برای نیل به این هدف، باید گام های اولیه با ساخت بافت های ساده تر در ابعاد کوچکتر برداشته شود. با توجه به نظریه ای که بیان می کند اکثر بافت های بدن می توانند از سرهم کردن ساختارهای لایه ای به دست آیند، اولین قدم ها در مهندسی بافت به روش چاپ زیستی باید شامل ایجاد ساختارهای ساده با روش ساخت لایه به لایه باشد. به طور کلی، چاپ زیستی می تواند افق های جدیدی را در زمینه پزشکی و مهندسی بافت باز کند و امیدها را برای درمان بیماری ها و نقص های مادرزادی افزایش دهد. (23,24,25,26)

اندام های مینیاتوری (ارگانوئید)

● مرضیه جرنگیده، دانشجوی کارشناسی ارشد زیست فناوری میکروبی دانشگاه شاهد

کشت اندام های مینیاتوری یا ارگانوئیدها (Organoids) به عنوان یکی از پیشرفت های نوین در علوم زیستی و پزشکی، به دانشمندان این امکان را می دهد که ساختارهای سه بعدی کوچک و خودسازمان دهی را تولید کنند که قابلیت تقلید ویژگی های اساسی اندام های واقعی را دارند. این مدل ها به ویژه در زمینه هایی مانند مدل سازی بیماری ها، آزمایش داروها و مطالعه فرآیندهای توسعه ای کاربرد دارند. ارگانوئیدها ساختارهای انداممانندی هستند که از سلول های بنیادی خودسازمانده در کشت های سلولی سه بعدی به دست می آیند. آن ها ویژگی های خاص اندام را نشان می دهند و از سلول های بنیادی که تحت خودسازماندهی قرار می گیرند سرچشمه می گیرند. آنها نسبت به کشت سلولی 2 بعدی قبلی مفید هستند، زیرا می توانند ترکیب و عملکرد سلولی تقریباً فیزیولوژیکی را نشان دهند. ارگانوئیدها معمولاً از سلول های بنیادی جنینی (ESCs)، سلول های بنیادی پرتوان انسانی (PSCs) و سلول های بنیادی بالغ ایجاد می شوند.



تحقیقات و آزمایشات مربوط به ارگانوئیدها اغلب به پروتکل های کشت طولانی نیاز دارند که بسته به نوع ارگانوئیدی که در حال کشت است می تواند متفاوت باشد. در برخی موارد، کشت ارگانوئید ممکن است برای ماه ها یا حتی سال ها ادامه یابد، همانطور که در نمونه هایی مانند ارگانوئیدهای روده ای (8 هفته یا بیشتر)، ارگانوئیدهای شبکیه (6 تا 39 هفته یا بیشتر)، ارگانوئیدهای مغزی (12 هفته یا بیشتر) دیده می شود. و ارگانوئیدهای کبد (4 تا 8 هفته یا بیشتر).

ارگانوئیدهای مشتق شده از iPSC ها انواع مختلفی دارند، از جمله معده، ریه، کبد، کلیه، مغز و تیروئید و می توانند در نارسایی یا اختلال عملکرد اندام نقش داشته باشند. ارگانوئیدهای سرطانی از بخش های نازک تومور کشت می شوند که برای مطالعه سندرم های سرطانی کارآمد هستند. مطالعات ارگانوئیدی روی بیماری آلزایمر، امکان استفاده از سلول های بنیادی پرتوان ناشی از بیماری آلزایمر خانوادگی یا پراکنده را برای مدل سازی فعالیت مغز برجسته می کند.

علاوه بر این، پیچیدگی و ناهمگونی اندام های خاص، مانند مغز یا سیستم ایمنی، چالش هایی را برای همانندسازی کامل در مدل های ارگانوئیدی ایجاد می کند. این ناتوانی در تکرار چنین پیچیدگی می تواند بر قابلیت ترجمه یافته ها از مطالعات ارگانوئیدی به کاربردهای بالینی تأثیر بگذارد.

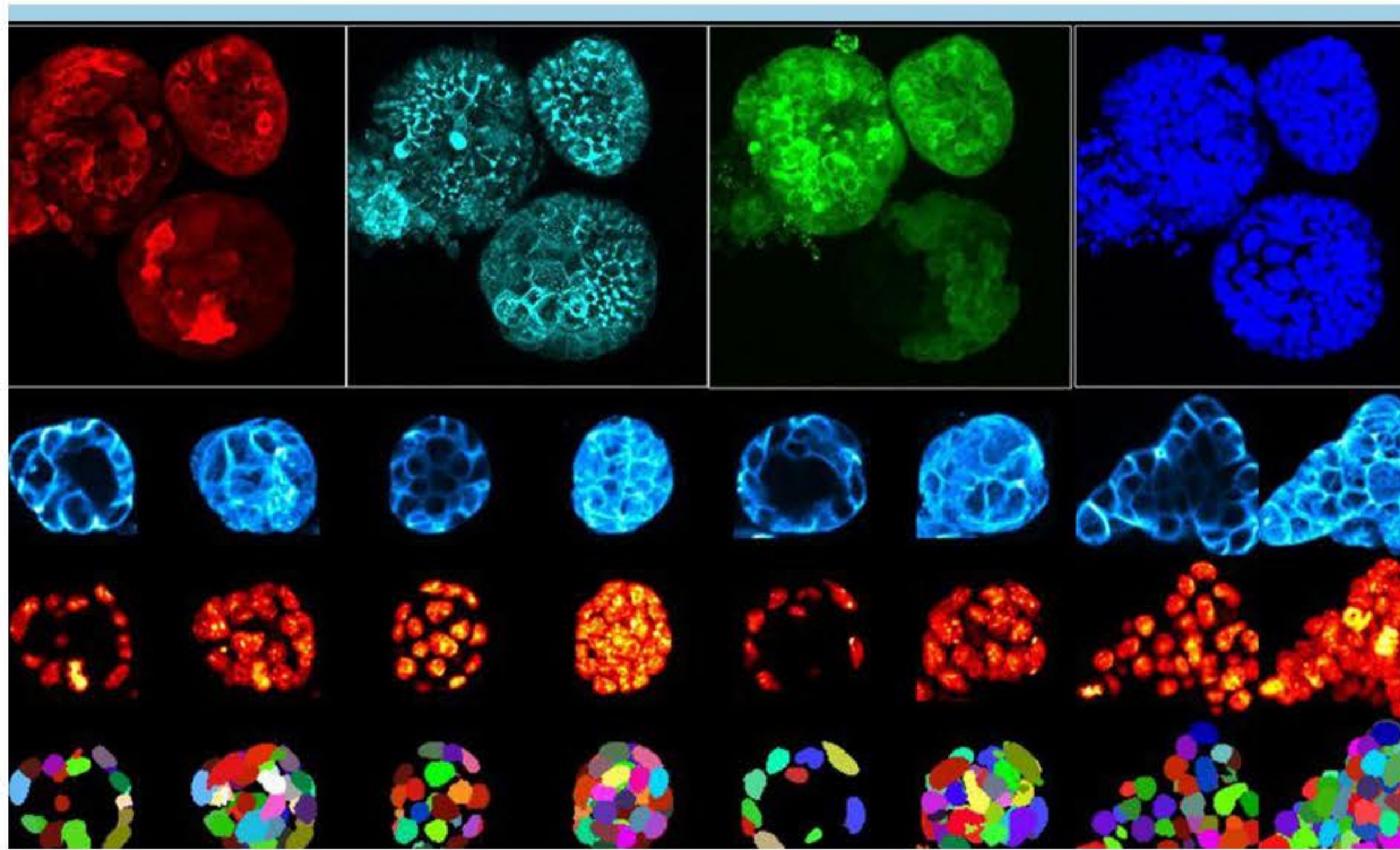
کاربرد ارگانوئیدها

● **مدل سازی بیماری‌ها:** ارگانوئیدها به عنوان مدل‌های دقیق‌تری از بیماری‌ها عمل می‌کنند. برای مثال، در تحقیقات سرطان، می‌توان از ارگانوئیدهای حاصل از سلول‌های سرطانی برای بررسی رفتار تومور و پاسخ به درمان‌ها استفاده کرد. این مدل‌ها همچنین می‌توانند در مطالعه بیماری‌های عفونی و ژنتیکی مفید باشند.

● **آزمایش داروها:** ارگانوئیدها به محققان این امکان را می‌دهند که اثرات داروهای جدید را بر روی ساختارهای پیچیده‌ای که رفتار مشابهی با اندام‌های واقعی دارند، ارزیابی کنند. این امر می‌تواند به تسریع فرآیند کشف دارو و کاهش هزینه‌های بالینی کمک کند.

● **مطالعه توسعه اندام‌ها:** ارگانوئیدها ابزارهای قدرتمندی برای مطالعه فرآیندهای توسعه ای هستند. با استفاده از این مدل‌ها، پژوهشگران می‌توانند مسیرهای ژنتیکی و مولکولی را شناسایی کنند که در توسعه اندام‌ها نقش دارند، که این اطلاعات می‌تواند به درک بهتر اختلالات توسعه‌ای کمک کند.

● **پزشکی شخصی سازی شده:** ارگانوئیدها می‌توانند از سلول‌های بیمار گرفته شوند و برای تست واکنش به درمان‌های مختلف استفاده شوند. این رویکرد به پزشکان کمک می‌کند تا بهترین روش درمانی را برای هر بیمار بر اساس ویژگی‌های بیولوژیکی خاص او تعیین کنند.



کشت ارگانوئیدها یک تکنیک پیشرفته در مهندسی بافت و پزشکی هستند که می‌توانند به طور قابل توجهی به بهبود درمان‌های پزشکی و تحقیقات علمی کمک کنند. این فناوری‌ها نه تنها به ایجاد بافت‌ها و اندام‌های قابل استفاده کمک می‌کنند، بلکه راه‌های جدیدی برای مطالعه و درمان بیماری‌ها فراهم می‌آورند. با توجه به پیشرفت‌های اخیر در ایزوله‌سازی و کشت میکروارگانیسم‌ها و درک بهتر از میکروبیوم روده، انتظار می‌رود که این تکنیک‌ها در آینده نزدیک تأثیرات قابل توجهی بر روی سلامت انسان و درمان بیماری‌ها داشته باشند. (27،28،43)

افزایش 2000 درصدی استفاده از ارگانوئیدها برای تست دارو باعث شده نرخ کشف موفق داروها تا ۲۰ برابر نسبت به مدل‌های دوبعدی کلاسیک افزایش پیدا کند.

درمان بیماری‌ها

فاطمه مصطفی پور،
فارغ‌التحصیل کارشناسی زیست فناوری دانشگاه شاهد

پارکینسون: دومین بیماری عصبی تخریبی شایع در جهان است که با عوارض شدید در عملکرد حرکتی مشخص می‌شود و ناشی از تخریب تدریجی نورون‌های دوپامینرژیک و کاهش دوپامین است. پروتئین‌های نادرست تا شده مانند α -synuclein به طور غیرطبیعی در مغز انباشته می‌شوند و منجر به زوال عقل لوئی، زوال عقل ناشی از بیماری پارکینسون، آتروفی چندسیستمی

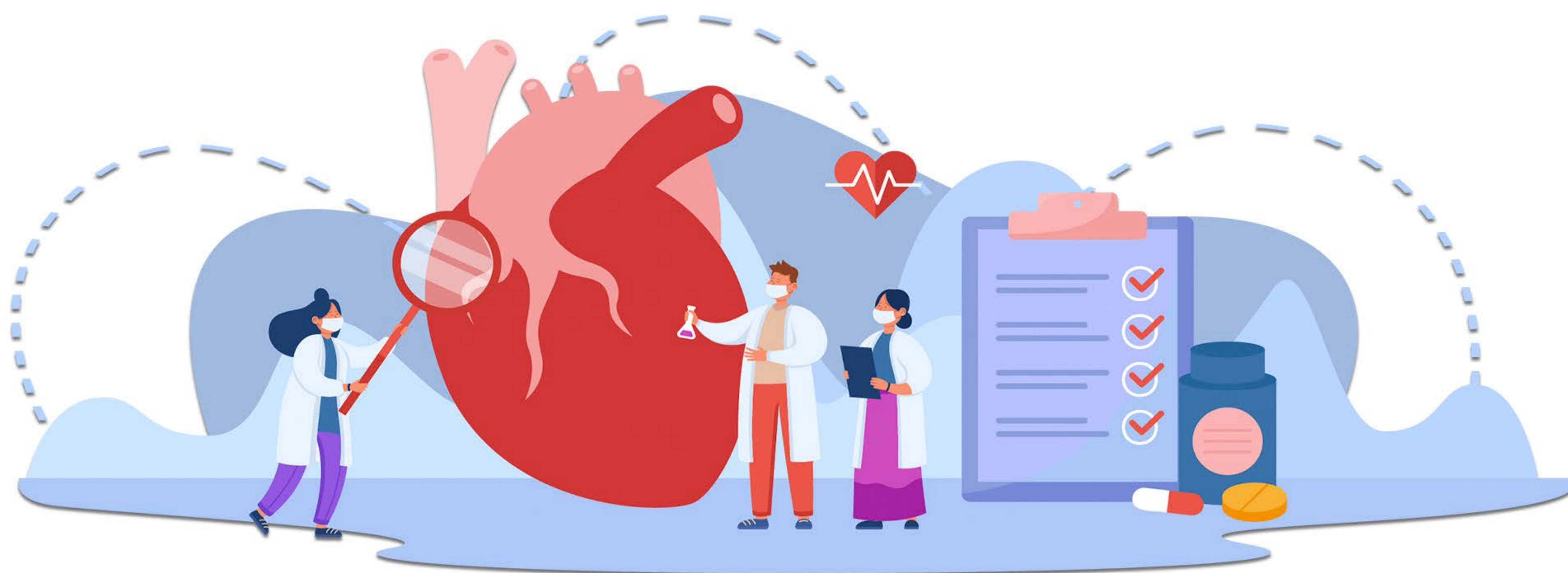


و بیماری پارکینسون می‌شوند. بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون تجربه برادیکینزی (کاهش سرعت حرکت)، سفتی، لرزش در حالت استراحت و عدم تعادل در راه رفتن را دارند که به تدریج توانایی‌های حرکتی آن‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. درمان‌های کنونی مانند تحریک عمقی مغز و درمان با لودوپا تأثیرات محدودی بر پیشرفت بیماری دارند و می‌توانند عوارض جانبی ناخواسته‌ای ایجاد کنند. درمان با سلول‌های بنیادی، به ویژه با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی، به عنوان

یک رویکرد امیدوارکننده برای درمان بیماری پارکینسون ظاهر شده است. این روش با افزایش بقای نورون‌های دوپامینرژیک، تحریک نورودنژنز (تشکیل نورون‌های جدید)، کاهش التهاب عصبی و بهبود بازتوانی عملکردی همراه است. درمان‌های فعلی بر کاهش علائم تمرکز دارند، اما از پیشرفت بیماری جلوگیری نمی‌کنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) و اگزوزوم‌های آن‌ها پتانسیل درمانی برای بیماری پارکینسون (PD) از طریق مکانیسم‌های مختلف نشان می‌دهند. MSCها می‌توانند به نورون‌های دوپامینرژیک تبدیل شوند که سلول‌های اصلی آسیب‌دیده در PD هستند و جایگزین نورون‌های آسیب‌دیده شوند. علاوه بر این، MSCها عوامل نوروتروفیک مانند عامل نوروتروفیک مشتق از سلول‌های گلیال (GDNF)، عامل رشد عصبی (NGF) و عامل نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) ترشح می‌کنند که بقای نورون‌ها و بازسازی آن‌ها را ترویج می‌دهند. این عوامل می‌توانند به حفاظت از نورون‌های موجود کمک کرده و رشد نورون‌های جدید را تحریک کنند و در نتیجه عملکرد از دست رفته را بازگردانند. همچنین، اگزوزوم‌های مشتق از MSC دارای اثرات نورومدافع و ضدالتهابی هستند که می‌توانند به کاهش فرآیندهای نورودژنراتیو مرتبط با PD کمک کنند. اگزوزوم‌ها حاوی مولکول‌های بیواکتیو مختلفی از جمله پروتئین‌ها و میکروRNAها هستند که می‌توانند فرآیندهای سلولی را تنظیم کرده و نورومدافعه را ترویج دهند. بنابراین، هم MSCها و هم اگزوزوم‌های آن‌ها پتانسیل درمانی چندوجهی برای PD ارائه می‌دهند و به مقابله با نورودژنراسیون، التهاب عصبی و بازسازی عصبی کمک می‌کنند. (28،29)



بیماری‌های قلبی، به‌ویژه حمله قلبی (انفارکتوس حاد میوکارد)، یکی از علل اصلی مرگ و ناتوانی در دنیا هستند. بافت قلب پس از حمله قلبی آسیب می‌بیند و سلول‌های عضلانی (کاردیومیوسیت‌ها) از بین می‌روند. از آنجا که قلب به‌طور طبیعی توانایی زیادی در بازسازی ندارد، پژوهشگران به دنبال راه‌هایی هستند که با کمک سلول‌های بنیادی بتوانند بافت آسیب‌دیده را ترمیم کنند. سلول‌های بنیادی می‌توانند از طریق مکانیسم‌های زیر به ترمیم بافت قلب کمک کنند.



• **تمایز به سلول قلبی یا رگ‌های خونی:** بعضی انواع سلول‌های بنیادی ممکن است پس از تزریق وارد بافت آسیب‌دیده شوند و به سلول‌های عضلانی قلب (کاردیومیوسیت) یا سلول‌های رگی (اندوتلیال) تبدیل شوند.

• **ترشح مواد محافظ و ضدالتهاب:** خود سلول‌های بنیادی یا سلول‌های اطرافشان فاکتورهای رشد و سیتوکاین‌هایی (مولکول‌های پیام‌رسان) ترشح می‌کنند که باعث کاهش التهاب، جلوگیری از مرگ بیشتر سلول‌ها و کمک به بازسازی می‌شود.

• **تحریک سلول‌های خود قلب (سلول‌های ساکن):** ممکن است این سلول‌ها باعث شوند که سلول‌های بنیادی موجود در خود قلب فعال‌تر شده و شروع به تقسیم و تمایز کنند.

• **کاهش جای زخم (فیبروز):** با مدیریت بهتر فرایند التهابی و فیبروز، بافت قلب کمتر سفت و غیرقابل انعطاف می‌شود و عملکرد قلب بهبود می‌یابد.

در مطالعات بالینی اصلی، معمولاً از سه گروه کلی سلول‌های بنیادی مغز استخوان، مزانشیمی و پیش‌ساز محیطی استفاده شده می‌شود. در موارد محدودتر، از سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال یا حتی سلول‌های بنیادی قلبی هم آزمایش شده‌اند. مسیر تحقیق در زمینه سلول‌های بنیادی برای درمان آسیب قلب هنوز در حال تکامل است. اگرچه در بعضی از مطالعات بهبودهای چشمگیری دیده شده، اما برای قضاوت نهایی و تجویز در سطح گسترده، نیاز به کارآزمایی‌های بزرگ‌تر، استانداردهای روش‌ها و بررسی‌های بیشتری هست. (30،31)

اگر تمام کاردیومیوسیت‌های تولیدشده از یک ویال ۲۰ میلی‌لیتری iPSC را پشت سر هم بچینید، به طولی حدود ۴۰،۰۰۰ کیلومتر—یعنی به اندازه دور کره زمین—می‌رسد!



زخم پای دیابتی: این مسئله یکی از چالش‌های عمده در پزشکی بالینی می‌باشد؛ چرا که درمان‌های مرسوم کافی نیستند و نرخ قطع عضو را به‌طور چشمگیری کاهش نمی‌دهند. مطالعه مسیرهای مولکولی و ویژگی‌های بیولوژیک این زخم‌ها، و همچنین کشف روش‌های درمانی جدید، اهمیت زیادی در بهبود کیفیت زندگی بیماران دارد. درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی در پزشکی بازساختی نویدبخش بهبود این زخم‌هاست؛ زیرا سلول‌های بنیادی می‌توانند با چندین سازوکار از جمله تحریک رگ‌زایی، کاهش نوروایسکمی و التهاب، و تقویت رسوب کلاژن به ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده کمک کنند. زخم پای دیابتی (Diabetic Foot Ulcer; DFU) شایع‌ترین عارضه عروقی و عصبی در بیماران دیابتی است و تا ۸۵٪ موارد قطع عضو اندام تحتانی به این نوع زخم‌ها نسبت داده می‌شود.



نرخ آمپوتاسیون در بیماران دیابتی تا ۱۵ برابر افراد غیر دیابتی افزایش می‌یابد و می‌تواند بار اقتصادی و روانی بسیار سنگینی را بر بیماران و خانواده‌ها تحمیل کند. در این عارضه، به‌خاطر ترکیب نوروایسکمی و مشکلات عروقی، مراحل التهاب، اسکارسازی، رگ‌زایی و بازسازی با تأخیر یا به‌صورت ناهماهنگ انجام می‌شود.

کاهش جذب ماکروفاژها، کاهش سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد مثل (VEGF)، کاهش تولید کلاژن و اختلال در تشکیل بافت گرانولاسیون از ویژگی‌های مهم این زخم‌هاست. این عوامل باعث می‌شوند زخم‌ها مزمن شوند، مستعد عفونت و در نهایت قطع عضو گردند.



علل زمینه‌ای و عوامل مستعدکننده:

• نوروپاتی محیطی دیابتی:

اختلال عملکرد اعصاب حسی، حرکتی و خودمختار که باعث ناتوانی بیمار در حس کردن و محافظت از پا می‌شود. حدود ۵۰٪ بیماران دیابتی تغییرات میکروواسکولار عصبی دارند که باعث آسیب اعصاب می‌شود.

• بیماری عروقی (ماکرو و میکروواسکولار):

تصلب شرایین اندام تحتانی در بیماران دیابتی شایع است و اغلب در عروق ساق پخش می‌شود. کاهش جریان خون باعث ایسکمی بافتی و تأخیر در ترمیم زخم می‌شود.

• هایپرگلیسمی مزمن:

قند خون کنترل نشده منجر به تشکیل ترکیبات پیش‌رونده گلیکوزیله می‌شود که التهاب موضعی، ضایعات عروقی و اختلال در عملکرد سلول‌های ایمنی را تشدید می‌کنند.

در زخم پای دیابتی از سلول‌های بنیادی جنینی، مزانشیمی، پیش‌ساز خون‌ساز و مشتق از بافت چربی استفاده می‌شود. این نوع از سلول‌ها از طریق مکانیسم‌های زیر در بهبود بیمار نقش دارند:

■ رگ‌زایی:

سلول‌ها فاکتورهای رگ‌زایی مانند VEGF را آزاد می‌کنند که باعث جذب سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال و تشویق تشکیل عروق جدید می‌شود.

■ کاهش التهاب و تعدیل ایمنی:

با ترشح IL-10 و TGF- β ، سطوح سیتوکین‌های پیش‌التهابی مثل (IL-1 β , TNF- α) را کاهش می‌دهند و ماکروفاژهای گروه M2 را تحریک می‌کنند که مراحل بازسازی را تسریع می‌کند.

■ آمینوژنیک:

با تولید عامل‌های عصبی مانند NGF و NT-3 به بهبود نورپاتی مرتبط با زخم کمک می‌کند.

■ تحریک سلول‌های بومی و افزایش کلاژن‌سازی:

با فعال کردن فیبروبلاست‌ها، تولید کلاژن I و III افزایش می‌یابد و بافت گرانولاسیون مستحکم‌تری شکل می‌گیرد.

امروزه برای افزایش بقای سلول‌های بنیادی در محیط‌های هایپراگلیسمی (محیط حاوی قند فراوان مثل بدن فرد دیابتی) و بهبود عملکرد آن‌ها از هیدروژل‌ها، شیت‌های سلولی، نانوساختارها، مهندسی ژنتیک و پیش‌تیمار با اکسیژن کم یا برخی داروها استفاده می‌شود.

چالش‌های مهم عبارت‌اند از:

■ بقای سلول در محیط تأثیرگذار دیابتی:

به دلیل هایپراگلیسمی، التهاب مزمن و ایسکمی، بخش قابل‌توجهی از سلول‌های کاشته شده زودتر از موعد می‌میرند.

■ انتخاب منبع سلولی و دوز بهینه:

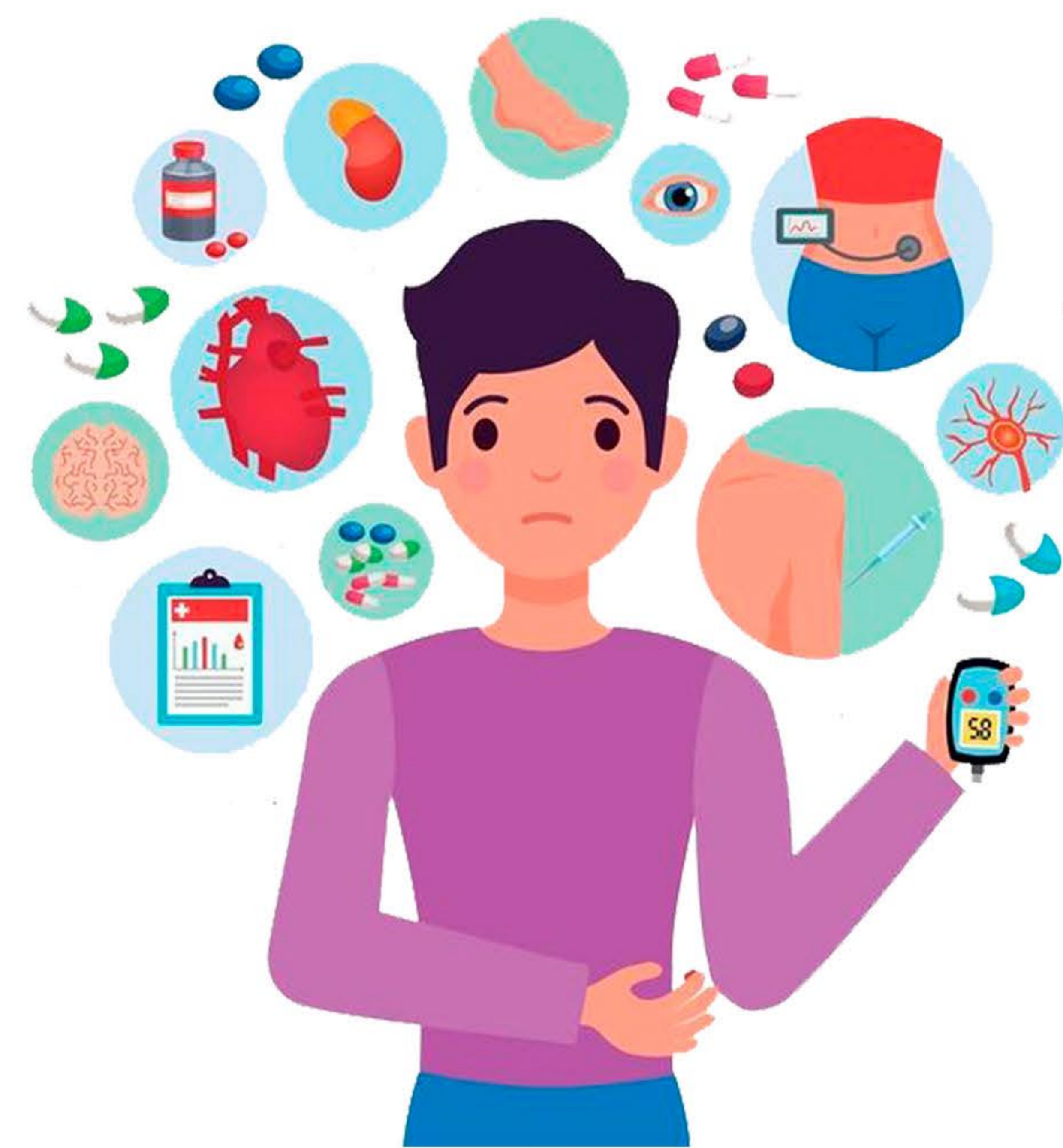
هنوز مشخص نیست که MSC‌های چه منبعی و چه دوزی بیشترین سود را برای بیماران دارند.

■ ایمنی و ریسک تومورزایی:

به‌ویژه اگر از سلول‌های آلوژنیک یا ESC استفاده شود، احتمال فعال شدن مسیرهای تومورزایی وجود دارد؛ لذا استانداردسازی پروتکل‌های آماده‌سازی و پیگیری طولانی‌مدت بیماران ضروری است.

■ هدایت دقیق به محل زخم (Homing):

تزریق سیستمی منجر به گیرافتادن سلول‌ها در ریه و سایر اندام‌ها می‌شود؛ بنابراین روش‌های موضعی یا بیومواد حامل ترجیح داده می‌شوند. (32)



آسیب‌های نخاعی: آسیب نخاعی (SCI) ناشی از ضربه یا حادثه، منجر به آسیب مستقیم و غیرمستقیم در بافت عصبی می‌شود که در نتیجه‌ی آن عملکرد حرکتی و حسی مختل شده و بیماران ممکن است به فلج ناحیه‌ای (پاراپلژی یا تتراپلژی) دچار شوند. به علت از دست رفتن سلول‌های عصبی و مهار بازسازی آکسون‌ها، ترمیم بافت نخاعی بسیار دشوار است و درمان‌های کنونی نتوانسته‌اند بازسازی قابل توجهی ایجاد کنند. سلول‌های بنیادی به دلیل قابلیت‌های چندگانه‌شان به عنوان یک گزینه‌ی نویدبخش در درمان آسیب نخاعی مطرح هستند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان: این سلول‌ها قابلیت تمایز به رده‌های مختلف (مثلاً نورو یا آستروسیت) را دارند و فاکتورهای رشدی مانند NGF, BDNF و VEGF را ترشح می‌کنند. پس از تزریق، BM-SCs به محل آسیب مهاجرت کرده و با کاهش التهاب موضعی، کاهش تشکیل اسکار گلیال و حفظ یکپارچگی سد خونی-نخاعی، شرایط بهبودی را فراهم می‌کنند. به عنوان مثال، مطالعات حیوانی نشان دادند که تزریق BM-SCs باعث کاهش واکنش التهابی، کاهش تراکم اسکار آستروسیتی و بهبود عملکرد حرکتی اندام‌های خلفی می‌شود که احتمالاً از طریق مسیر MMP2/STAT3 رخ می‌دهد. برای افزایش اثربخشی، BM-SCs را به صورت ژنتیکی اصلاح می‌کنند؛ مثلاً اضافه کردن IGF-1 که توان مقابله با استرس اکسیداتیو را بالا می‌برد، یا بیان miR-124 که بازسازی عصبی را بهبود می‌دهد. همچنین، ویرایش ژن‌های بازدارنده مانند گیرنده Nogo-66 و افزایش بیان NT-3 یا GDNF نتایج بهتری در بازیابی عملکرد حرکتی نشان داده‌اند. در برخی آزمایش‌های انسانی، تزریق اتولوگ (خود فرد) BM-SCs از طریق فضای اطراف نخاع یا وریدی، بهبود در عملکرد حسی و حرکتی و برخی پارامترهای تصویربرداری مانند MRI را نشان داد؛ اما یک مطالعه فاز III نشان داد که در آسیب نخاعی مزمن، تأثیر قابل توجه آماری نداشت که احتمالاً به دلیل کاهش ظرفیت هومینگ سلول‌ها در مراحل مزمن است.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی بند ناف (U-MSCs): این سلول‌ها به سرعت در محل آسیب تجمع یافته و از طریق کاهش آپوپتوز نوروها، مهار تشکیل اسکار گلیال و کاهش ایسکمی نخاعی اثربخشی نشان می‌دهند. مدل‌های موش و رت نشان دادند که تزریق U-MSCs بین ۱۲ ساعت تا یک هفته پس از آسیب، باعث بهبود نمرات حرکتی، کاهش درد نوروپاتیک (آلودینیا و هیپرالژیا) و بهبود عصب‌رسانی می‌شود. اصلاح ژن Wnt3a در U-MSCs، بیان پروتئین‌های مرتبط با بازسازی آکسون مثل GAP-43 را افزایش داده و بهبود عملکردی بهتری نسبت به سلول‌های اولیه ایجاد می‌کند. چندین مطالعه فاز I/II نشان داد که تزریق U-MSCs در فضای زیرعنکبوتیه یا اطراف نخاع به بیماران آسیب نخاعی مزمن، بهبود حرکت اندام تحتانی، کنترل مثانه و کاهش درد نوروپاتیک را در پی داشت؛ برای مثال در ۷ از ۱۰ بیمار، بهتر شدن علائم حسی-حرکتی و عملکرد مثانه گزارش شد.



سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی: AD-MSCs از نظر فراوانی و سرعت تکثیر در چربی بیشتر از مغز استخوان هستند. این سلول‌ها نیز توانایی ترشح فاکتورهای نوروتروفیک (BDNF, CNTF) و پروتئین‌های ضدالتهابی را دارند و با افزایش مسیرهای ERK و Akt، رگ‌زایی را تحریک می‌کنند و از نوروئین‌های باقی‌مانده محافظت می‌کنند. بهبود عملکرد جنسی (ارکتایل) در مدل‌های حیوانی SCI با AD-MSCs نیز گزارش شده است. در مقیاس انسانی، چند کارآزمایی کوچک نشان دادند که تزریق داخل کانال نخاع (intraspinal) یا داخل مایع مغزی-نخاعی (intrathecal) AD-MSCs بی‌خطر است و برخی بیماران بهبود حسی پیدا کردند؛ اما برای اثبات اثر درمانی مؤثر، نیاز به کارآزمایی‌های بزرگ‌تر و طولانی‌تر است.

سلول‌های بنیادی عصبی و پیش‌ساز عصبی:

NSCs و NPCs از نواحی خاصی در مغز (ناحیه زیربطنی) و نخاع (النترس کانال مرکزی) می‌آیند و می‌توانند به نوروئین‌ها و گلیا (آستروسیت، اولیگودندروسیت) تمایز پیدا کنند. آنان با افزایش بیان سایتوکاین‌های نوروتروفیک و افزایش میلینه‌سازی بهبود عملکردی را تسهیل می‌کنند. همچنین این سلول‌ها می‌توانند با کاهش ترشح سیتوکین‌های پیش‌التهابی (مثلاً کاهش ماکروفاژهای فعال‌شده در محل آسیب) فضای التهابی را تعدیل کرده و مراحل ترمیم را سرعت بخشند. تزریق NSCs/NPCs در مراحل حاد (زودهنگام) آسیب نخاع، نتیجه بهتری نسبت به مراحل مزمن نشان داده و در مدل‌های حیوانی باعث بهبود تنفس (در آسیب‌های گردنی) و عملکرد حرکتی اندام‌ها می‌شود. اصلاح NSCs برای بیان VEGF یا سرکوب LINGO-1، بهره‌وری و بقای سلول را افزایش داده است. اولین کارآزمایی‌های فاز I در بیماران ALS و SCI نشان داد این رویکرد بی‌خطر است، اگرچه میزان بهبود عملکردی محدود بوده است.

سلول‌های بنیادی جنینی:

ESCs پتانسیل بالایی برای تمایز به هر نوع سلول بنیادی (شامل نوروئین و گلیا) دارند. از سلول‌های اولیه ESC به‌طور مستقیم برای تزریق استفاده نمی‌شود؛ بلکه ابتدا آن‌ها را به پیش‌ساز عصبی یا الیگودندروسیت متمایز می‌کنند تا خطر تومورزایی کاهش یابد. در موش‌ها و میمون‌های غیرانسانی، ESC-derived oligodendrocyte progenitor cells به خوبی میلینه‌سازی را احیا کرده و اجازه می‌دهند آکسون‌ها از میان اسکار طویل شوند. انتقال نوروئین‌های GABAergic از ESCها نیز باعث کاهش درد نوروپاتی در مدل‌های رت شد. در سال ۲۰۱۴، یک کارآزمایی فاز I نشان داد که پیوند پروژنیتور الیگودندروسیتی مشتق از ESC انسان در بیماران SCI ایمن است و در پیگیری کوتاه‌مدت عوارض قابل توجهی دیده نشد؛ اما خطر تومورزایی و مشکلات اخلاقی هنوز چالش بزرگ محسوب می‌شوند.

سلول‌های بنیادی القاشده چندقابلیت: iPSCها از بازبرنامه‌ریزی سلول‌های پوستی یا بافت متفاوت به حالت

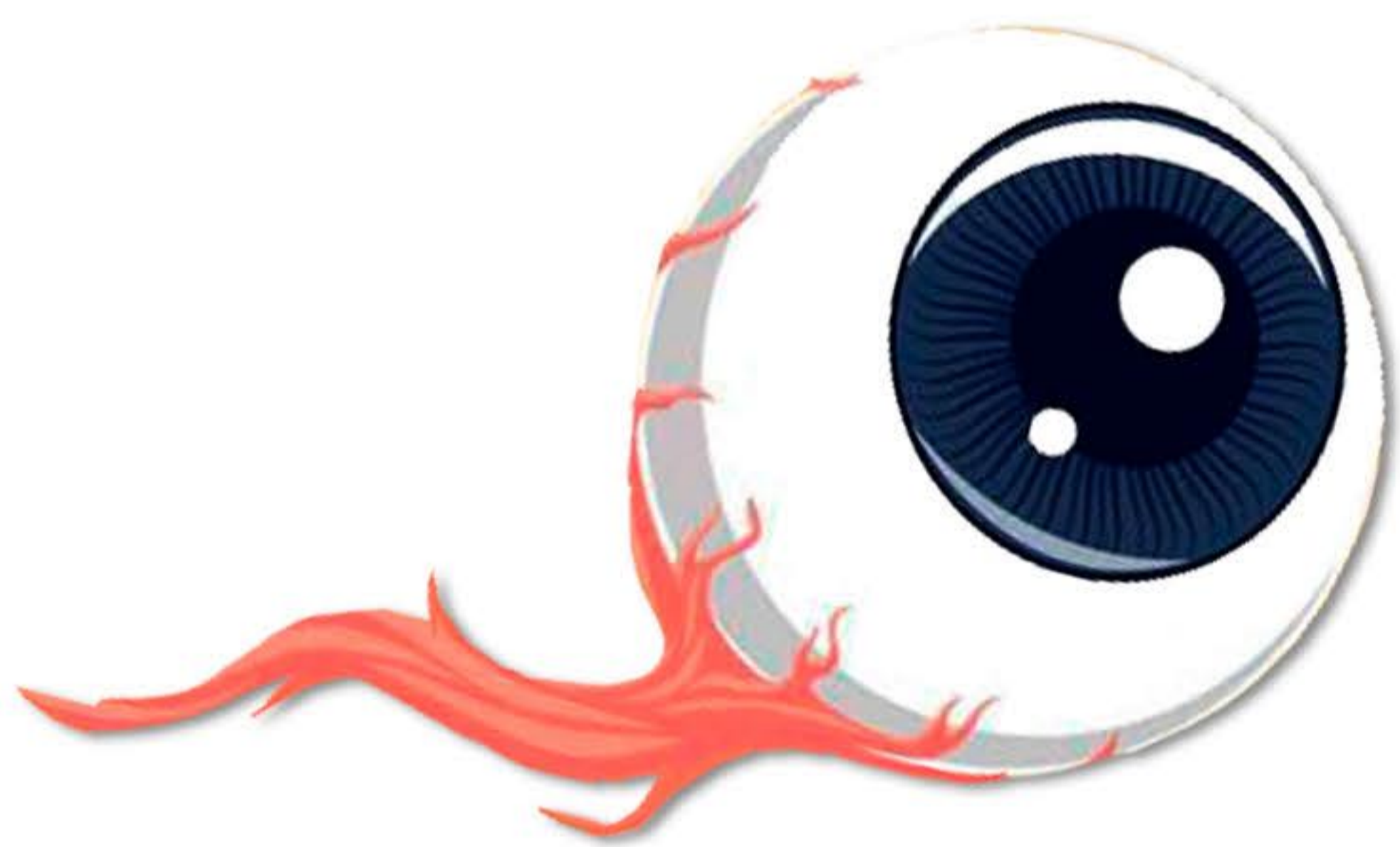
پرتوان تولید می‌شوند؛ بنابراین نگرانی‌های اخلاقی ESCها را ندارند و امکان تهیه اتولوگ (از خود بیمار) وجود دارد. iPSC-derived NS/PCها می‌توانند به نوروئین و اولیگودندروسیت تمایز یابند و با ترویج رگ‌زایی، جلوگیری از دمیلینه‌شدن و افزایش شاخص‌های پلاستیسیته سیناپسی (سینوژنز)، در مدل‌های marmoset و رت باعث بهبود عملکرد حرکتی شدند. انتخاب NPCهای با هویت نخاعی نسبت به نوع پیش‌مغزی نتایج بهتری ارائه کرد. اصلاح مسیر NOTCH با مهار ۷-سکرتاز در iPSC-NS/PC باعث بلوغ سریع‌تر نوروئین و کاهش اندازه اسکار شد. استفاده از هیدروژل‌های RGD-دار و PDGF-A هم بقای iPSCها را پس از پیوند در مدل موش بالا برد و خطر تومورزایی را کاهش داد. برخی گزارش‌ها نشان دادند که graft survival iPSC-derived NPCها ضعیف بوده و در برخی شرایط منجر به رشد نامطلوب یا تراتوما می‌شوند. به همین دلیل، توسعه پروتکل‌های استاندارد جمع‌آوری و تمایز سلول، زمان بهینه پیوند و مسیر ایمن تزریق برای پیشرفت بالینی ضروری است.

وزیکول‌های برون‌سلولی (EVs) مشتق از سلول‌های بنیادی: EVها (شامل اگزوزوم‌ها) ذرات ۵۰-۱۵۰ نانومتری‌اند که محتویات پروتئینی، RNA و لیپیدی سلول‌های مادر را به بافت هدف منتقل می‌کنند. این وزیکول‌ها تمایل ذاتی (کمو تاکسی) به محل آسیب دارند و با کاهش آپوپتوز نورون‌ها، تعدیل التهاب، جلوگیری از فعال‌سازی آستروسیت‌های A1 و حفاظت از یکپارچگی سد خونی-نخاعی، در مدل‌های رت باعث بهبود عملکرد حرکتی و کاهش اندازه اسکار شدند. بارگذاری miRNAهای کلیدی، اثربخشی رگ‌زایی و بازسازی آکسون را افزایش داد. کاهش بیان PTEN یا PTENP1 در EVها نیز با ترویج بقا و رشد آکسون‌ها در رت‌های آسیب نخاع همراه بود. استفاده از نانوذرات اکسید آهن باعث هدایت مغناطیسی و افزایش هومینگ EVها شد که کارایی آن‌ها را بیشتر کرد. (33,34)

۱۵۰ میلیون اگزوزوم در هر قطره

هر قطره از خون انسان (=۵۰ میکرولیتر) حاوی بیش از ۱۵۰ میلیون اگزوزوم است که حامل فاکتورهای رشدی و پیام‌رسان‌های RNA هستند و پیام‌رسانی بین سلول‌ها را در مقیاس میکروسکوپی ممکن می‌سازند.

بیماری‌های چشمی: هدف اصلی این درمان، ترمیم یا جایگزینی سلول‌های آسیب‌دیده شبکیه (به ویژه سلول‌های مسئول بینایی مثل نوروسیت‌ها و سلول‌های پوششی رنگدانه‌ای شبکیه) و در نتیجه، بهبود یا حفظ بینایی در افراد مبتلا به بیماری‌های شبکیه است. با افزایش جمعیت سالمندان و شیوع روزافزون بیماری‌های شبکیه (مانند دژنراسیون ماکولا و رتینیت پیگمنتوزا)، میزان افرادی که دچار کاهش بینایی یا کوری می‌شوند زیاد شده است. روش‌های درمانی معمول (مثل تزریق داروهای ضد عروق سازی یا لنزهای داخل چشمی) تنها جلوی پیشرفت بیماری را می‌گیرند و معمولاً باعث بازسازی بافت آسیب‌دیده نمی‌شوند؛ چون خود شبکیه توان ترمیم محدودی دارد. به همین دلیل، پژوهشگران به دنبال جایگزینی یا احیای سلول‌های آسیب‌دیده با استفاده از سلول‌های بنیادی هستند تا عملکرد شبکیه را بهبود دهند یا حداقل پیشروی بیماری را متوقف کنند.



تاکنون در آزمایشات حیوانی و انسانی از سه نوع سلول بنیادی جنینی، القا شده و مزانشیمی استفاده شد که نتایج زیر را به همراه داشتند:



نتایج پژوهش‌های پیش‌بالینی (حیوانی)

- * پیوند سلول‌های پوششی رنگدانه‌ای شبکیه مشتق شده از ESC یا iPSC در مدل‌های صحرایی (موش، رت، میمون) معمولاً بدون رشد تومور همراه بوده و سلول‌های پیوندی پس از ماه‌ها همچنان در محل باقی مانده‌اند.
- * در بسیاری از موارد، ضخامت لایه خارجی شبکیه و شاخص‌های عملکرد بینایی پس از درمان به طور معناداری بهتر از کنترل‌ها بوده است.
- * پیرامون MSCها، هم تزریق مستقیم سلول‌های زنده و هم کاربرد اگزوزوم یا فاکتورهای ترشح شده توسط آن‌ها منجر به کاهش التهاب، کاهش فشار داخل چشمی (در مدل‌های گلوکوم)، و تا حدودی بهبود جریان خون مویرگی شبکیه در مدل‌های دیابتی شده است.

نتایج بالینی (مطالعات انسانی)

چندین کارآزمایی فازیک و فازیک/دو برای بیماران مبتلا به دژنراسیون ماکولا (چه خشک و چه ترش‌حی) و استارگارد، انجام شد. در اکثر شرکت‌کنندگانی که طی عمل، سلول بنیادی به زیر شبکه تزریق شده بود و برای جلوگیری از پس‌زدن، داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی دریافت کردند، سلول‌های پیوندی در محل باقی ماند و در برخی موارد دیده شد که ظاهر دروزن (ذرات رسوبی زیر شبکه در دژنراسیون ماکولا) تغییر کرده و بینایی (برحسب حدت بینایی) نسبتاً بهبود یافت یا حداقل بدتر نشد. با این حال، در برخی افراد عوارضی مثل جداسدگی شبکه یا تشکیل غشای اپی‌رتینال (که قابل‌مدیریت بودند) گزارش شده است.

پژوهشگران به دنبال راهکارهایی مثل «هم‌پیوندی» (co-transplantation) چند نوع سلول بینایی برای بهبود اثربخشی درمان هستند. مهندسی ژنتیک سلول‌ها برای افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفیک یا ضدالتهابی (مانند جهش‌زایی MSCها برای تولید IL-13 یا نوروترین-۴) می‌تواند اثر درمانی را قوی‌تر کند. (35,36)



آلزایمر: در سال 2025 مقاله‌ای درباره آزمایشی بالینی که در آن از سلول‌های بنیادی مزانشیمی

(Laromestrocel) برای کمک به بیماران با آلزایمر خفیف استفاده می‌شد، چاپ گردید. گروه پژوهشگران می‌خواستند ببینند تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی به داخل خون، باعث می‌شود که التهاب عصبی، کوچک شدن مغز و افت توانایی‌های شناختی در بیماران آلزایمری کاهش پیدا کند یا خیر. چون درمان‌های معمول آلزایمر هنوز نتوانسته‌اند جلوی پیشرفت آتروفی مغز را بگیرند و بعضی داروها باعث عوارض جانبی مانند خونریزی مغزی می‌شوند، MSCها به‌عنوان یک روش جدید و با احتمال عوارض کمتر، مورد توجه قرار گرفتند.

چند ده بیمار مبتلا به آلزایمر خفیف انتخاب شدند. برخی از آن‌ها تعداد مشخصی سلول MSC و گروهی دیگر پلاسبو (سرمی بدون سلول) دریافت کردند. تزریق‌ها هر ماه انجام می‌شد و پزشکان در طول حدود 9 ماه وضعیت آن‌ها را پیگیری کردند. نکته مهم این بود که بررسی‌ها شامل معاینات ایمنی (برای اطمینان از عارضه نداشتن سلول‌ها) و ارزیابی‌های ساده شناختی (مثل تست‌های حافظه و تمرکز) و همین‌طور تصویربرداری از مغز بود تا ببینند حجم مغز و نواحی مهم آن چطور تغییر می‌کند. نتیجه این شد که بیمارانی که MSC گرفتند، در مقایسه با گروه پلاسبو، هیچ واکنش خطرناک یا جلب‌توجه‌کننده به سلول‌ها نداشتند. هیچ‌کس دچار خونریزی مغزی یا حساسیت خاصی نشد و میزان عوارض جانبی در دو گروه تقریباً یکسان بود.

این یعنی تزریق سلول‌های Laromestrocel برای بیماران آلزایمری خفیف، به‌طور کلی بی‌خطر است و نگرانی جدی ایجاد نمی‌کند و وقتی به وضعیت

حافظه و مهارت‌های روزمره بیماران نگاه کردند، در گروه‌هایی

که سلول‌های MSC را به دفعات مختلف دریافت کردند،

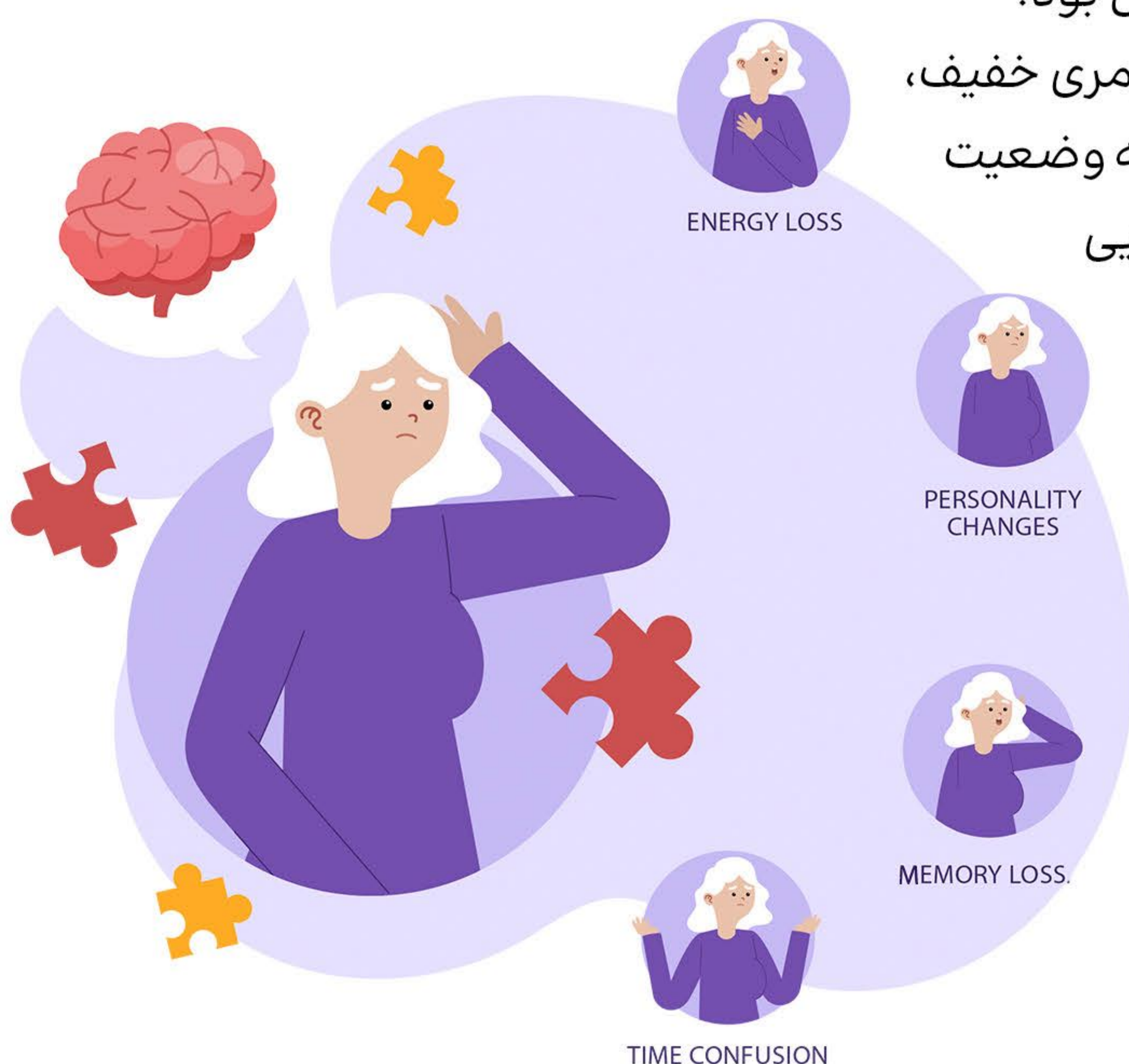
روند افت توانایی‌ها اندکی کندتر بود یا حتی در برخی موارد

یک مقدار کوچک ثابت یا بهتر هم می‌شد. به بیان ساده،

کسانی که این سلول‌ها را دریافت کردند نسبت به

دوستان‌شان که پلاسبو گرفتند، کمتر دچار فراموشی

و ضعف شناختی شدند.



البته این تفاوت‌ها خیلی بزرگ نبود و همه بیماران به یک اندازه پیشرفت نکردند، اما نشانه‌ای بود که MSC‌ها می‌توانند در حدی جلوی پسر رفت شناختی را بگیرند. با عکس‌های MRI پزشکان دیدند که در کسانی که MSC گرفتند، نواحی مهمی مثل هیپوکامپ (بخشی که نقش زیادی در حافظه دارد) و دیگر بخش‌های کلیدی مغز، کمتر دچار کوچک شدن شدند. به عبارت دیگر، سرعت کوچک شدن مغز آن‌ها کندتر بود. باز هم تأکید می‌شود که این بررسی در مقایسه با گروه معمولی نشان داد که شاید تزریق سلول‌ها بتواند روند آتروفی (کوچک شدن) را کند کند. این موضوع می‌تواند به معنی این باشد که سلول‌ها با اثرات ضدالتهابی و حمایت از عروق مغزی، کمک می‌کنند بافت عصبی مدت بیشتری باقی بماند. پژوهشگران بعضی فاکتورهای التهابی و عروقی را در خون بررسی کردند و دیدند در افرادی که مرتب سلول دریافت کردند، برای مدت کوتاهی سطوح مربوط به التهاب کاهش پیدا می‌کند. بعد از مدتی دوباره این فاکتورها به عده‌های مشابه گروه عادی برگشتند، اما همین کاهش موقتی هم نشان داد MSC‌ها یک تأثیر ضدالتهابی دارند که ممکن است به حفظ سلامتی بافت عصبی کمک کند.

این آزمایش نشان داد تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی در بیماران آلزایمری خفیف، بی‌خطر است و ممکن است روند افت حافظه و کوچک شدن مغز را کمی کند کند. به زبان ساده، کسانی که این سلول‌ها را دریافت کردند، وضعیت‌شان نسبت به گروهی که سرم خالی گرفت، کمی پایدارتر ماند؛ یعنی دیرتر دچار فراموشی شدید شدند. ولی چون تعداد

افراد کم بود و مدت پیگیری کوتاه، هنوز نمی‌توانیم با قطعیت بگوییم این روش برای همه بیماران کار می‌کند یا چه مدت اثرش ثابت می‌ماند. به همین دلیل، نیاز به آزمایش‌های بزرگ‌تر و طولانی‌مدت‌تر هست تا مشخص شود واقعاً چقدر این درمان می‌تواند به بیماران آلزایمری کمک کند و آیا می‌شود کنار دیگر داروها استفاده شود یا خیر. (37)

موارد و درمان‌هایی که در بخش فوق برای شما ذکر شد، تنها مثال‌هایی از دریای بی‌شمار بیماری‌های قابل درمان با سلول بنیادی یا پزشکی بازساختی بودند. هدف ما ایجاد نگرشی جدید در شما همراهان عزیز بود و می‌توانید برای آخرین اطلاعات راجع به این بیماری‌ها در منابع علمی جستجو کنید.



در سال ۲۰۲۲، دانشمندان متوجه شدند با تغییر ترکیب باکتری‌های روده می‌توان مسیر تمایز سلول‌های بنیادی روده‌ای را کنترل کرد و بیماری‌های التهابی را درمان نمود.



• فاطمه بهمن پور، دانشجوی کارشناسی ارشد زیست فناوری میکروبی دانشگاه شاهد

پیوند بافت‌ها، اندام‌ها و چگونگی بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده

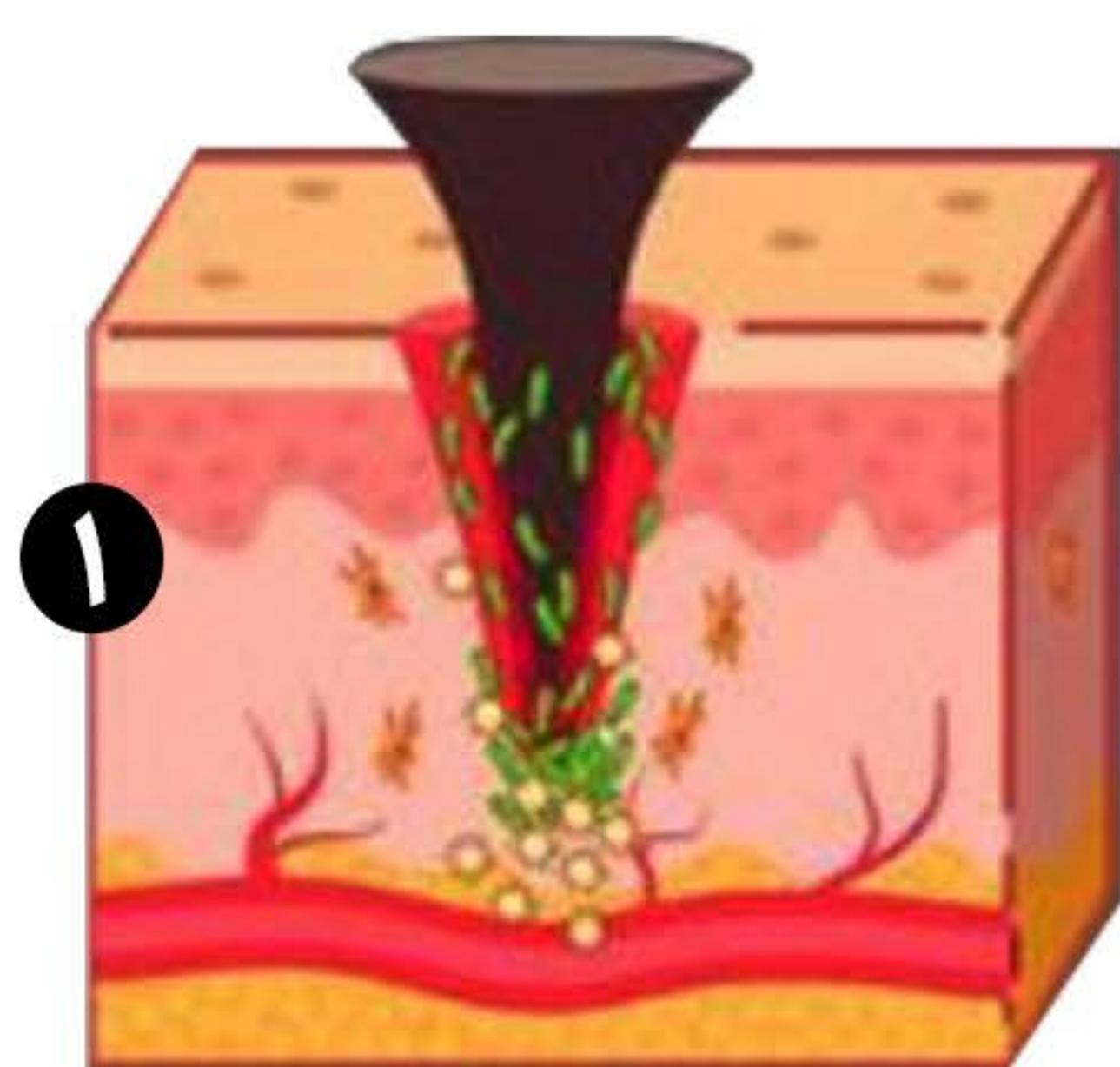
ترمیم و بازسازی بافت پس از آسیب کاملاً درک نشده است و درمان‌های فعلی برای حمایت از این فرآیند محدود است. فرآیند بهبود زخم با مهاجرت و تکثیر سلولی، بازسازی ماتریکس خارج سلولی، رگ‌زایی و اپیتلیال شدن مجدد همراه است. در شرایط عادی، زخم منجر به بهبودی و در نتیجه ترمیم بافت می‌شود. چندین عامل خطر، التهاب مزمن، و برخی بیماری‌ها منجر به بسته شدن ناقص زخم می‌شوند که باعث ایجاد اسکار می‌شود که می‌تواند با فیبروز پاتولوژیک تمام شود. سلول‌های بنیادی / استرومایی مزانشیمی (MSCs) به طور گسترده‌ای برای ظرفیت بازسازی و پتانسیل درمانی احتمالی‌شان استفاده می‌شوند. محصولات مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی، مانند آگزوزوم‌ها یا خارج وزیکول‌ها، پتانسیل درمانی مشابهی با سلول‌های بنیادی مزانشیمی نشان داده است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی یا محصولات مشتقات آنها اثرات مفید پاراکرین، تنظیم التهاب، اصلاح فعال شدن فیبروبلاست و تولید کلاژن و ترویج نئوواسکولاریزاسیون و اپیتلیال شدن مجدد را نشان داده‌اند.

در طول آسیب بافت، یک پاسخ معمول به آسیب وجود دارد که شامل چندین مرحله از رویدادهای همپوشانی است که به آن ترمیم زخم می‌گویند. ترمیم زخم یک فرآیند پویا است و بسیاری از ساختارهای سلولی در این فرآیند دخیل هستند. این رویدادهای سلولی و مولکولی بسیار هماهنگ و کنترل شده‌اند. برای ترمیم موثر بافت و بازیابی عملکرد بافت، نیاز به تغییر اسکلت سلولی اکتین و همچنین ترشح پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی (ECM) و گیرنده‌های اینتگرین وجود دارد. هنگامی که بافت فیبری جایگزین بافت آسیب‌دیده می‌شود، زخم‌راهی برای التیام آسیب است. در انسان و سایر پستانداران، تقریباً تمام بافت‌ها با تشکیل اسکار مستعد التیام هستند و تعداد بسیار کمی از بافت‌ها قادر به بازسازی هستند.

فرآیند ترمیم زخم دارای چندین مرحله است:

HEMOSTASIS

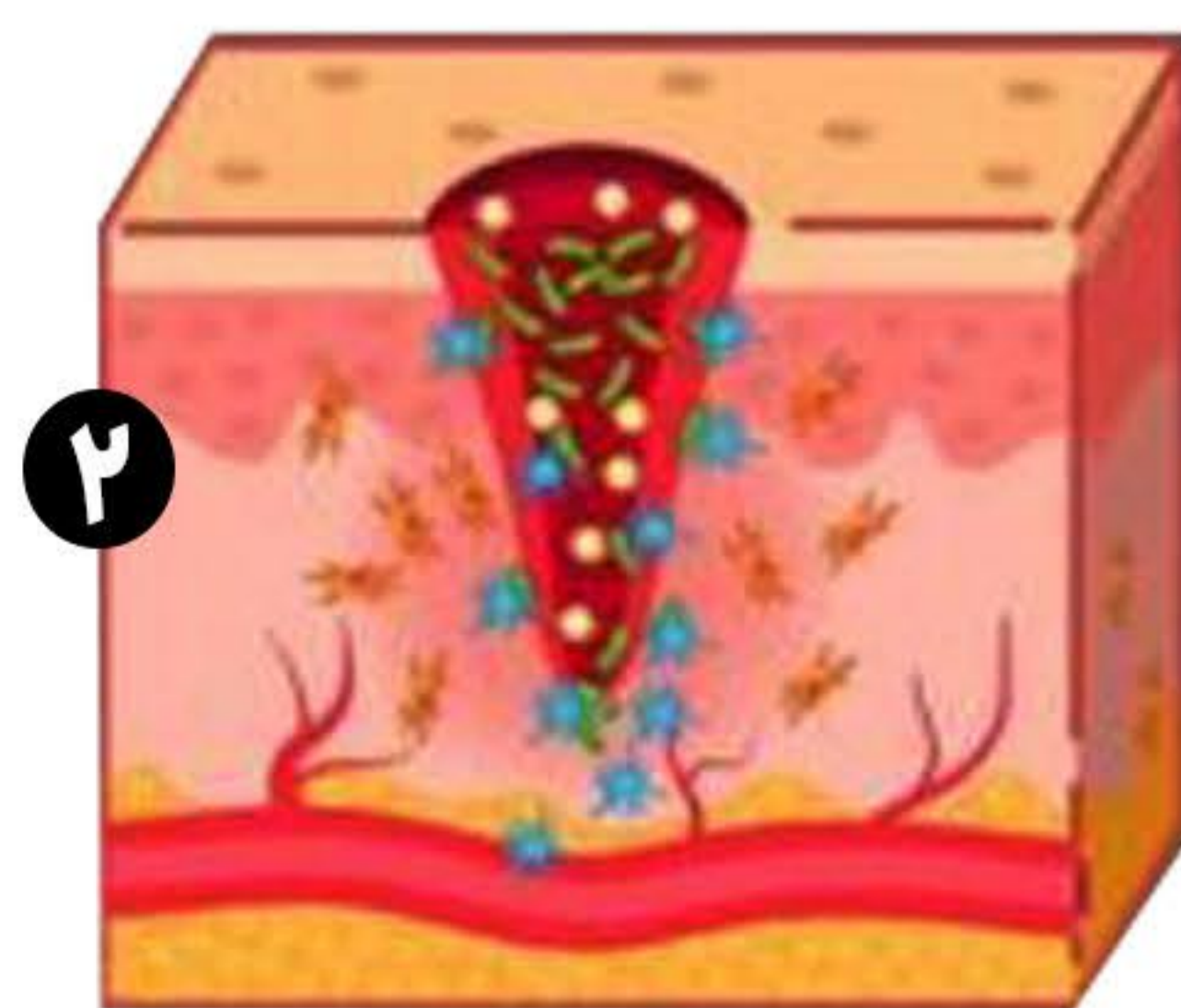
هموستاز/انعقاد



Stopping the Bleeding

INFLAMMATION

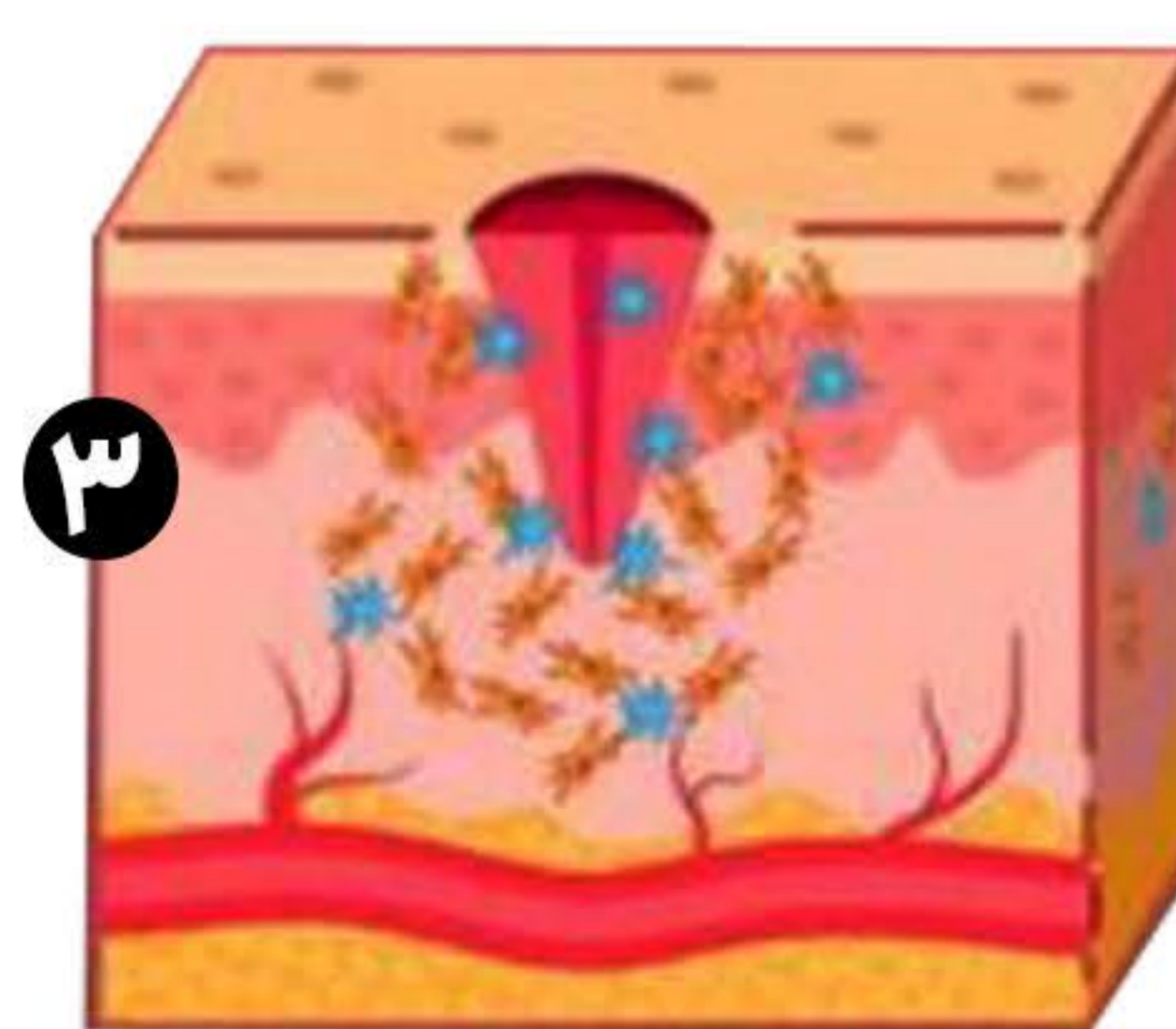
جذب سلول‌های التهابی



Defense & Cleanup

PROLIFERATION

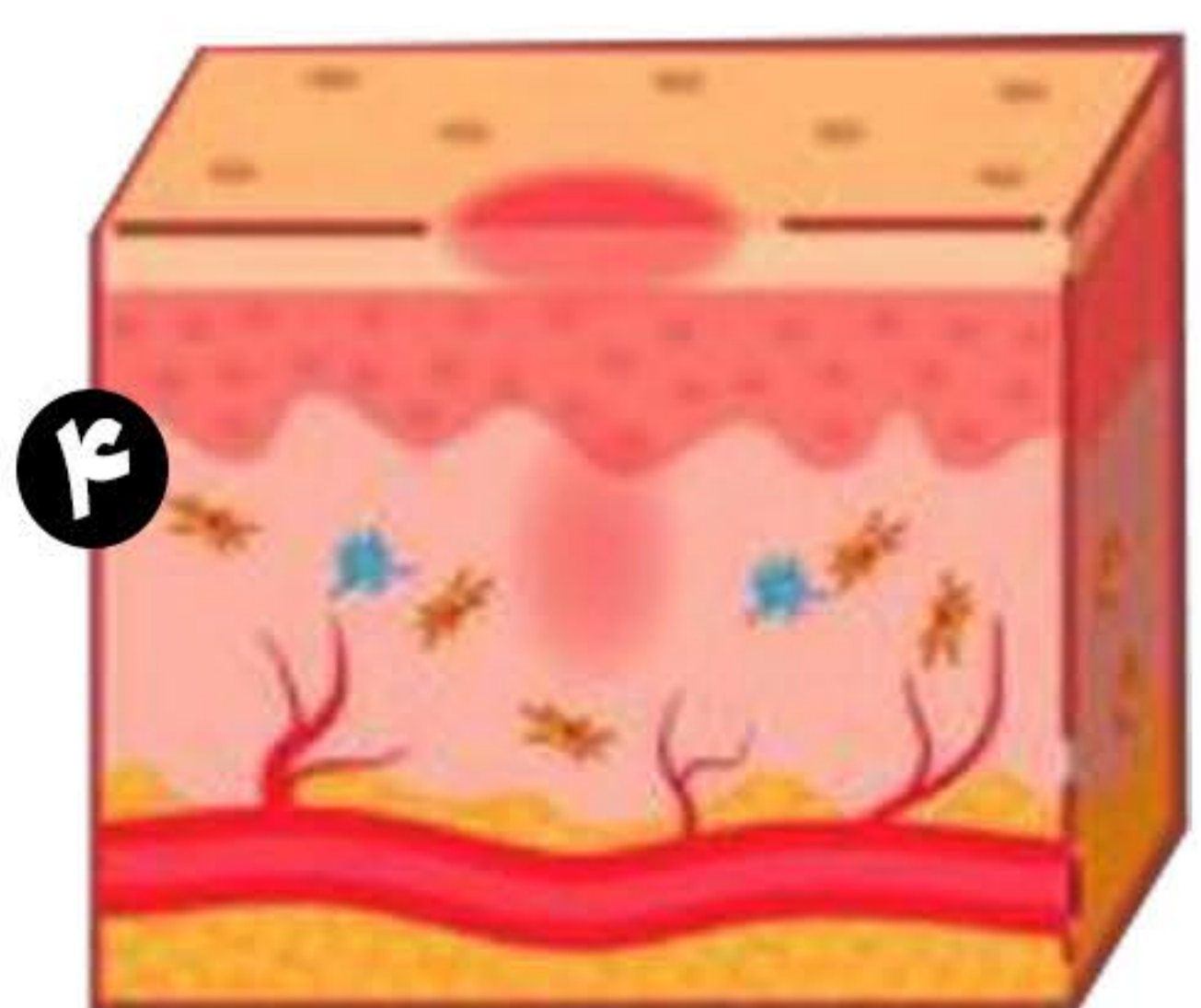
مرحله تکثیر



Repairing the Damage

MATURATION

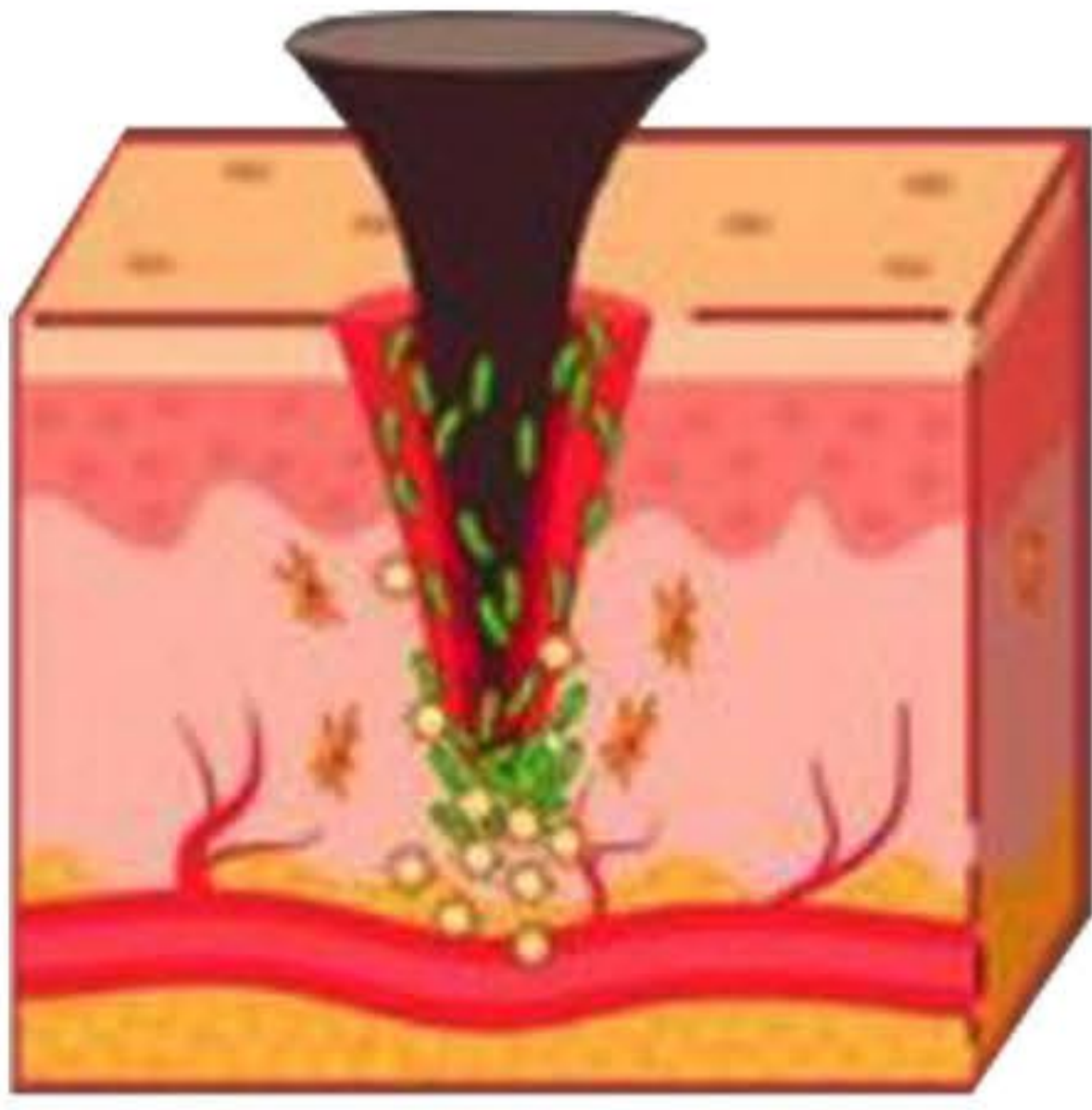
مرحله بلوغ



Strengthening the Repair

HEMOSTASIS

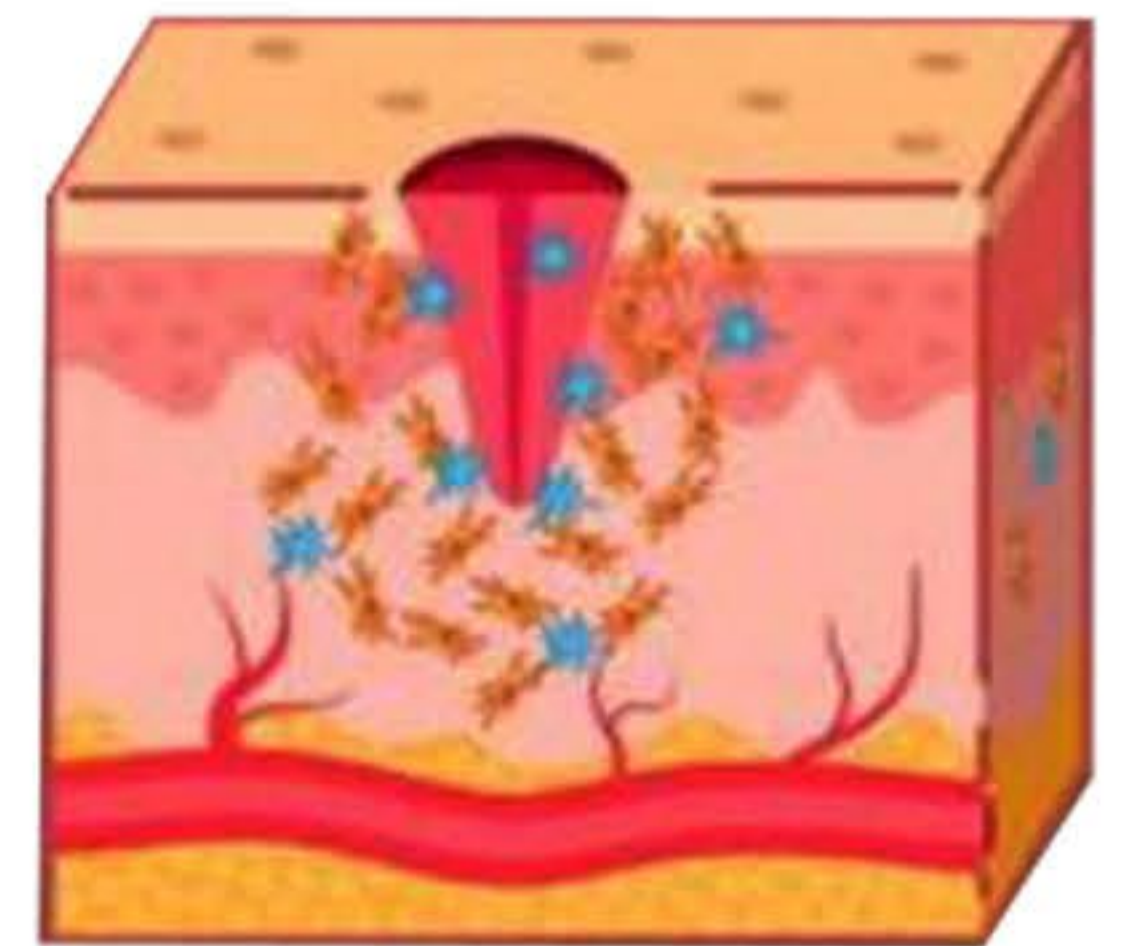
هموستاز / انعقاد



در مرحله اول پلاکت‌ها و فعال شدن آبشار انعقادی بازیگران اصلی هستند و رشته‌های فیبرین پلاکت‌ها در ناحیه زخم به دام می‌اندازند. فاز التهابی با به کارگیری سلول‌های التهابی در محل زخم شروع می‌شود، که سعی می‌کند سلول‌های آسیب دیده و عوامل بیماری‌زای ناحیه زخم را از بین ببرد. لکوسیت‌های جذب شده در این محل - ابتدا نوتروفیل‌ها، سپس مونوسیت‌ها و سپس سایرین - فاکتورهای رشد، آنزیم‌ها و کموکاین‌ها را ترشح می‌کنند که تورم، گرما، قرمزی و درد را ایجاد می‌کنند. اگر این مرحله طولانی شود و تعداد بیش از حد سلول‌های فعال در محل آسیب دیده به کار گرفته شود، التهاب به روند بهبود زخم کمک نمی‌کند.

PROLIFERATION

مرحله تکثیر



در مرحله تکثیر، هدف اصلی پوشاندن و پر کردن زخم است. حاشیه‌های زخم توسط فیبروبلاست‌هایی که فعال شده و به میوفیبروبلاست‌ها تمایز می‌یابند، شروع به انقباض می‌کنند. پس از آن، فرآیند اپیتلیال سازی مجدد شروع می‌شود. این مرحله با رسوب ماتریکس خارج سلولی (ECM) عمدتاً کلاژن آغاز می‌شود. در نهایت، در طی مرحله بلوغ، رشته‌های کلاژن از کلاژن نوع III به نوع I سازماندهی مجدد می‌شوند و بافت بازسازی می‌شود و به آرامی با ترویج اپیتلیال شدن و نئوواسکولاریزاسیون، قدرت و انعطاف پذیری پیدا می‌کند.

در سال‌های اخیر، درمان‌های سلول‌درمانی به عنوان گزینه‌های نوین در درمان بیماری‌ها مطرح شده‌اند و سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) به دلیل توانایی‌های چند توانی و خاصیت ترمیمی خود، توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند. این سلول‌ها عمدتاً در مغز استخوان و بافت چربی یافت می‌شوند و می‌توانند به انواع مختلفی از بافت‌ها تمایز یابند. MSCs به عنوان یک منبع بالقوه برای درمان بیماری‌های مختلف، از جمله سرطان، دیابت، اختلالات عصبی و بیماری‌های قلبی عروقی شناخته شده‌اند. این سلول‌ها می‌توانند به بهبود عملکرد پانکراس و تولید انسولین در بیماران دیابتی کمک کنند و همچنین در ترمیم بافت عصبی آسیب دیده در بیماری‌هایی مانند پارکینسون مؤثر باشند. مکانیزم عمل MSCs عمدتاً ناشی از اثرات پاراکرین است که در آن این سلول‌ها با ترشح مولکول‌های مختلف به تنظیم فرآیندهای التهابی و ترمیم بافت کمک می‌کنند. تجویز این سلول‌ها بسته به نوع آسیب شناسی متفاوت است و انتخاب روش مناسب برای تجویز می‌تواند تأثیر زیادی بر روی نتایج بالینی داشته باشد. سازمان‌های نظارتی مانند FDA و EMA نیز در حال تنظیم استفاده از درمان‌های مبتنی بر سلول هستند تا ایمنی و اثربخشی آن‌ها را برای بیماران تضمین کنند. با توجه به پتانسیل بالای MSCs، انتظار می‌رود که تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام شود تا از این درمان‌ها به طور گسترده‌تری در کلینیک‌ها بهره‌برد.

عملکرد MSC در هر مرحله از فرآیند ترمیم زخم

1. MSCs تنظیم کننده فاز هموستاز: سلول‌های بنیادی مزانشیمی به دلیل ویژگی‌های منحصر به فرد خود در درمان بیماری‌ها و ترمیم بافت‌ها، مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند. با این حال، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که این سلول‌ها و همچنین وزیکول‌های خارج سلولی (EVs) مشتق از آن‌ها می‌توانند عوارض جانبی مرتبط با انعقاد خون را ایجاد کنند. حضور فسفاتیدیل سرین و فاکتور بافتی (TF) بر روی سطح MSCs و EVs، می‌تواند به تقویت فرآیند انعقاد منجر شود. این دو عامل باعث ایجاد واکنش‌های ترومبوتیک می‌شوند که خطر تشکیل لخته را افزایش می‌دهد. این موضوع به ویژه در شرایط بالینی که تجویز MSCs انجام می‌شود، نگرانی‌هایی را در خصوص خطر ترومبوز ایجاد می‌کند. چنس و همکاران نشان دادند که EVs می‌توانند با چسبندگی پلاکت‌ها تداخل کنند، اما در عین حال، افزودن MSCها یا EVهای مشتق از آن‌ها به پلاسمای بدون پلاکت منجر به تشکیل لخته‌های فیبرین می‌شود.

عملکرد MSC در هر مرحله از فرآیند ترمیم زخم

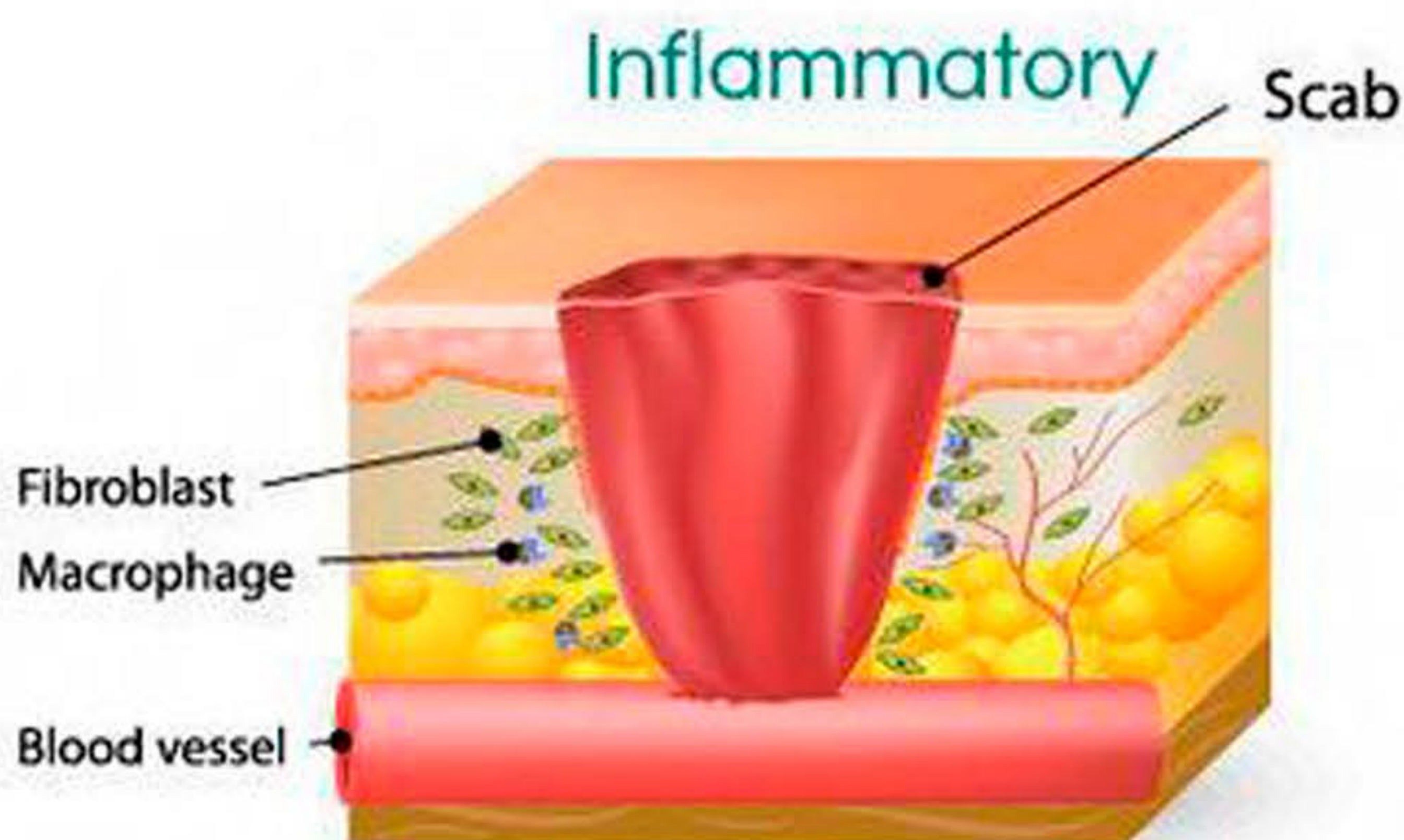
این نشان‌دهنده این است که MSCها برای القای لخته نیازی به پلاکت‌ها ندارند و خودشان می‌توانند مستقیماً در این فرآیند نقش داشته باشند. در مدل‌های *in vivo*، استفاده از MSCهای مشتق از چربی نشان داده است که این سلول‌ها می‌توانند اثر پیش‌انعقادی را در شرایط اندوتوکسمی ایجاد کنند. با این حال، بسیاری از مطالعات گزارش کرده‌اند که تجویز MSCها عوارض جانبی قابل توجهی مانند ترومبوز یا مرگ حیوانات را به همراه نداشته است. با این وجود، موارد بالینی نادری از ترومبوآمبولی مرتبط با پیوند MSCها وجود دارد که نیاز به بررسی و تجزیه و تحلیل دقیق‌تری دارد تا بتوان به درک بهتری از ایمنی و اثربخشی این درمان‌ها دست یافت.

به طور کلی، اگرچه MSCها و EVهای آنها پتانسیل‌های درمانی زیادی دارند، اما لازم است که خطرات مرتبط با انعقاد خون و ترومبوز به دقت مورد بررسی قرار گیرد تا بتوان از این درمان‌ها به شکل ایمن‌تری استفاده کرد.

۲. سلول‌های بنیادی مزانشیمی که فاز التهابی را اصلاح می‌کنند: مرحله التهابی در فرآیند بهبود زخم

یکی از مراحل حیاتی است که تعیین‌کننده طبیعی بودن یا اختلال در روند بهبود زخم می‌باشد. این مرحله برای پاکسازی زخم از باکتری‌ها، بقایای بافتی، سلول‌های آپوپتوز و لخته‌ها ضروری است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) که به طور سیستمیک تجویز می‌شوند، می‌توانند به مکان‌های آسیب دیده مهاجرت کرده و با لکوسیت‌ها تعامل داشته باشند تا پاسخ التهابی را تنظیم کنند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی قادر به ترشح چندین فاکتور رشد و سیتوکین هستند که می‌توانند پاسخ نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها را تحت تأثیر قرار دهند. تحقیقات نشان داده‌اند که MSCها می‌توانند ماکروفاژها را از یک وضعیت پیش‌التهابی (M1) به یک وضعیت ترمیمی و ضدالتهابی (M2) تغییر دهند. این تغییرات در فعال‌سازی ماکروفاژها به عنوان یک مرحله کلیدی برای بهبود زخم و کنترل التهاب شناخته می‌شود. به عنوان مثال، مطالعه‌ای توسط ژانگ و همکاران نشان داد که MSCها قادر به پلاریزه کردن ماکروفاژها از حالت M1 به حالت M2 هستند. همچنین، Jian و همکاران نیز تأیید کردند که MSCها می‌توانند پاسخ‌های پیش‌التهابی را سرکوب کنند. این سلول‌ها با کنترل تعادل سیتوکین‌های Th1 و Th2، تولید سیتوکین‌های ضدالتهابی مانند IL-4 را افزایش داده و تولید IFN- γ پیش‌التهابی را کاهش می‌دهند. علاوه بر این، وزیکول‌های خارج سلولی مشتق از MSCها نشان داده‌اند که می‌توانند بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی را کاهش دهند و مسیر سیگنال‌دهی NF-KB را مهار کنند. در مدل‌های تجربی، این EVها با کاهش فعالیت میلوپراکسیداز و مالون دی‌آلدئید و همچنین کاهش آپوپتوز اثر درمانی مناسبی نشان دادند. درمان با MSCها به عنوان یک استراتژی مؤثر برای کاهش التهاب در آسیب‌های حاد و مزمن کبد شناخته شده است. به‌ویژه در زمینه عفونت SARS-CoV-2، استفاده از MSCها و محصولات مشتق شده از آنها به عنوان درمانی برای عفونت‌های ریوی و کبدی پیشنهاد شده است.

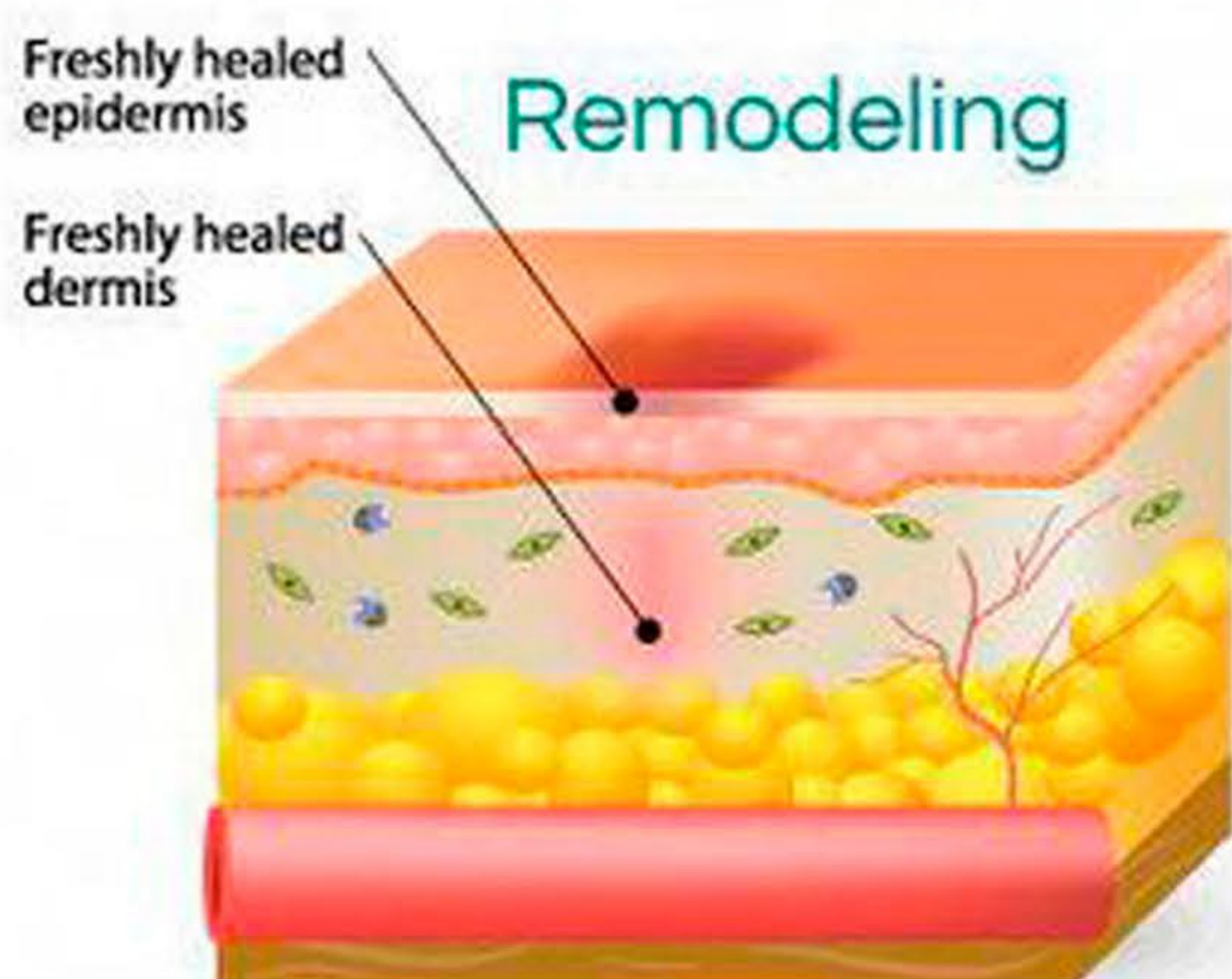
این شواهد نشان می‌دهد که MSCها و EVهای آنها می‌توانند به طور مؤثری در کنترل التهاب و تسهیل فرآیند بهبود زخم نقش ایفا کنند.



عملکرد MSC در هر مرحله از فرآیند ترمیم زخم

۳. سلول‌های بنیادی مزانشیمی بهبود فاز پرولیفراتیو: در مرحله ترمیم زخم، هدف اصلی پوشاندن و پر کردن زخم به طور مؤثر است. در این مرحله، فیبروبلاست‌ها و میوفیبروبلاست‌ها نقش کلیدی در انقباض حاشیه‌های زخم ایفا می‌کنند. به طور همزمان، تکثیر و بازیابی سلول‌های اپیتلیال نیز باید انجام شود. تنظیم کلاژن، تولید سایر پروتئین‌های ماتریس خارج سلولی و تعادل بین فیبروبلاست‌ها و میوفیبروبلاست‌ها از جنبه‌های حیاتی این مرحله هستند. فیبروبلاست‌ها به عنوان بازیگران اصلی در این مرحله شناخته می‌شوند، اما ماکروفاژها و سلول‌های T نیز می‌توانند بر فعال‌سازی آن‌ها تأثیر بگذارند. یکی از جنبه‌های مهم این مرحله، آغاز فرآیند اپیتلیال‌سازی مجدد است که به عنوان یک عنصر محدودکننده برای بازسازی بافت شناخته می‌شود. درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) می‌تواند بقا و مهاجرت فیبروبلاست‌ها را افزایش دهد و رسوب ECM را توسط این سلول‌ها تقویت کند. محصولات مشتق از MSCها، مانند اگزوزوم‌ها، منجر به رسوب کلاژن و اثرات آنتی‌فیبروتیک در اسکارهای هیپرتروفیک می‌شوند. اگزوزوم‌ها همچنین فرآیند تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها را تسهیل می‌کنند. برای ارتقای مرحله ترمیم زخم، MSCها تولید سیتوکین‌های مؤثر سلول T را تعدیل کرده و ماکروفاژها را به حالت ترمیمی / ضدالتهابی (M2) قطبی می‌کنند که منجر به بهبود بافت می‌شود. در مطالعات مختلف، اکستراوزیکول‌های مشتق از MSCها توانسته‌اند تکثیر سلول‌های اپیتلیال را در مدل‌های سوختگی پوست موش تقویت کنند. در داخل بدن، MSCها بیان PCNA، CK19 و کلاژن (ادر مقایسه با کلاژن III) را افزایش داده‌اند. بازسازی بافت پوستی همچنین با استفاده از MSCهای به دست آمده از بافت چربی تقویت شده است. علاوه بر این، کشت همزمان سلول‌های بنیادی مزانشیمی با فیبروبلاست‌ها منجر به ایجاد پاسخ فیبروبلاست پوستی به آسیب و تسریع در مهاجرت فیبروبلاست‌ها شده است. چندین مطالعه نشان داده‌اند که پیوند MSC به ریه می‌تواند آسیب ریه را در مدل‌های موش آسیب حاد ریه کاهش دهد و نقش MSCها را در بهبود تکثیر سلول‌های اپیتلیال آلوئولی ریه و بازسازی اپیتلیوم آلوئولی تأیید کرده است.

در مورد بیماری اسکرودرمی، که یک بیماری خودایمنی است و عمدتاً باعث ایجاد فیبروز عمومی پوست می‌شود، درمان مبتنی بر MSC نشان داده است که قادر به مقابله با فیبروز چند احشایی است. تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی به محققان این امکان را داد که اثر سیستمیک پیش‌التهابی و پروفیبروتیک بلئومایسین را از طریق مکانیسمی شامل IL-1RA محدود کنند. در چندین مطالعه پیش‌بالینی با استفاده از مدل اسکرودرمی، MSCها توانسته‌اند ضخامت پوست، بیان رونوشت‌های Col1، Col3 و α -Sma و محتوای کلاژن در پوست و ریه‌ها را کاهش دهند. اثرات ضد فیبروتیک این درمان با کاهش TNF α و IL1 β و همچنین افزایش نسبت Mmp1/Timp1 همراه بوده است.



این شواهد نشان‌دهنده پتانسیل بالای MSCها در تسهیل فرآیند ترمیم زخم و مقابله با فیبروز هستند.

عملکرد MSC در هر مرحله از فرآیند ترمیم زخم

۴. MSC‌های اصلاح فاز بلوغ: مرحله بلوغ، آخرین مرحله از فرآیند ترمیم زخم است که در آن بافت به تدریج بازسازی می‌شود و قدرت و انعطاف‌پذیری خود را به دست می‌آورد. در این مرحله، سازماندهی صحیح رشته‌های کلاژن و تعیین اینکه آیا بافت اسکار باقی می‌ماند یا واقعاً بازسازی می‌شود، از اهمیت بالایی برخوردار است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی نقش مهمی در این مرحله ایفا می‌کنند. این سلول‌ها به‌طور طبیعی سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد متعددی با خواص ضد فیبروتیک آزاد می‌کنند، از جمله فاکتور رشد کبدی، IL-10 و آدرنو مدولین. این عوامل به مهار تمایز میوفیبروبلاست‌ها و جلوگیری از انتقال اپیتلیال به مزانشیمی کمک می‌کنند. همچنین، سیگنال‌دهی MSC‌ها باعث تحریک دیگر سلول‌های همسایه برای تولید ماتریس خارج سلولی مناسب می‌شود که شبیه به بافت پوستی طبیعی است.

یکی از وظایف کلیدی در این مرحله، بهبود تشکیل عروق و ایجاد عروق عملکردی است. نئوواسکولاریزاسیون، که شامل واسکولوژنز و رگ‌زایی است، برای جلوگیری از تبدیل زخم‌های حاد به زخم‌های مزمن ضروری است. شواهد نشان داده‌اند که آگوزوم‌ها (EVs) مشتق از منابع مختلف MSC‌ها می‌توانند پاسخ رگ‌زایی را در داخل بدن تحریک کنند. MSC‌ها با آزادسازی فاکتورهای پیش‌رگ‌زایی مانند EGF، VEGF، HIF-1، و CXCL12 به نئوواسکولاریزاسیون کمک می‌کنند.

توانایی بازسازی هر بافت به عوامل رشد فیبروبلاست و مکانیسم‌های سیگنال‌دهی سلولی وابسته است. به همین دلیل، رویکردهای درمانی احیاکننده بر استفاده از سلول‌ها (از جمله سلول‌های بنیادی) و عوامل رشد متمرکز شده‌اند. با این حال، اثبات اثربخشی چنین درمان‌های جدیدی هنوز به طور کامل انجام نشده است. (38,39,40,41,42)

کاربرد در داروسازی و تست داروها،

جایگزینی تست حیوانی با مدل‌های سلولی انسانی

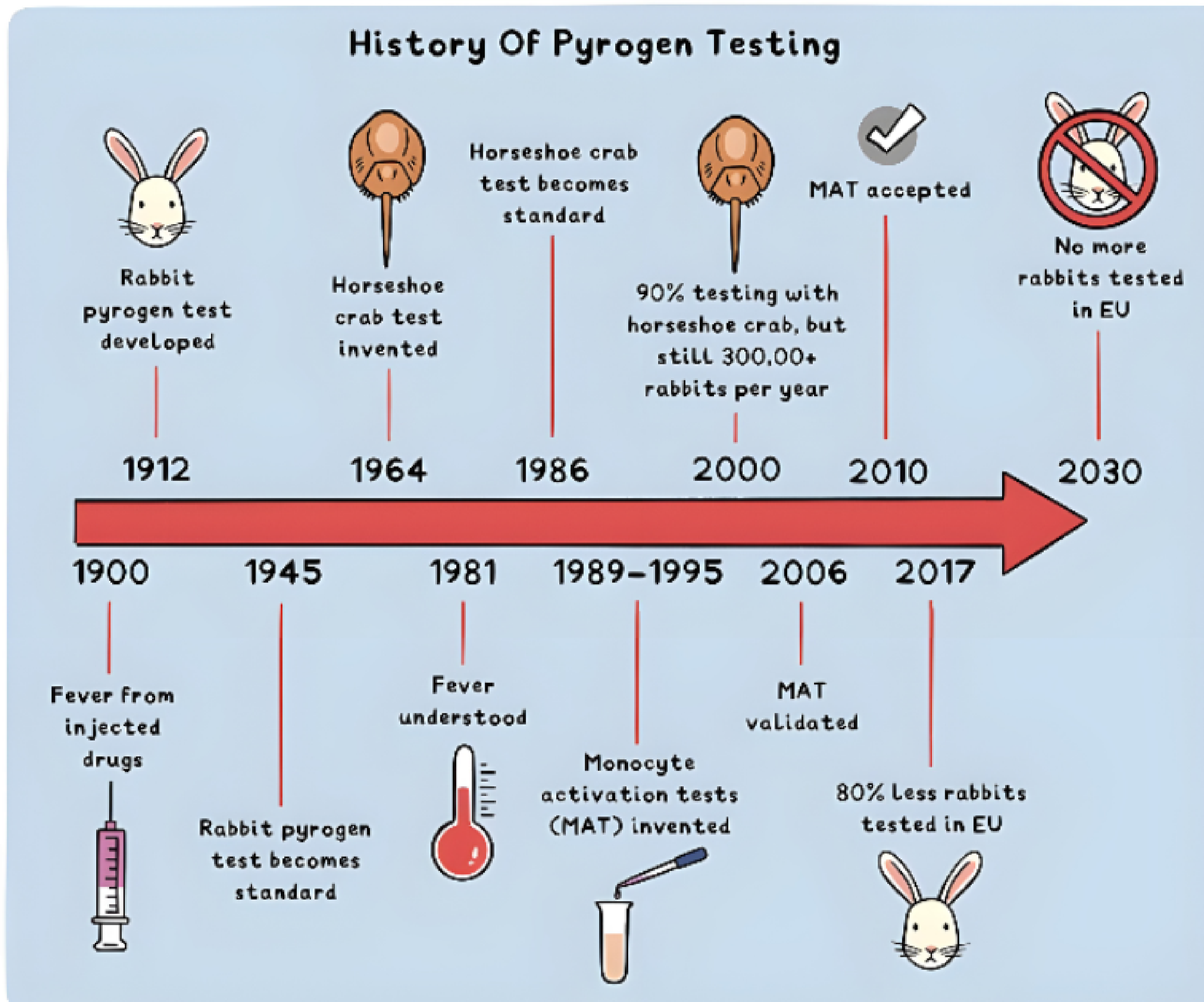
● فاطمه بهمن پور، دانشجوی کارشناسی ارشد زیست فناوری میکروبی دانشگاه شاهد

راه‌حل‌های جایگزین برای رسیدگی به مشکلات آزمایش حیوانی اخیراً مورد توجه قرار گرفته‌اند. برخی از این فناوری‌ها به فناوری‌های سلول‌های بنیادی مربوط می‌شوند، مانند ارگان روی تراشه، ارگانوئیدها و مدل‌های سلول‌های بنیادی پرتوان القایی. اگرچه روش‌های مرتبط با سلول‌های بنیادی دارای کاستی‌هایی هستند، اما پتانسیل جایگزینی برای آزمایش حیوانی را دارند. دستیابی به این هدف مستلزم تحقیقات بیشتر بر روی سلول‌های بنیادی است که می‌تواند مزایای اجتماعی و فناوری بالقوه‌ای به همراه داشته باشد.

در دسامبر 2022، سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) اعلام کرد که آزمایش حیوانی دیگر برای تأیید ایمنی محصولات الزامی نیست. با این حال، محصولاتی که بر روی بدن انسان استفاده می‌شوند، هنوز نیاز به آزمایش ایمنی دارند. به عبارت دیگر، آزمایش سمیت، سازگاری و ایمنی برای این محصولات ضروری است.



اما آزمایش حیوانی برای انجام این آزمایشات غیرضروری تلقی می‌شود. در پاسخ به این موضوع، مراکز و شرکت‌های تحقیقاتی به معرفی جایگزین‌هایی مانند شبیه‌سازی کامپیوتری و مدل‌های سلول‌های پرده‌انگشته‌اند. درمان با سلول‌های بنیادی در حوزه پزشکی روز به روز محبوب‌تر می‌شود و مطالعات مختلفی برای کسب دانش عمیق‌تر در این زمینه در حال انجام است. با ظهور این روش‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی، راه‌حل‌های جایگزین جدیدی نیز شکل گرفته‌اند که به طور بالقوه می‌توانند جایگزینی برای آزمایش حیوانی باشند.

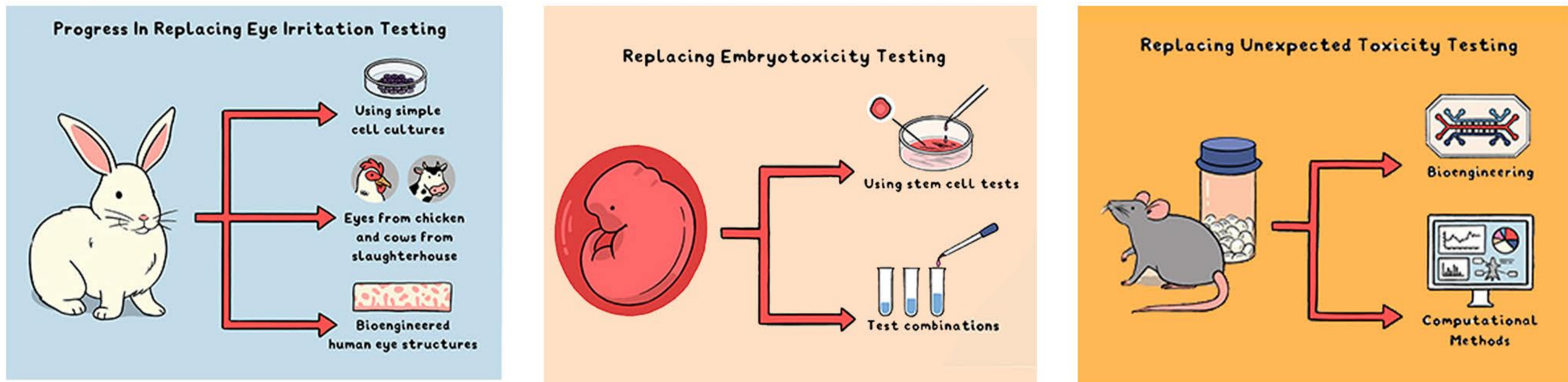


کاربردهای آزمایش بر روی حیوانات

بیماری‌های انسانی را شبیه‌سازی کنند. تفاوت‌های بیولوژیکی میان گونه‌ها می‌تواند منجر به نتایج متفاوتی در آزمایش‌ها شود. به عنوان مثال، واکنش سیستم ایمنی انسان به یک بیماری یا درمان ممکن است با واکنش مشابه در یک حیوان آزمایشگاهی متفاوت باشد. این موضوع می‌تواند به نادرستی در پیش‌بینی اثربخشی یا ایمنی درمان‌ها منجر شود. علاوه بر این، نگرانی‌های اخلاقی مرتبط با آزمایش بر روی حیوانات نیز به طور فزاینده‌ای مورد توجه قرار گرفته است. فشار عمومی برای کاهش یا حذف آزمایش‌های حیوانی و جایگزینی آن‌ها با روش‌های دیگر، مانند مدل‌های سلولی و شبیه‌سازی‌های کامپیوتری، در حال افزایش است. این روش‌ها می‌توانند اطلاعات ارزشمندی درباره مکانیسم‌های بیماری و اثرات درمان‌ها ارائه دهند بدون اینکه نیاز به استفاده از حیوانات باشد.

آزمایش بر روی حیوانات به عنوان یک ابزار کلیدی در تحقیقات پزشکی و علمی، به ویژه در توسعه داروها و درمان‌ها، به مدت چندین دهه مورد استفاده قرار گرفته است. با وجود پیشرفت‌های علمی و فناوری، این روش همچنان چالش‌ها و محدودیت‌هایی دارد. به طور خاص، استفاده از مدل‌های حیوانی برای مطالعه اختلالات عصبی مانند پارکینسون و آلزایمر به محققان این امکان را می‌دهد که مکانیسم‌های پیچیده این بیماری‌ها را بررسی کنند و درمان‌های بالقوه را ارزیابی نمایند. مدل‌هایی مانند *Caenorhabditis elegans*، Zebrafish و موش، به دلیل شباهت‌های بیولوژیکی و قابلیت انجام آزمایشات مختلف، به عنوان ابزارهای ارزشمندی در این زمینه شناخته می‌شوند. این مدل‌ها می‌توانند اثرات داروها را از طریق ارزیابی‌های رفتاری و بافت‌شناسی مورد بررسی قرار دهند. با این حال، یکی از چالش‌های اصلی در استفاده از مدل‌های حیوانی این است که آن‌ها همیشه نمی‌توانند به طور کامل پیچیدگی‌های

در نهایت، اگرچه آزمایش‌های بر روی حیوانات همچنان نقش مهمی در تحقیقات پزشکی دارد، اما نیاز به رویکردهای جدید و جایگزین برای بهبود دقت و اخلاق‌مداری در تحقیقات پزشکی احساس می‌شود. تلاش برای توسعه فناوری‌های جدید و روش‌های جایگزین می‌تواند به پیشرفت علم کمک کند و در عین حال نگرانی‌های اخلاقی را نیز برطرف نماید.



مزایای اصلی جایگزینی آزمایش‌های حیوانی با جایگزین‌ها به شرح زیر است:

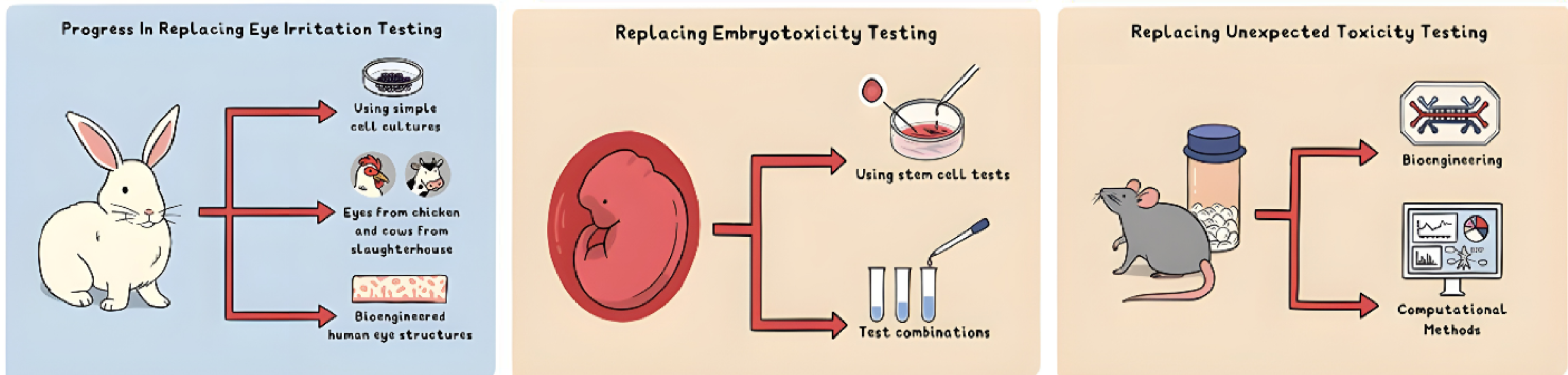
مدل‌سازی سلول‌های بنیادی نسبت به آزمایش‌های حیوانی هزینه کمتری دارد. کاهش در هزینه روش‌ها، ساخت داروی جدید را تسهیل می‌کند فرصت‌ها برای فناوری‌های جدید آسان‌تر است. برای آزمایش‌های بر روی حیوانات، عواملی مانند فراهم کردن سرپناه‌های تمیز و نگهداری شده، غذا، لوازم ضروری برای بقا و سرگرمی کار دشواری هستند.

- مقرون به صرفه، زمان کارآمد
- روش‌های آزمایش کمتر پیچیده
- مزایای اجتماعی

جایگزین‌های آزمایش حیوانی مرتبط با سلول‌های بنیادی :

iPSCها با داشتن ویژگی‌هایی مانند خودنوسازی و پرتوانی می‌توانند به سلول‌های مختلفی در بدن انسان تبدیل شوند. بنابراین، برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های بیمار، داروی شخصی‌سازی شده برای بیماری‌های خاص ایجاد می‌کند. توانایی تولید یک دسته بزرگ از iPSCها تنها با تعداد کمی از نمونه‌های بیمار مهم است. iPSCها تحقیقاتی برای یافتن درمان برای بیماری‌های مختلف هستند و به عنوان مدل‌های گسترده بیماری استفاده می‌شوند. برای مثال، iPSCهای بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون به نورون‌های دوپامینرژیک مغز میانی (DANs) در ماده سیاه پارس فشرده (SNpc) تمایز می‌یابند، که می‌تواند برای مدل‌سازی بیماری پارکینسون بر اساس سلولی مورد استفاده قرار گیرد. برای بیماری‌های قلبی، که شامل کاهش کاردیومیوسیت‌ها می‌شود که منجر به تشکیل اسکار و در نهایت نارسایی عملکرد قلب می‌شود، مطالعات موجودی وجود دارد که iPSCها را برای درمان‌های درمانی جدید بررسی می‌کند.

در نهایت، اگرچه آزمایش بر روی حیوانات همچنان نقش مهمی در تحقیقات پزشکی دارد، اما نیاز به رویکردهای جدید و جایگزین برای بهبود دقت و اخلاق‌مداری در تحقیقات پزشکی احساس می‌شود. تلاش برای توسعه فناوری‌های جدید و روش‌های جایگزین می‌تواند به پیشرفت علم کمک کند و در عین حال نگرانی‌های اخلاقی را نیز برطرف نماید.



مزایای اصلی جایگزینی آزمایش‌های حیوانی با جایگزین‌ها به شرح زیر است:

مدل‌سازی سلول‌های بنیادی نسبت به آزمایش‌های حیوانی هزینه کمتری دارد. کاهش در هزینه روش‌ها، ساخت داروی جدید را تسهیل می‌کند فرصت‌ها برای فناوری‌های جدید آسان‌تر است. برای آزمایش بر روی حیوانات، عواملی مانند فراهم کردن سرپناه‌های تمیز و نگهداری شده، غذا، لوازم ضروری برای بقا و سرگرمی کار دشواری هستند.

- مقرون به صرفه، زمان کارآمد
- روش‌های آزمایش کمتر پیچیده
- مزایای اجتماعی

جایگزین‌های آزمایش حیوانی مرتبط با سلول‌های بنیادی :

iPSCها با داشتن ویژگی‌هایی مانند خودنوسازی و پرتوانی می‌توانند به سلول‌های مختلفی در بدن انسان تبدیل شوند. بنابراین، برنامه ریزی مجدد سلول‌های بیمار، داروی شخصی سازی شده برای بیماری‌های خاص ایجاد می‌کند. توانایی تولید یک دسته بزرگ از iPSCها تنها با تعداد کمی از نمونه‌های بیمار مهم است. iPSCها تحقیقاتی برای یافتن درمان برای بیماری‌های مختلف هستند و به عنوان مدل‌های گسترده بیماری استفاده می‌شوند. برای مثال، iPSCهای بیماران مبتلا به بیماری پارکینسون به نورون‌های دوپامینرژیک مغز میانی (DANs) در ماده سیاه پارس فشرده (SNpc) تمایز می‌یابند، که می‌تواند برای مدل‌سازی بیماری پارکینسون بر اساس سلولی مورد استفاده قرار گیرد. برای بیماری‌های قلبی، که شامل کاهش کاردیومیوسیت‌ها می‌شود که منجر به تشکیل اسکار و در نهایت نارسایی عملکرد قلب می‌شود، مطالعات موجودی وجود دارد که iPSCها را برای درمان‌های درمانی جدید بررسی می‌کند.

عدالت در دسترسی به فناوری سلول های بنیادی

● زهرا محبوبی، دانشجوی کارشناسی زیست فناوری دانشگاه شاهد

توسعه فناوری های درمانی مبتنی بر سلول های بنیادی، افق های جدیدی را در درمان بیماری ها و آسیب های جدی گشوده است. این فناوری ها، با قابلیت ترمیم بافت ها و ارگان های آسیب دیده و درمان بیماری های مزمن و لاعلاج، امیدهای زیادی را برای بیماران به ارمغان آورده اند. اما یکی از چالش های اساسی در بهره برداری از این فناوری ها، تأثیر وضعیت اقتصادی افراد بر دسترسی به این درمان هاست.

وضعیت اقتصادی افراد به طور مستقیم بر توانایی آن ها برای دسترسی به خدمات بهداشتی و درمانی تأثیر می گذارد. درمان های مبتنی بر سلول های بنیادی معمولاً هزینه های بالایی دارند که ممکن است برای بسیاری از خانواده ها غیرقابل تحمل باشد. این موضوع به ویژه در کشورهایی که سیستم های بهداشتی عمومی ضعیف تری دارند، بیشتر مشهود است. در چنین شرایطی، افرادی که از نظر مالی توانمندتر هستند، احتمال بیشتری برای دسترسی به این درمان ها خواهند داشت، در حالی که اقشار کم درآمد ممکن است از دریافت این خدمات محروم بمانند.



توزیع نابرابر منابع و امکانات بهداشتی در جوامع مختلف نیز می تواند منجر به ایجاد شکاف های عمیق تری در دسترسی به درمان های پیشرفته شود. در بسیاری از کشورهای در حال توسعه، زیرساخت های بهداشتی و درمانی کافی برای ارائه خدمات پیشرفته وجود ندارد. این نابرابری ها می تواند به افزایش فاصله بین اقشار مختلف جامعه منجر شود و افرادی که در مناطق محروم زندگی می کنند، به دلیل عدم دسترسی به فناوری های نوین، از مزایای آن محروم بمانند.

حق عمومی یا امتیاز خاص؟

این سؤال مطرح می شود که آیا فناوری های مبتنی بر سلول های بنیادی در آینده ای نزدیک به یک حق عمومی تبدیل خواهند شد یا همچنان به عنوان یک امتیاز ویژه برای قشر خاصی از جامعه باقی خواهند ماند؟ برای تحقق این هدف، نیاز است که سیاست گذاران و

مسئولان بهداشتی تدابیری اتخاذ کنند تا دسترسی عادلانه به این درمان ها فراهم شود. این شامل کاهش هزینه ها، افزایش سرمایه گذاری در زیرساخت های بهداشتی و توسعه سیستم های بیمه ای است که بتوانند هزینه های درمان را پوشش دهند.



محصولات دارویی پیشرفته درمانی (ATMPs) شامل ژن درمانی، درمان های سلول سوماتیک و مهندسی بافت هستند که به دلیل هزینه های بالای تولید و درمان، چالش های مالی و متدولوژیکی زیادی را به همراه دارند. این چالش ها شامل قیمت های بالا، نیاز به شواهد اقتصادی قوی و عدم قطعیت در اثربخشی این درمان هاست. موسسه ملی سلامت و مراقبت عالی (NICE) در بریتانیا پیشنهاد می کند که رویکردهای موجود برای ارزیابی اقتصادی می توانند برای ATMP ها نیز مورد استفاده قرار گیرند. هدف از بررسی های اقتصادی در این حوزه، ارائه شواهدی برای تصمیم گیری های مالی و بهبود روش های ارزیابی است. این مطالعه می تواند به درک بهتر از ATMP ها و مدیریت آن ها در سیستم های بهداشتی کمک کند.

برای درک بهتر هزینه های ATMPs قبل از سال ۲۰۲۱ تحقیقی انجام شده است. از شما دعوت می کنیم تا این مطلب را بخوانید:

در این مطالعه، با ثبت پروتکل در پایگاه PROSPERO، به بررسی و نقد روش شناسی ارزیابی های اقتصادی درمان های پیشرفته دارویی (ATMPs) پرداخته شد. هدف اصلی، شناسایی چالش های متدولوژیک حاکم بر این ارزیابی ها و تحلیل راه حل هایی بود که پژوهشگران برای مواجهه با آنها به کار می برند.

روش ها:

با بهره گیری از جستجوی سیستماتیک در پایگاه های داده معتبر، در مجموع ۴۵۱۴ عنوان مقاله شناسایی و پس از حذف موارد تکراری، ۳۳۵۸ مقاله مرتبط بررسی شدند. بر اساس معیارهای استاندارد گزارش دهی ارزیابی اقتصادی سلامت، ۲۳ مطالعه نهایی انتخاب و کیفیت گزارش دهی آنها به صورت درصدی ارزیابی شد؛ مقالاتی که بالای ۷۵٪ امتیاز کسب کردند، در گروه «کیفیت خوب» قرار گرفتند. در این مطالعات، انواع مختلف تحلیل های هزینه-فایده (n=16) و هزینه-اثربخشی (n=5) به کار رفته و مدل سازی های اقتصادی با افق های زمانی از یک سال تا طول عمر مورد استفاده قرار گرفت.



یافته ها:

• از میان هشت ارزیابی اقتصادی درمان های CAR T-cell، شش مطالعه این درمان ها را مقرون به صرفه گزارش کردند، هرچند تفسیر نتایج به دلیل تنوع داده های اثربخشی بالینی و مدت زمان پیگیری متغیر با چالش هایی همراه بود.

• در حوزه داروهای مهندسی بافت (ACI) و میکروفراکتور (MF)، گرچه یک مطالعه نشان داد افزایش هر یک امتیاز در نمرات بالینی با MF هزینه کمتری دارد، اما اکثر شواهد، برتری هزینه اثربخشی روش ACI را در صورت پذیرش مبلغ مشخصی برای هر QALY تأیید کردند.

• در داروهای ژن درمانی، دو تحلیل اقتصادی برای Strimvelis وجود داشت که یکی از آن ها صرفه جویی هزینه ای را نشان داد؛ برآورد ICER این دارو توسط NICE حدود ۱۰۰,۰۰۰ پوند به ازای هر QALY است. برای درمان هموفیلی شدید A نیز شواهدی مبنی بر صرفه جویی هزینه نسبت به پروفیلاکسی FVIII ارائه شد.

همچنین، ICER داروی voretigene neparvovec (Luxturna) برای اختلالات نادر RPE65، ۴۸۰,۱۰۰ دلار به ازای هر QALY برآورد گردید که ناشی از هزینه بالای درمان و افزایش محدود در QALY است.

بحث و نتیجه گیری:

یافته ها نشان می دهد که علی رغم پتانسیل بالای ATMP ها برای ارتقای صرفه جویی و اثربخشی، متغیر بودن کیفیت گزارش دهی و عدم شفافیت در برخی ابعاد روش شناسی—مانند تعیین افق زمانی، نرخ تخفیف هزینه و نتایج، و توضیح مدل های به کار رفته—به وضوح نمایان است. از ۲۳ مطالعه، ۱۳ مطالعه در گروه کیفیت خوب قرار گرفتند، اما ۷ مطالعه چشم انداز روشنی ارائه نکردند و ۲ مطالعه مدل سازی خود را صریحاً تشریح نکردند. این تنوع و نقصان در گزارش دهی، نیاز مبرم به استانداردسازی بیشتر در ارزیابی های اقتصادی ATMP ها را نشان می دهد تا تصمیم گیرندگان مالی و بیمه گران بتوانند با اطمینان و دقت بیشتری از نتایج این مطالعات بهره مند شوند.

نتیجه گیری کلی این است که هرچند در ابتدا برای درمان های مبتنی بر ژن نیاز به سرمایه گذاری بالایی وجود دارد، اما با سیاست گذاری مناسب و مدیریت هزینه ها، امکان عرضه این نوع درمان ها برای طیف های مختلف مردم با هزینه ای کمتر نسبت به درمان های رایج فراهم می شود. این امر می تواند به بهبود دسترسی بیماران به درمان های نوین و پیشرفته کمک کند. (45)





تأثیرات هوش مصنوعی

● مهدی زارعی، دانشجوی کارشناسی زیست فناوری دانشگاه شاهد

هوش مصنوعی، به‌ویژه یادگیری ماشین و یادگیری عمیق، در سال‌های اخیر وارد حوزه مهندسی بافت شده و به‌عنوان ابزاری قدرتمند برای تسریع و بهبود فرآیندهای طراحی و ارزیابی داربست‌های زیستی شناخته می‌شود. این فناوری‌ها با تحلیل حجم زیادی از داده‌های تجربی می‌توانند پارامترهای ساختاری و فرآیندی داربست‌ها، مانند نوع زیست‌ماده، روش تولید (چاپ سه‌بعدی یا الکتروریسی)، اندازه منافذ و مدول یانگ را به‌گونه‌ای بهینه کنند که همزمان از نظر مکانیکی مستحکم و از نظر زیستی سازگار باشند. بدین ترتیب، پژوهشگران پیش از انجام آزمایش‌های گسترده تجربی می‌توانند از طریق مدل‌های یادگیری ماشین ترکیبات و ساختارهای مناسب را شناسایی کرده و هزینه و زمان توسعه را به‌طور قابل‌توجهی کاهش دهند.

یکی از مهم‌ترین چالش‌ها در مهندسی بافت، پیش‌بینی عملکرد داربست در بدن موجود زنده است. مدل‌های شبکه‌های عصبی مصنوعی می‌توانند با تحلیل داده‌های تصویربرداری بالینی (CT، MRI، DXA) و اطلاعات بیوشیمیایی، نرخ ادغام و استخوان‌سازی اطراف داربست را تخمین بزنند و همچنین احتمال واکنش ایمنی یا تخریب زیستی ناخواسته را پیش‌بینی کنند. به‌عنوان نمونه، در مهندسی بافت استخوان، ترکیب داده‌های CT با الگوریتم‌های یادگیری ماشین امکان شناسایی بهترین زیست‌مواد و طراحی داربست‌هایی با مدول مناسب را فراهم کرده و شبیه‌سازی نرخ تجزیه و انسجام داربست را بهبود داده است. در مهندسی بافت دندان نیز شبکه‌های عصبی کانولوشنال تصاویر رادیوگرافی پانورامیک و CBCT را برای تشخیص زودهنگام پوسیدگی تحلیل می‌کنند و مدل‌های یادگیری ماشین می‌توانند بر اساس پروفایل ژنتیکی و شرایط کشت، سرعت و کارایی تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به اوندتوبلاست را پیش‌بینی کنند.

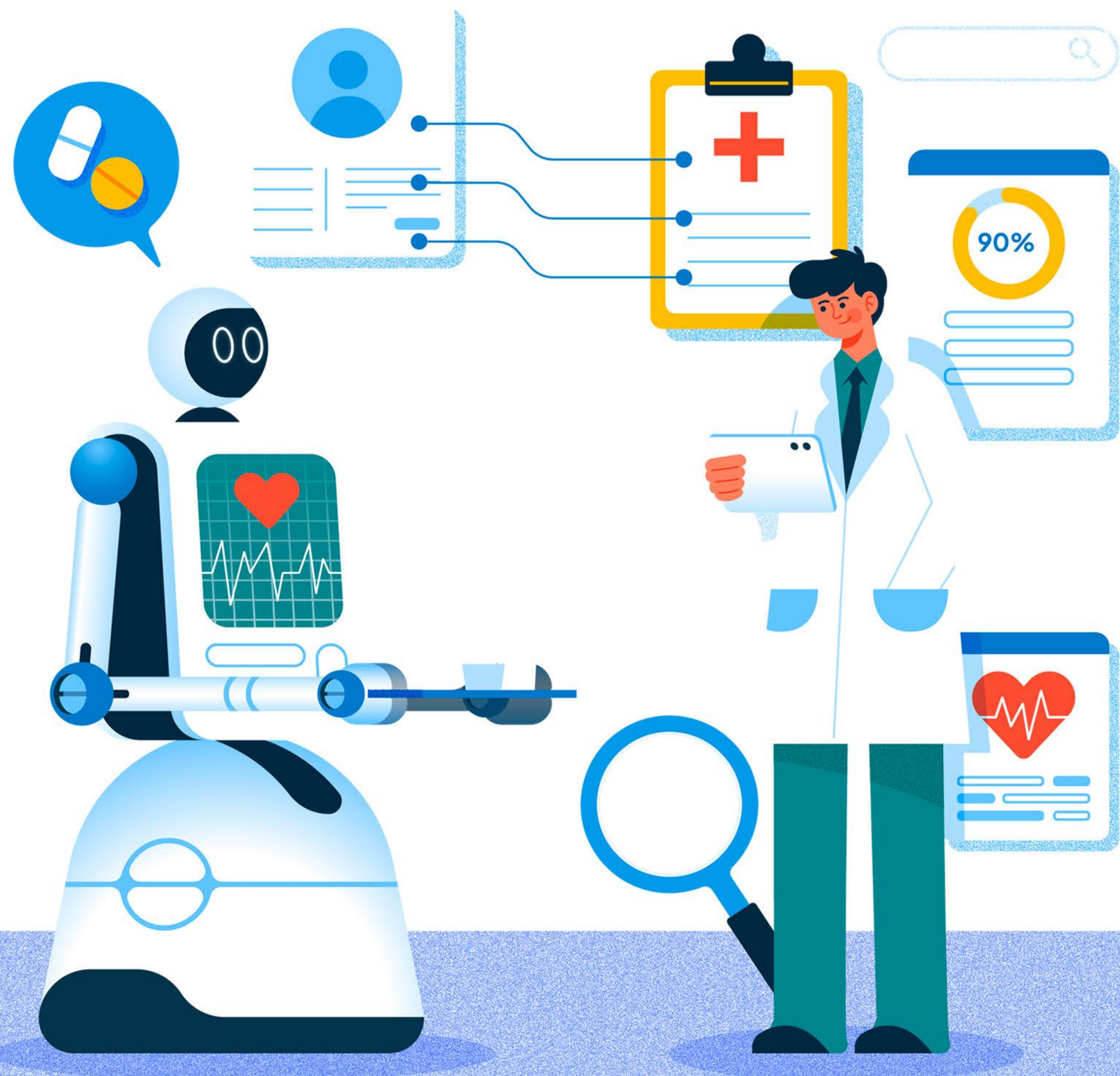
هنگام کاشت داربست در محیط سلولی، رفتار سلول‌ها - از جمله چسبندگی، تکثیر و تمایز - به ویژگی‌های فیزیوشیمیایی سطح داربست وابسته است؛ مدل‌های یادگیری ماشین با استخراج ویژگی‌های مربوط مانند زبری سطح، مشخصه‌های نانوالیاف و استحکام مکانیکی، قادرند پاسخ بیولوژیک سلول‌ها را پیش‌بینی کنند و خطر فازهای آزمایشی حیوانی را کاهش دهند. علاوه بر این، شبکه‌های عصبی کانولوشنال می‌توانند تصاویر میکروسکوپی مربوط به مراحل تمایز سلول‌های بنیادی یا میزان زنده‌مانی و بیان پروتئین را به‌طور خودکار تحلیل کنند و به صورت کمی گزارش دهند، در نتیجه سرعت و دقت آنالیز داده‌های بیولوژیک را بهبود می‌بخشند. در زمینه دارورسانی، مدل‌های یادگیری ماشین می‌توانند بر اساس داده‌های تجربی رهایش دارو از نانوذرات یا پلیمرهای حامل، ترکیب مناسب را پیشنهاد دهند و با تنظیم غلظت پلیمر، دما و شرایط فرآیند تولید، خواص مهمی مانند اندازه ذرات و پایداری سیستم را پیش‌بینی کنند و بدین ترتیب تحویل دارو را در زمان و میزان مورد نیاز مدیریت کنند.

علاوه بر این، در طراحی داربست‌های زیستی برای بازسازی بافت دندان، الگوریتم‌های یادگیری ماشین توانسته‌اند بهترین نسبت مؤلفه‌های ماتریس، ساختار منافذ و خواص مکانیکی را برای حمایت از تکثیر و تمایز سلول‌های دندان‌دانه ارائه دهند.

اگرچه پیشرفت‌ها در این حوزه امیدبخش است، اما موانعی مانند نبود پایگاه‌های داده استاندارد و یکپارچه، تنوع روش‌های اندازه‌گیری و تصویربرداری که باعث کاهش قابلیت تکرارپذیری نتایج می‌شود، مسائل اخلاقی در استفاده از داده‌های بیماران و چالش‌های مربوط به یکپارچه‌سازی داده‌های مولکولی، سلولی و تصویربرداری وجود دارد. برای غلبه بر این موانع، لازم است مجموعه داده‌های منسجم و بزرگ جمع‌آوری شده و پروتکل‌های استاندارد در مراحل مختلف تحقیق و کارآزمایی بالینی تدوین شوند. همچنین، ترکیب مدل‌های فیزیکی اصول‌محور (مثل شبیه‌سازی اجزاء محدود) با روش‌های داده‌محور می‌تواند قدرت پیش‌بینی عملکرد درون‌کالبدی داربست‌ها را بیشتر کند. در نهایت، با تقویت همکاری بین زیست‌شناسان، مهندسان بافت و متخصصان داده، می‌توان انتظار داشت هوش مصنوعی و یادگیری ماشین نقش محوری و رو به گسترشی در توسعه درمان‌های بازساختی و پزشکی بازساختی ایفا کنند. (46,47,48,49)



شرکت Insilico Medicine با پلتفرم PandaOmics توانست در ۴۶ روز یک مولکول دارویی جدید را شناسایی و وارد کارآزمایی‌های انسانی کند. بیمارستان‌هایی که الگوریتم‌های AI را پیاده کرده‌اند، تا ۵۵٪ کاهش خطاهای تشخیصی گزارش کرده‌اند.



پزشکی شخصی

● مهدی زارعی، دانشجوی کارشناسی زیست فناوری دانشگاه شاهد

پزشکی شخصی رویکردی نوین در مراقبت‌های بهداشتی است که به جای «یک نسخه برای همه»، درمان و پیشگیری را بر اساس ویژگی‌های ژنتیکی، مولکولی، محیطی و سبک زندگی هر فرد طراحی می‌کند. با بهره‌گیری از داده‌های ژنومی، بیوانفورماتیک و تکنیک‌های اومیکس (ژنومیکس، ترنسکریپتومیکس، پروتئومیکس و متابولومیکس)، این روش قادر است نشانگرهای بیماری را پیش از ظهور علائم شناسایی کرده و داروها یا مداخلات درمانی را با دقت و اثربخشی بالاتر ارائه دهد. پزشکی شخصی نوید کاهش عوارض جانبی، افزایش نرخ درمان موفق و بهینه‌سازی مصرف منابع درمانی را می‌دهد، اما برای تحقق کامل آن نیازمند زیرساخت‌های پیشرفته داده‌محور، استانداردهای روش‌ها و رعایت ملاحظات اخلاقی و حفظ حریم خصوصی بیماران است. پزشکی شخصی شده در چهار بخش اصلی قابل بررسی می‌باشد.

۱. پیشینه و مبانی ژنومیکس

آغاز پروژه‌های «ژنوم انسان» (۱۹۹۰-۲۰۰۳) و پیشرفت‌های مرتبط با آن، پایه‌ی فهم تنوع ژنتیکی در جمعیت انسانی را بنا نهاد. با گسترش فناوری‌های توالی‌یابی، امکان شناسایی و طبقه‌بندی دقیق گونه‌های جهشی و پلی‌مورفیسم‌های تک‌نوکلئوتیدی فراهم شد که زمینه را برای تشخیص‌های پیش‌بینانه و مداخلات درمانی هدفمند مهیا ساخت.

۲. فناوری‌های اومیکس و بیوانفورماتیک

● **ژنومیکس:** توالی‌یابی نسل بعد (NGS) و نسل سوم (TGS) امکان تحلیل تمام ژنوم را با دقت و ظرفیت بالا فراهم کرده‌اند.

● **ترنسکریپتومیکس و پروتئومیکس:** با اندازه‌گیری بیان ژنی و پروتئینی در بافت‌های بیمار، نشانگرهای مولکولی مرتبط با پاسخ درمانی شناسایی می‌شوند.

● **متابولومیکس:** بررسی تغییرات متابولیت‌ها اطلاعات تکمیلی درباره مسیرهای زیستی بیماری ارائه می‌دهد. در کنار این، ابزارهای بیوانفورماتیک برای تلفیق حجم عظیم داده‌های مولکولی و استخراج الگوهای بالینی-مولکولی به کار گرفته می‌شوند.

۳. کاربردهای بالینی در سه حوزه کلیدی

● **آنکولوژی:** پروفایل‌سازی ژنتیکی تومور در تعیین دستورالعمل درمانی، انتخاب داروهای هدفمند و پیش‌آگهی نقش اساسی دارد.

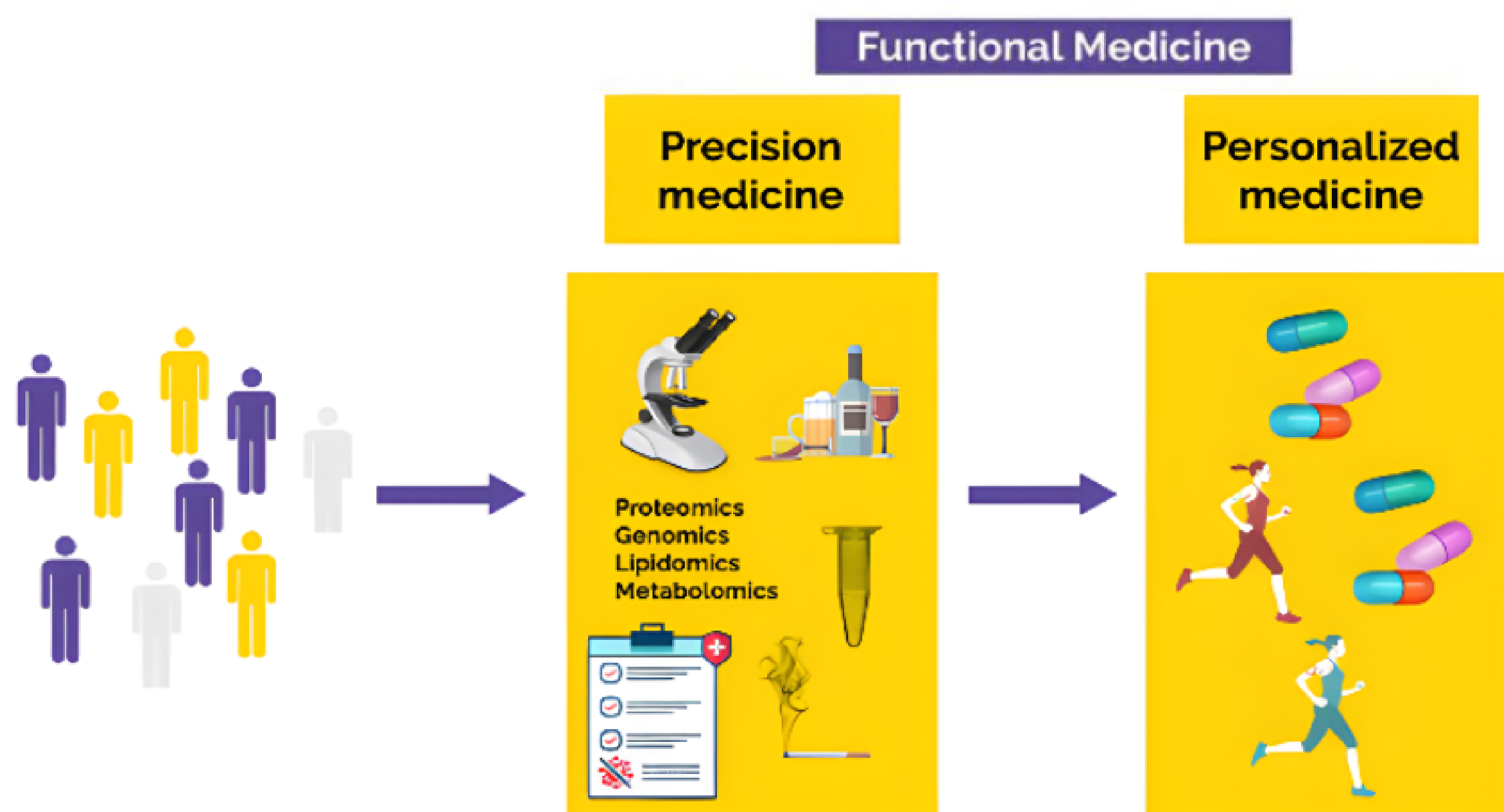
● **بیماری‌های قلبی-عروقی:** شناسایی واریانت‌های ژنتیکی تعیین‌کننده‌ی ریسک سکته یا نارسایی قلبی، امکان پیشگیری و مداخله زودهنگام را میسر می‌سازد.

● **اختلالات ژنتیکی نادر:** تشخیص سریع بیماری‌های مونوجنی از طریق NGS، روند درمان را کوتاه و هزینه بر می‌کند.

۴. ابزارهای ویرایش ژن و دارورسانی هدفمند

● **CRISPR/Cas:** به عنوان سیستمی مقرون به صرفه و دقیق برای اصلاح جهش‌های مولکولی معرفی شده است.

● **وکتورهای ویروسی AAV:** در مطالعات کارآزمایی‌ای بالینی، قابلیت حمل توالی‌های ژنی درمانی با حداقل پاسخ ایمنی را نشان داده‌اند.



چشم انداز ۱۰ سال آینده

● محمد مهدی چراغیان، دانشجوی کارشناسی زیست فناوری دانشگاه شاهد

در دهه آینده، پزشکی بازساختی و هوش مصنوعی دست در دست یکدیگر خواهند داد تا مرزهای ممکن در درمان بیماری‌ها و بازسازی بافت‌های انسانی را بازتعریف کنند. از یک سو، پیشرفت‌های مهندسی بافت قادر می‌شوند سازه‌های زیستی پیچیده‌ای بیافرینند که به طور دقیق نیازهای هر بیمار را برآورده سازند، و از سوی دیگر الگوریتم‌های یادگیری ماشین و یادگیری عمیق با بهره‌گیری از حجم عظیمی از داده‌های مولکولی، سلولی و بالینی، فرایند طراحی، تولید و ارزیابی این سازه‌ها را خودکار و بهینه می‌کنند. ترکیب این دو حوزه از پزشکی شخصی‌سازی شده فراتر رفته و به سمت پزشکی پیش‌بینی‌گر حرکت خواهد کرد؛ جایی که می‌توان با تحلیل بلادرنگ داده‌های پوشیدنی و سوابق سلامتی الکترونیک، اثربخشی درمان‌های مهندسی‌شده را به صورت دقیق رصد نمود و در صورت نیاز، مداخلات لازم را به سرعت اجرا کرد. این همگرایی نه تنها زمان و هزینه توسعه محصولات بازساختی را به طور چشمگیری کاهش می‌دهد، بلکه با افزایش دقت و تکرارپذیری پروتکل‌ها، می‌تواند اطمینان از ایمنی و اثربخشی نتایج بالینی را بیش از پیش تضمین کند. در ادامه مهم‌ترین نکات مربوط به چشم‌انداز آینده مهندسی بافت و پزشکی بازساختی و تلفیق آن با هوش مصنوعی و یادگیری ماشین (ML) خدمت شما عرض می‌شود.

۱. بهینه‌سازی و خودکارسازی فرآیندها:

کاربرد الگوریتم‌های یادگیری ماشین برای تسریع و خودکارسازی طراحی داربست‌ها و فرایندهای ساخت مانند الکتورویسیسپینینگ، فریز-درایینگ و بیوپرینت سه‌بعدی. * استفاده از پیش‌بینی‌های مبتنی بر مدل‌های ML برای شبیه‌سازی رشد بافت در بیوراکتورها و پیش‌بینی تعامل مواد زیستی با سلول‌ها و بافت میزبان.

۲. شخصی‌سازی درمان‌ها و پزشکی دقیق:

ادغام یادگیری عمیق (Deep Learning) و ماشین برای تحلیل داده‌های بزرگ بالینی و مولکولی به منظور طراحی داربست‌ها و دیوایس‌های پزشکی سفارشی بر اساس ویژگی‌های اختصاصی هر بیمار. * پیش‌بینی پاسخ ایمنی و ادغام بافت‌های مهندسی‌شده با میزبان، کاهش خطر پس‌زدن پیوند و بهبود کارایی درمان‌ها.

۳. کاهش زمان و هزینه توسعه محصول:

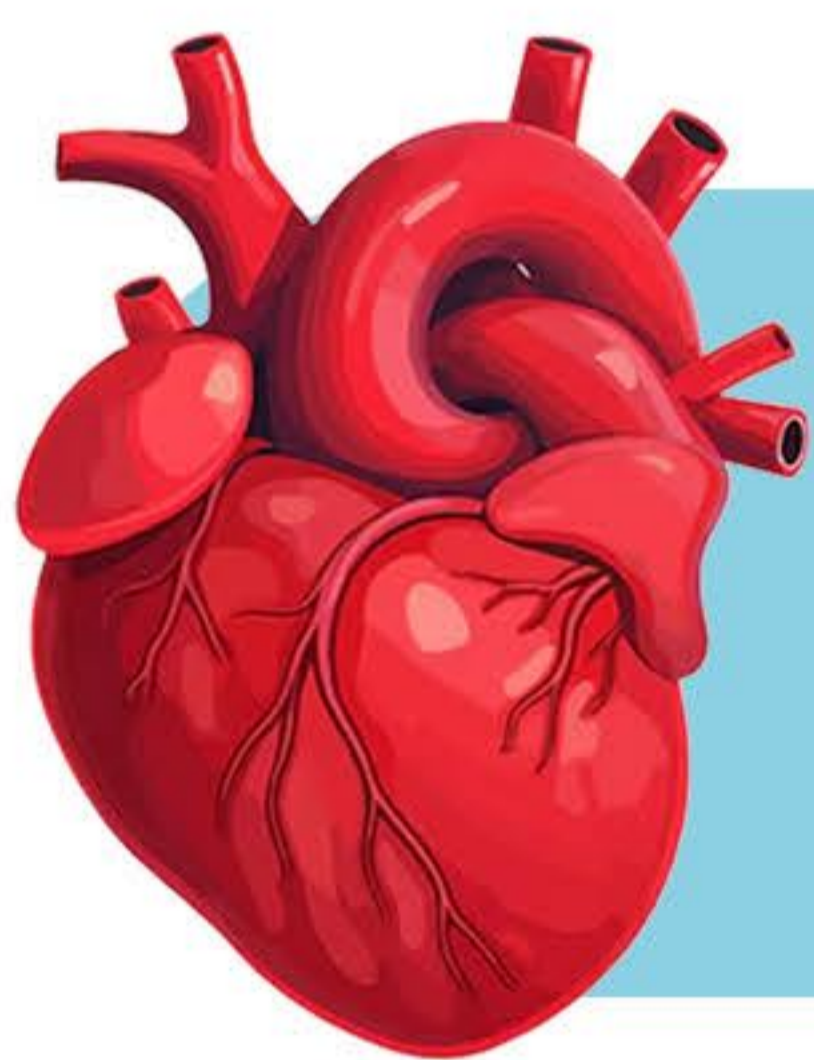
کاهش نیاز به آزمایش‌های حیوانی با پیش‌بینی نتایج in vivo بر اساس داده‌های in vitro و مدل‌های ML مطابق اصول. * کوتاه‌تر شدن مسیرهای قانونی (FDA/EMA) از طریق پیش‌بینی ساده‌ترین و کارآمدترین راه‌های اخذ مجوز برای محصولات مبتنی بر هوش مصنوعی.

۴. بهبود کنترل کیفیت و پیش‌بینی نتایج بالینی :

به‌کارگیری بینایی ماشین و DL برای طبقه‌بندی کیفیت کلونی‌های سلولی با دقت رو به رشد (تا حدود ۹۰٪) و امکان مداخله به‌موقع در آزمایش‌های ناموفق. * توسعه ابزارهای تصمیم‌درختی برای پیش‌بینی خطر GVHD و مرگ سلولی پس از پیوند بر اساس نشانگرهای بیولوژیک.

۵. کاربردهای آینده در تصویربرداری و ژنومیکس :

استفاده از شبکه‌های عصبی عمیق برای تشخیص خودکار ناهنجاری‌های بافتی، شمارش غیرتهاجمی سلول‌ها و شناسایی واریانت‌های ژنی جدید با کاربرد در تشخیص زودهنگام سرطان و ارزیابی قابلیت طب بازساختی. یکپارچه‌سازی داده‌های پوشیدنی هوشمند و سامانه‌های EHR برای پایش لحظه‌ای بیماران تحت درمان.



ژن «قلب دوم»

کشف شده که در برخی انسان‌ها نسخه پنهان ژنی وجود دارد که اگر فعال شود، می‌تواند ساختار جزئی نوعی «قلب دوم» کوچک در ناحیه پشت لگن ایجاد کند. اما هنوز کسی نتوانسته آن را در انسان زنده فعال کند!

این چشم‌انداز نشان می‌دهد که در دهه آینده، ترکیب پزشکی بازساختی با هوش مصنوعی به طور چشمگیری موجب تسریع تحقیقات، کاهش هزینه‌ها، شخصی‌سازی درمان‌ها و بهبود ایمنی و اثربخشی روش‌های بازساختی خواهد شد. از سوی دیگر، چالش‌های اخلاقی، نیاز به استانداردهای و تضمین کیفیت بالینی همچنان محور توجه باقی خواهد ماند. (51,52,53,54,55)



مصاحبه با خانم دکتر سحر شجاعی مدیر عامل شرکت ژن درمانی خاورمیانه

● امیرعلی احمدی، دانشجوی کارشناسی زیست فناوری دانشگاه شاهد و میرحسین افضل، فارغ‌التحصیل کارشناسی زیست فناوری دانشگاه شاهد

خانم دکتر شجاعی گرامی، وقت شما بخیر.

از شما بابت پذیرش دعوت به این مصاحبه صمیمانه سپاسگزارم. حضور در کنار شما، با این سوابق برجسته و دستاوردهای قابل توجه، برای من افتخار بزرگی است و امیدوارم گفت‌وگوی امروز ما تجربه‌ای پربار و آموزنده باشد. اجازه دهید مصاحبه را با این پرسش آغاز کنم:

لطفاً خودتان را معرفی کنید و درباره پیشینه تحصیلی و حرفه‌ای‌تان توضیح دهید. همچنین بفرمایید چه عواملی شما را به سمت فعالیت در حوزه ژن درمانی سوق داد؟

من سحر شجاعی هستم، ورودی سال ۱۳۸۳ زیست شناسی سلولی مولکولی با گرایش ژنتیک دانشگاه شاهد؛ ارشد سلولی مولکولی گرایش ژنتیک پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و دکترای سلولی مولکولی گرایش ژنتیک مولکولی. سال ۱۳۹۳ به عنوان محصل فنی سلول درمانی بیمارستان گاندی منصوب شدم که این باعث ورود من به حیطه سلول درمانی شد و پس از آن اولین مسئول فنی

در وزارت بهداشت که از علوم پایه توانسته بود پروانه سلول درمانی را بگیرد، بودم. جزء سایر افتخارات من رتبه ۵ کنکور ارشد، رتبه ۳ کنکور دکتری، محقق برتر حوزه سلول‌های بنیادی و سرطان بوده است. در زمان دانشجوی دکتری در سال ۱۳۹۳ وارد حوزه سلول درمانی شدم و در سال ۱۳۹۷ مخترع برتر سلول‌های بنیادی برای دستگاه انتقال ژن شدم. در سال ۱۳۹۸ شرکت خودم را تاسیس کردم به اسم ژن درمانی خاورمیانه که در اواخر سال ۱۳۹۹ به عنوان شرکت دانش بنیان برتر حوزه سلامت انتخاب شد.

پس از آن تمرکز ما بر روی کارهای درمانی که شامل پروتکل‌های درمانی مختلف در حوزه سرطان، Neurodegenerative، پوست و مو، ارتوپدی در زنان و ۱۱ اندیکاسیون دیگر بوده است.

خیلی هم عالی! انگیزه اصلی شما برای ورود به این حوزه چه بوده است؟

من از اول کار درمان را خیلی دوست داشتم ولی اصلاً ژنتیک پزشکی را دوست نداشتم چون به نظرم تشخیصی که منجر به درمان نمی‌شود فایده ندارد؛ چون تقریباً هفت الی هشت ماه را در بیمارستان حضرت رسول (ص) به تشخیص بیماری‌های ژنتیکی پرداختم و حس خیلی خوبی را نداشتم که بخواهم بگم یک همچین بیماری هست و منشأ ژنتیکی هم دارد که بدتر بیمار را بترساند؛ درکل من خیلی فکر نکردم که بخواهم رشته دیگری مانند پزشکی یا بیوتکنولوژی یا مثلاً رشته دیگری را اصلاً انتخاب کنم و همان ژنتیک را دوست داشتم و تا آخر ادامه دادم. در ادامه در ارشد چون پروژه من سلول درمانی سرطان پستان بود و سپس در دوره دکتری بر روی بیماری‌های مغز و اعصاب، آلزایمر و پارکینسون کار کردم و این‌ها مواردی هستند که باعث شناخت من را به عنوان فردی است که در این حوزه دارد فعالیت می‌کند و اینگونه شد که من وارد حیطه درمان شدم.



+ خانم دکتر یک سوال تحصیلی، آیا این رشته رو پیشنهاد می‌کنید؟

بله، بازار کار خیلی خوبی دارد الان من که فکر نمی‌کنم از ورودی ما چه در کارشناسی چه در ارشد و دکتری کسی بدون موقعیت شغلی باشد یا از درآمد مناسب و خوب نداشته برخوردار نباشد و در کل رشته بسیار بسیار خوبی است.

+ می‌روم سراغ سوال اصلی، «ژن درمانی چیست و چگونه کار می‌کند؟»

استفاده از سلول‌های بنیادی یا بالغ به منظور درمان یک بیماری تعریف آیین نامه سلول درمانی است بنابراین در اینجا شما باید یک سلول را حتما داشته باشید که این سلول مشتق شده از انسان است و فعلاً قابلیت این نیست از حیوان یا چیز دیگری باشد و به منظور درمان یک بیماری ارزش استفاده شود نه به منظور تولید آنتی بادی یا چیزی دیگر. هنگامی که خود سلول مستقیماً تزریق شود در این صورت درمان گفته می‌شود. در فرایند ژن درمانی ما می‌گوییم که یک قطعه نوکلئوتیدی باید یک تغییری کرده باشد، حالا این تغییر می‌تواند خارج از بدن فرد انجام داده شود یا می‌تواند قطعه نوکلئوتیدی سنتز شده باشد و تزریق شود، می‌تواند یک حامل ویروسی داشته باشد یا یک حامل مکانیکی. در کل هنگامی که یک قطعه ژنتیکی و نوکلئوتیدی به منظور درمان، بهبود عملکرد، رفع نقض و هرچیز دیگر تزریق شود به یک بیمار ژن درمانی گفته می‌شود.

+ خودتون اشاره کردید که برای سرطان سینه و پارکینسون اقدام کرده بودید برای غیر از این بیماری‌ها، ژن درمانی برای چه بیماری‌هایی کاربرد دارد؟

ما تا الان سه ژن درمانی موفق داشتیم. یک مورد برای سندرومی به نام کوکائین می‌باشد که یک سندروم خیلی نادر است؛ دو مورد دیگر برای سرطان خون و تومور مغزی گلیوبلاستوما بوده است. این سه بیماری کاملاً متفاوت از هم هستند ولی کاری که ما می‌کنیم این است که موتاسیون ژنتیکی اتفاق افتاده را با روش‌های بیوانفورماتیکی شناسایی می‌کنیم سپس سازه مورد نظر را طراحی می‌کنیم، سازه ساخته شده وارد حامل مناسب و در آخر حامل مناسب را به بیمار تزریق می‌کنیم.

+ لطفاً درباره سازه‌ها توضیحات بیشتری ارائه بفرمایید، زیرا سؤال بعدی مربوط به ابزارها و روش‌هایی است که برای انتقال ژن به سلول به کار می‌گیرید.

من طی حدود شش تا هفت سال در حوزه انتقال ژن با لنتی ویروس‌ها فعالیت کردم؛ در آن زمان شاید حتی پنج نفر هم در ایران در این زمینه مشغول کار نبودند. امروزه بیش از شش فرآورده‌ی دارویی با تأییدیه FDA وجود دارد که در آن‌ها از لنتی ویروس به عنوان حامل ژن استفاده می‌شود؛ ویروسی که قابلیت هدف‌گیری سلول‌ها و انتقال ژن به داخل هسته را دارد.



اما کار جدیدی که در حال انجام آن هستیم، در سطح جهانی منحصربه‌فرد است؛ انتقال ژن با آگروزوم. پیش‌تر، دستگاهی را اختراع کرده بودم که با بهره‌گیری از نانوسوزن‌ها، ژن را مستقیماً به سلول هدف می‌رساند. اکنون اما در چارچوب یک پروژه تحقیقاتی، روی نانوسوزن‌هایی حاوی آگروزوم کار می‌کنم تا ترکیبی از فناوری نانو و روش‌های سلولی را به هم پیوند دهیم.

آگروزوم‌ها در واقع ترشحات طبیعی سلول‌ها هستند؛ وزیکول‌های شبه‌غشایی به قطر حدود ۳۰ تا ۱۰۰ نانومتر که حاوی DNA، RNA و پروتئین‌های خاص‌اند. جالب اینجاست که خود لنتی ویروس‌ها نیز از ترشحات سلولی نشأت می‌گیرند. بر همین پایه تجربیات قبلی‌مان در زمینه لنتی ویروس‌ها، به طراحی و شبیه‌سازی ساختاری پرداختیم که بتواند آگروزوم را به‌عنوان یک حامل بیولوژیک ژن شناسایی کند. در این شیوه، آگروزوم به‌مثابه یک ناقل هوشمند عمل می‌کند. غشای آگروزوم با غشای سلول هدف ادغام می‌شود و محتویات نوکلئوتیدی‌اش را مستقیماً به درون سلول منتقل می‌کند. به‌واسطه ساختار طبیعی آگروزوم، این فرایند بدون ایجاد پاسخ ایمنی شدید یا عوارض مرتبط با ویروس انجام می‌شود و می‌تواند انتقال ژن درمانی را با کارایی و ایمنی بالاتری تضمین کند.

+ برای اینکه در سلول انتقال ژل انجام بدیم چه موانعی روبروی ما هست و چالش‌های اصلی در توسعه و اجرای ژن‌درمانی چیست؟

انتقال ژن به سلول، شاخه‌ای از مهندسی ژنتیک است و خود روش‌های مدرن انتقال ژن دیگر در عمل «چالش محور» به حساب نمی‌آیند. در واقع، در دوره‌های کارشناسی ارشد، شما با همین تکنیک‌ها آشنا می‌شوید و بسته به نوع سلول هدف، روش مناسب را انتخاب می‌کنید؛ مثلاً الکتروپوریشن (Electroporation)، کیت‌های لیپوزومی یا بردارهای ویروسی لنتی ویروس. بنابراین، مرحله‌ی انتقال ژن به خودی خود تقریباً به‌عنوان یک فرایند استاندارد در نظر گرفته می‌شود و مشکلی اساسی در انجام آن وجود ندارد. اما مسئله‌ی مهم‌تر، وقتی به «حوزه‌ی درمانی» می‌رسیم نمایان می‌شود. تولید یک سیستم انتقال ژن در سطح آزمایشگاهی را عملاً هر گروه پژوهشی در دنیا می‌تواند انجام دهد؛ آن چیزی که چالش واقعی محسوب می‌شود، تطبیق همین محصول با الزامات «فرآورده‌های دارویی» است. یک فرآورده تزریقی باید:

۱. کنترل کیفی دقیق داشته باشد. یعنی از حیث ناخالصی‌ها، ویروس‌های نامطلوب و آلودگی‌های میکروبی بررسی شود.

۲. غلظت و دوز تزریقی مشخص و استاندارد تعریف شده داشته باشد

۳. تحت آزمایش‌های متعددی در سطوح مختلف (برای مثال صدها آزمون در زمینه پایداری، ایمنی و اثربخشی) قرار گیرد.

در حالی‌که در محیط آزمایشگاهی ممکن است تنها یک یا چند تست برای تأیید انتقال ژن انجام شود، محصولی که قرار است به‌صورت تزریقی وارد بدن بیمار شود، باید صدها آزمون کیفی، کمی و بی‌خطری را پشت سر بگذارد. همین تعداد زیاد آزمون‌ها و الزامات نظارتی، هزینه‌های تولید و مسیر دسترسی به بیمار را به‌طور چشمگیری افزایش می‌دهد.

+ درست، اما آیا ژن‌درمانی خطرات و عوارض جانبی دارد؟

بله؛ حتی در درون خود سلول نیز ممکن است پیامدهایی رخ دهد. وقتی ما میلیون‌ها سلول زنده را—که همان سلول‌هایی هستند که من و شما از آن‌ها زاده شده‌ایم—به بدن بیمار تزریق می‌کنیم، هر یک از این سلول‌ها می‌تواند رفتاری غیرمنتظره از خود بروز دهد. در واقع، تا گذشت زمان و رصد دقیقی انجام نشود، نمی‌توانیم با قطعیت پیش‌بینی کنیم این سلول‌ها چه واکنش‌هایی نشان خواهند داد...

اما چرا سراغ سلول‌درمانی می‌رویم؟ چون در بسیاری از بیماری‌های صعب‌العلاج، این آخرین شانس بین مرگ و زندگی است. ولی در ژن‌درمانی، وضعیت حتی پیچیده‌تر می‌شود. ما نه تنها درون بدن بیمار قطعه‌ای نوکلئوتیدی را تغییر می‌دهیم، بلکه با لایه‌های «اپی‌ژنتیک» نیز درگیر می‌شویم؛ یعنی علاوه بر خودِ توالی ژنی، عوامل دیگری که بر بیان ژن تأثیر می‌گذارند نیز وارد معادله می‌شوند. امروزه با کمک هوش مصنوعی پژوهش‌های گسترده‌ای در حال انجام است تا احتمال بروز عوارض جانبی را شناسایی کنند؛ اما هیچ‌کس نمی‌تواند ادعا کند که ژن‌درمانی عارضه‌ای نخواهد داشت. در همین حال، در بیمارستان ما طرح‌های درمان بیماران سرطانی مبتنی بر ژن‌درمانی در حال اجراست و نتایج عوارض این روش‌ها تا حدود شش ماه آینده به‌طور دقیق مشخص خواهد شد.

+ نظر شما در مورد کاربرد ژن‌درمانی برای بهبود صفات غیرپزشکی (مانند هوش یا ظاهر) چیست؟

گروه ما با بوتاکس مخالف است، چون هرگونه تغییری که ناشی از ورود ماده خارجی به بدن است و بخواهد سیستم ایمنی فرد را بی‌دلیل تحریک کند می‌تواند عواقب خیلی بدی داشته باشد که می‌گوییم حتی مثلاً بوتاکس و فیلر و... چه برسد که ما بیایم بگیم که یک سری قطعه نوکلئوتیدی رو می‌خواهیم وارد کنیم که رنگ چشم فرد را تغییر دهد. چرا باید همچین کاری بکنیم؟ هنگامی که پتانسیل‌های زیاد درمانی هست و حدود ۳۰۰۰ بیماری ژنتیکی داریم که کاندید فرآورده‌های ژن‌درمانی هستند چرا باید به فکر تغییر رنگ چشم و سایر صفات باشیم؟

+ پیشرفت‌های چشمگیر شما در این حوزه چیست؟

یکی از افتخارات گروه ما درمان بیماری‌های نورودژنراتیو از جمله ALS (Amyotrophic Lateral Sclerosis) است. ALS یک بیماری نادر، صعب‌العلاج و تا امروز تقریباً بدون درمان قطعی بوده است؛ به همین دلیل ما خود را از مدعیان اصلی ارائه‌ی راهکارهای درمانی برای این گروه بیماران می‌دانیم. برای انتخاب موارد مناسب جهت سلول‌درمانی سه ویژگی کلیدی در نظر گرفته می‌شود:

۱. صعب‌العلاج بودن بیماری (یعنی عدم وجود روش درمانی قطعی یا نتایج نامطمئن).
۲. بار مالی بالا برای سیستم بهداشت و دولت (هزینه‌های هنگفت درمان، مراقبت‌های طولانی‌مدت یا ازکارافتادگی).

۳. تهدید مستقیم حیات بیمار (مانند ALS که استیون هاوکینگ نیز به آن مبتلا بود).

علاوه بر ALS، مثال‌های دیگری از جمله سرطان در مرحله چهارم یا آرتروز پیشرفته‌ی درجه چهارم را نیز می‌توان نام برد که هم بار مالی سنگینی بر دوش دولت دارند و هم کیفیت زندگی بیماران را به شدت کاهش می‌دهند. ما برای همه‌ی این بیماری‌ها پروتکل‌های سلول‌درمانی جامع و مؤثری تدوین کرده‌ایم که مراحل بالینی و کنترل‌های کیفی لازم را به‌دقت در بر می‌گیرند.

+ به نظر شما آینده ژن‌درمانی چگونه خواهد بود؟

آینده این علم را خیلی خوب می‌بینم؛ واقعیت این است که طب جدید در واقع طب نوین و تقریباً همه پزشکان نیز متوجه این موضوع شده‌اند که پزشکی به سمت شخص‌محور می‌رود. بیمار دیگر خودش نمی‌خواهد حتی در حوزه زیبایی از موادی که تا حالا تزریق می‌کرده است استفاده کند و درخاست استفاده از سلول خودش را دارد...



- یا در موارد دیگر نمی خواهد که در زانو تزریق داشته باشد، بیمار خودش دیگر نمی خواهد ژل بزند و نمی خواهد تعویض مفصل کند بلکه به دنبال سلول درمانی است این یعنی آگاهی عمومی رو به رشد است و آینده خیلی خوبی دارد.

+ اینطور که از صحبت های شما برداشت کردم این روش برای همه قابل دسترس نیست، آیا ژن درمانی می تواند روزی برای همه افراد قابل دسترس باشد؟

فرایند درمان بر اساس مشکل فرد بین ۱۰ میلیون تا ۱۰۰ میلیون در هر جلسه است ولی ژن درمانی از پایه ۴۰ هزار دلار شروع می شود و همین یکی از عواملی است که دسترسی برای قشر کم درآمد را سخت می کند. دومین دلیل این است که در ژن درمانی مسئله درمان خیلی حساس تر و خاص تر می شود یعنی اینکه شما این اجازه را داشته باشید که مریض ژن درمانی کند یا نکند.

+ در حال حاضر، شرکت شما روی چه پروژه های ژن درمانی کار می کند؟

ما در حال حاضر اولویت اصلی خود را روی سرطان قرار داده ایم و چندین پروژه را با همکاری دانشگاه های مختلف بر روی انواع سرطان به ویژه نوروبلاستوما، سرطان خون میلوئیدی حاد، سرطان های کلون (روده بزرگ) و نیز درمان بیماران پس از شیمی درمانی پرتودرمانی پیش می بریم. پس از آن، تمرکز خود را معطوف به درمان بیماری های نورودژنراتیو کرده ایم؛ بیماری هایی که به دلیل تحلیل عصبی-عضلانی شناخته می شوند، مانند ALS، دیستروفی عضلانی، آتروفی های مخچه ای، MS و پارکینسون.

در حوزه های دیگر، پروژه هایی را برای درمان بیماری های ارتوپدی و دردهای مزمن تعریف کرده ایم؛ از جمله دردهای پس از شیمی درمانی، درد عصب سیاتیک و هر گونه ناراحتی که در این دسته بندی جای می گیرد. هم زمان، روی بیماری های خودایمنی نیز فعالیت داریم. بیماری هایی مثل لوپوس و روماتیسم مفصلی که به دلیل دشواری کنترل و هزینه های بالا، نیازمند راهکارهای نوآورانه سلول درمانی هستند. در پایان، در زمینه پوست و مو نیز کارهای بسیار خوبی انجام داده ایم. محصول ما در این حوزه از دو سال پیش وارد بازار شده و تاکنون آمار فروش قابل توجهی داشته است.

+ و به عنوان سوال آخر؛ در شرکت شما چه تخصص هایی وجود دارد؟

تمامی کارشناسان حاضر در شرکت فارغ التحصیل رشته سلولی مولکولی یا بیوتکنولوژی اند که شاید گرایش متفاوت داشته باشند اما همگی در دوره ارشد در حوزه سلولی فعالیت کرده اند و پس از آموزش هایی که در اینجا می بینند مشغول به کار می شوند؛ زیرا در عمل تولید سلولی که قابلیت تزریق را داشته باشد یک مقدار متفاوت از فضای تحقیقاتی است.

+ از شما برای زمانی که برای این مصاحبه اختصاص دادید و دانش ارزشمندی که با ما به اشتراک گذاشتید، صمیمانه سپاسگزاریم. امیدواریم که تلاش ها و پژوهش های شما در حوزه ژن درمانی به پیشرفت های چشمگیری در این علم و بهبود زندگی بیماران منجر شود. برای شما در مسیر حرفه ای تان آرزوی موفقیت و کامیابی داریم.



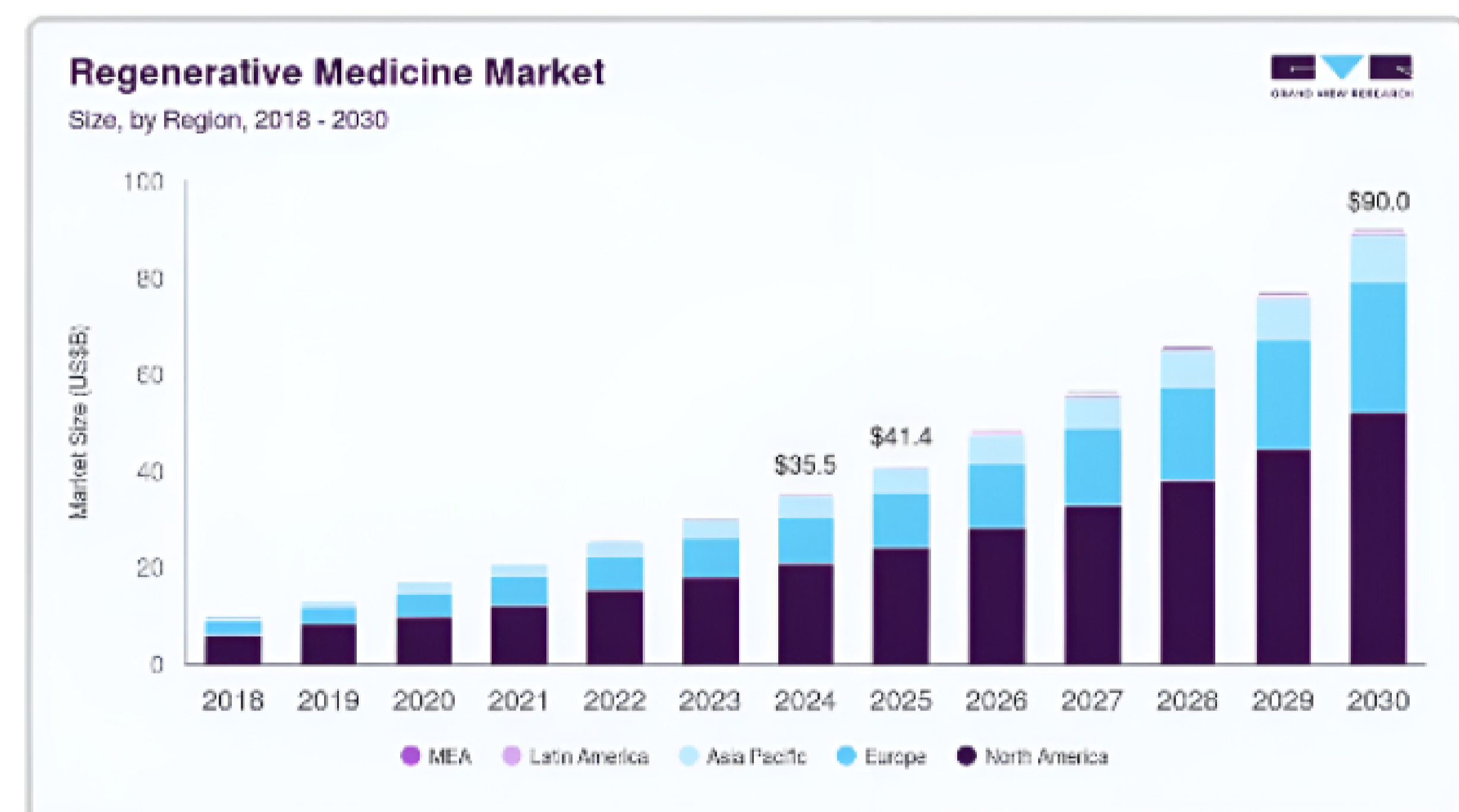
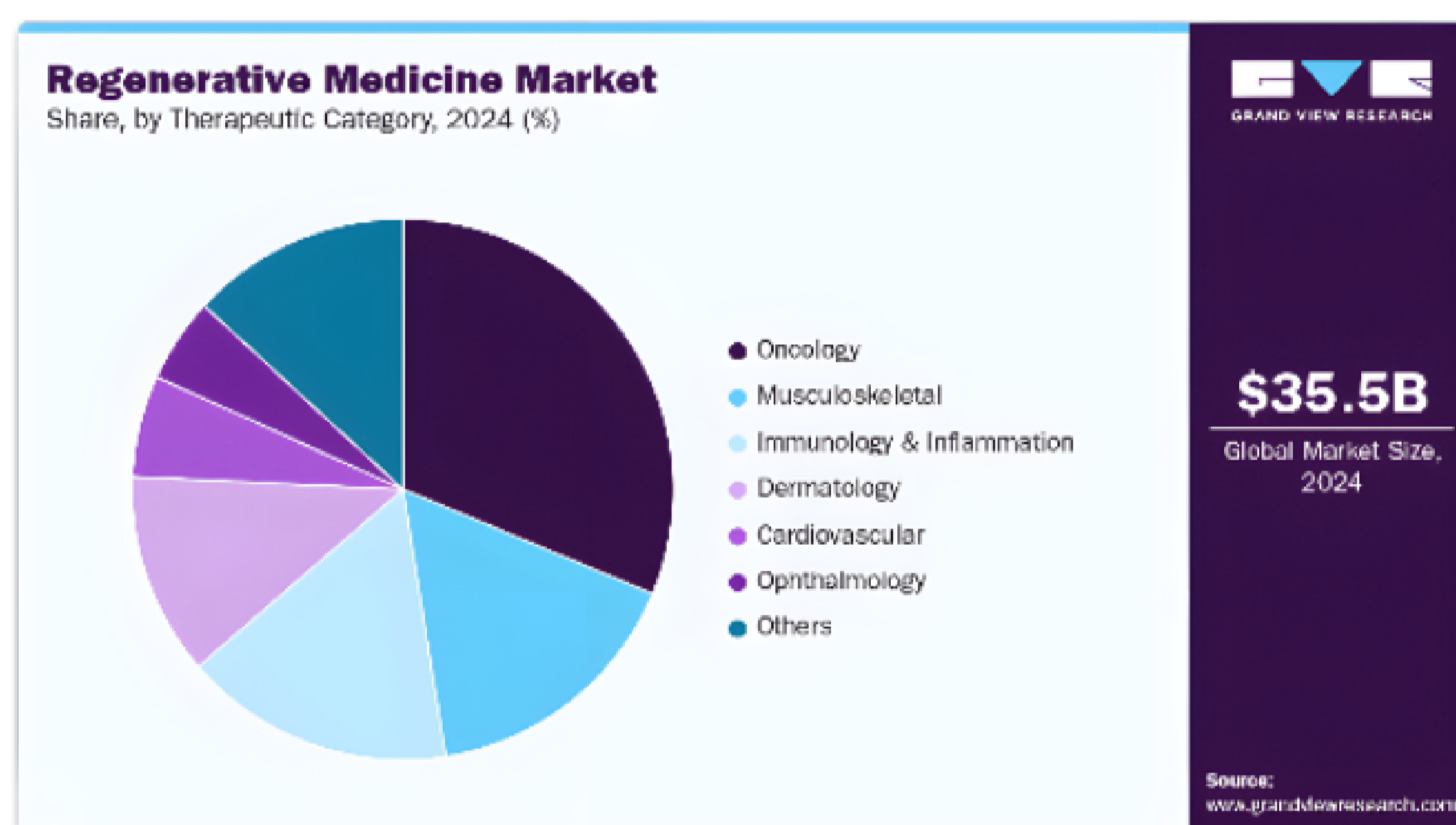
اقتصاد سلول های بنیادی

● علی بهارلو، فارغ التحصیل کارشناسی زیست فناوری دانشگاه شاهد

در سال های اخیر، اقتصاد سلول های بنیادی و پزشکی بازساختی به یکی از داغ ترین حوزه های سرمایه گذاری در صنعت سلامت تبدیل شده است. توانایی سلول های بنیادی در بازسازی بافت های آسیب دیده و بهبود عملکرد اندام ها، نه تنها افق های درمانی جدیدی گشوده، بلکه بازار جهانی این حوزه را نیز با رشدی شتابان مواجه ساخته است. در ادامه، چشم انداز بازار، عوامل مؤثر بر رشد، چالش ها و فرصت های آتی این صنعت بررسی می شوند.

چشم انداز بازار جهانی

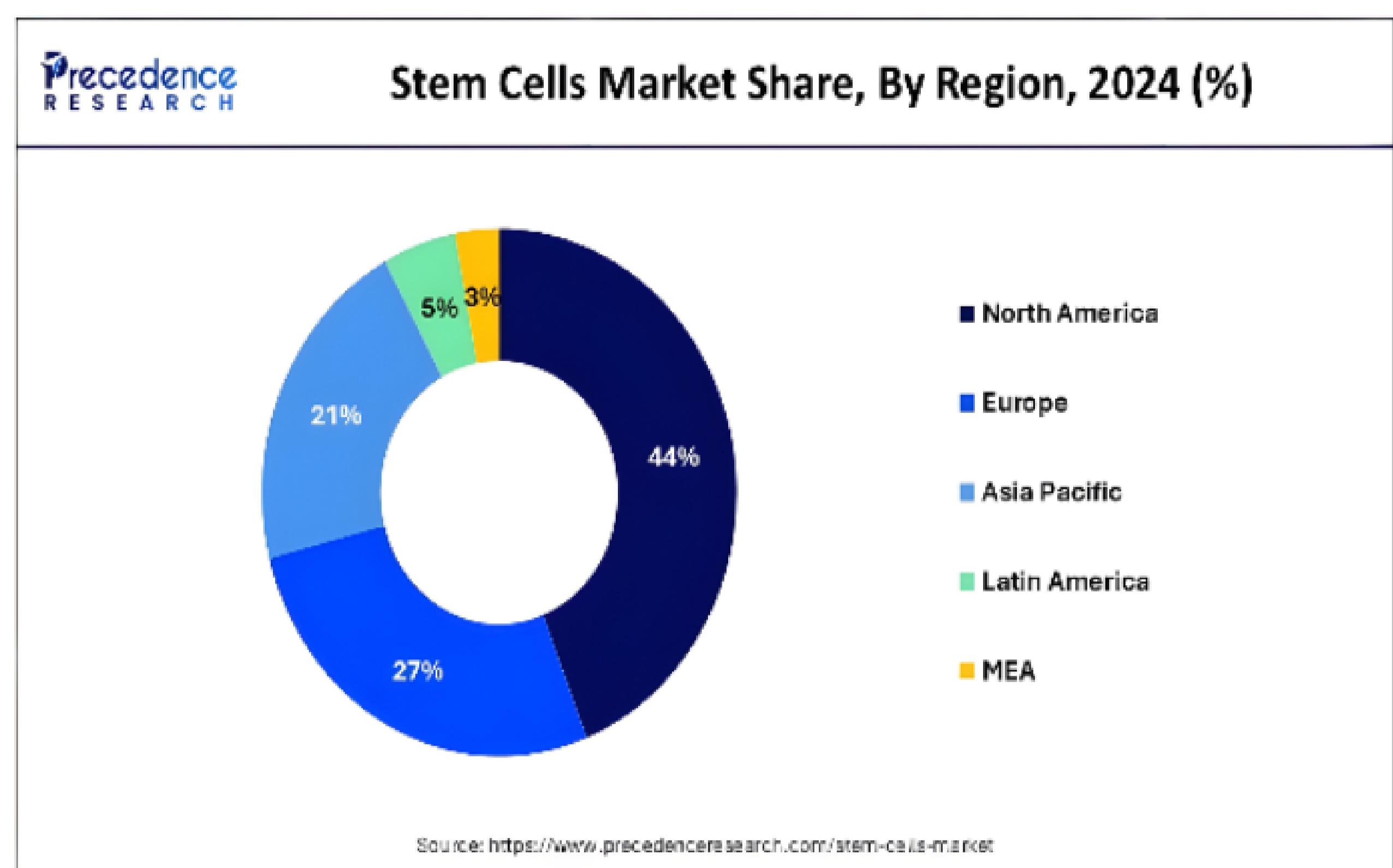
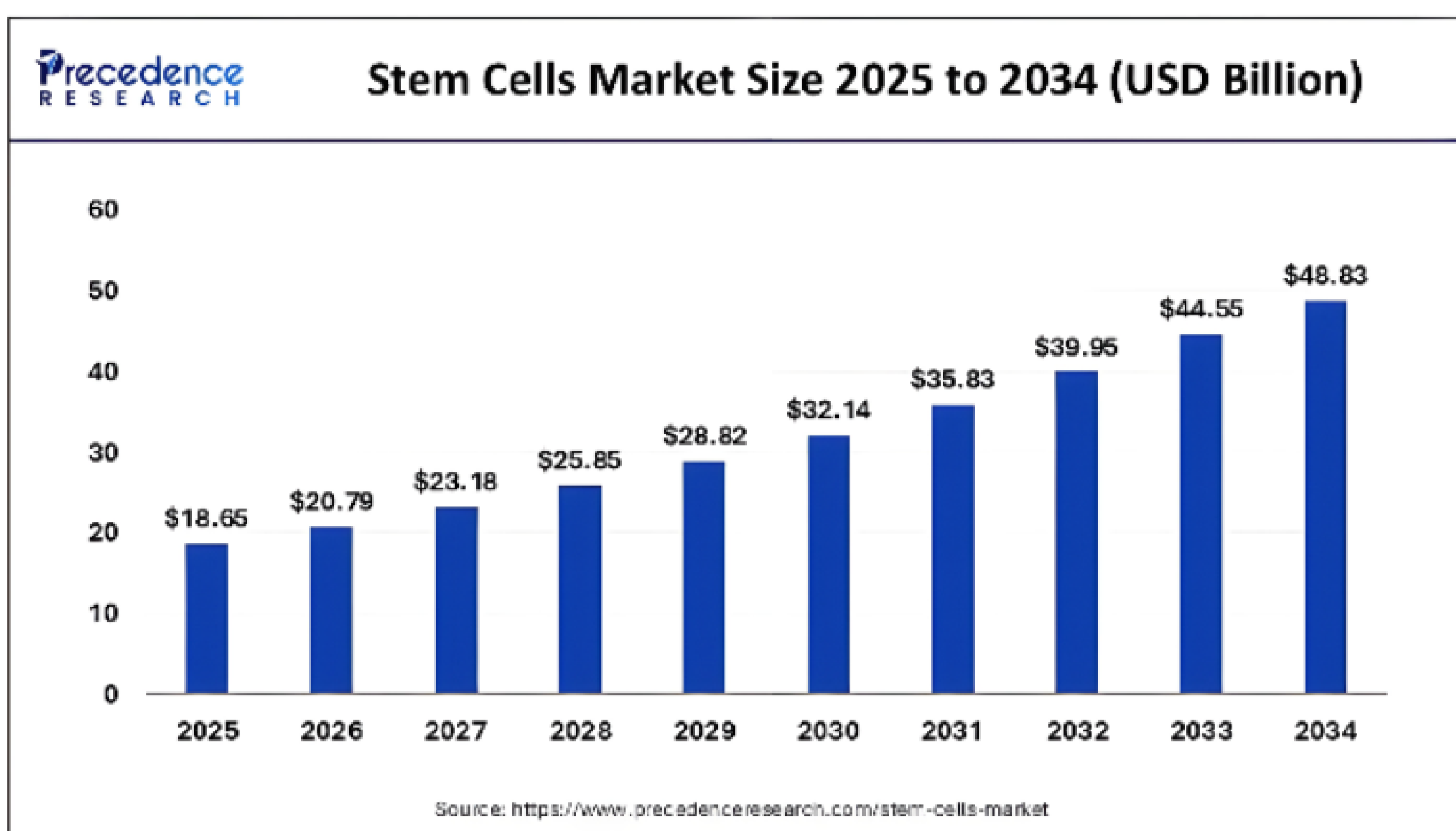
جدیدترین گزارش ها حاکی از آن است که بازار جهانی پزشکی بازساختی در سال ۲۰۲۴ حدود ۳۵٫۵ میلیارد دلار حجم داشته و با تداوم رشد کنونی (نرخ رشد سالانه مرکب حدود ۱۶-۱۷ درصد) انتظار می رود تا سال ۲۰۳۰ به تقریباً ۹۰ میلیارد دلار برسد. در این بازار، بخش محصولات درمانی سلولی و ژنی (درمان های مبتنی بر سلول و ژن) با سهم بیش از ۷۶ درصد، بزرگ ترین سهم درآمد را دارد و بخش بانک های زیستی (ذخیره سازی سلول های بندناف و بافت) سریع ترین نرخ رشد را در دهه آینده تجربه می کند. از نظر جغرافیایی، آمریکای شمالی با حدود ۵۹ درصد سهم بازار در سال ۲۰۲۴ پیشتاز بوده و آسیا-اقیانوسیه بیشترین نرخ رشد را نشان می دهد.



در زمینه سلول های بنیادی برخی مراکز تحقیقاتی کل بازار سلول های بنیادی را در سال ۲۰۲۴ حدود ۱۶٫۷ میلیارد دلار برآورد کرده و نرخ رشد سالانه در حدود ۱۱٫۳ درصد پیش بینی کرده اند، به طوری که تا سال ۲۰۳۴ به حدود ۴۸٫۸ میلیارد دلار خواهد رسید. این رشد چشمگیر ناشی از افزایش هزینه های تحقیقاتی، تعداد بالای کارآزمایی های بالینی موفق (بیش از ۱۰۰ مطالعه در حوزه سلول های پرتوان تا پایان ۲۰۲۴) و افزایش نیاز درمانی به راهکارهای نوین برای بیماری های مزمن (مانند سرطان، دیابت و بیماری های قلبی) است.



متوسط زمان کشف یک کاربرد سلول بنیادی تا عرضه یک محصول پزشکی بازساختی تجاری حدود ۲٫۵ سال است؛ رقمی که در صنعت داروسازی معمولاً بیش از ۱۰ سال طول می کشد.



بازیگران کلیدی و فرصت‌های سرمایه‌گذاری

شرکت‌های بزرگ داروسازی و تجهیزات پزشکی در توسعه فناوری‌های بازساختی پیشگام هستند. برای مثال، شرکت‌هایی مانند نوو نوردیسک، بریستول-مایرز اسکوب، نوارتیس، مسوبلاست و تی‌ژنیکس با سرمایه‌گذاری در زیرساخت و پژوهش، جایگاه خود را تثبیت کرده‌اند. بسیاری از شرکت‌های فعال در حوزه دارویی و زیست‌فناوری مانند ابوی، آمجن، باکس اینترنشنال، و تراکسس نیز به صورت مشترک با دانشگاه‌ها و مراکز تحقیقاتی همکاری می‌کنند. علاوه بر این، استارت‌آپ‌های کوچک و نوپا نیز در این عرصه فعال هستند؛ برای نمونه در اوایل ۲۰۲۴ یک شرکت نوپا توانست بیش از ۸ میلیون دلار بودجه جذب کند تا نسل جدیدی از درمان‌های سلولی iPSC را پیش ببرد.

جریان ورود سرمایه به این حوزه نیز سرعت گرفته است. در سال ۲۰۲۳ بیش از ۵ میلیارد دلار سرمایه خطرپذیر (سرمایه‌گذاری جسورانه) تنها در شرکت‌های نوظهور بازسازی‌زیستی جذب شده که عمدتاً صرف توسعه درمان‌های سلولی و فناوری‌های ویرایش ژن شده است. شرکت‌های دارویی بزرگ نیز حدود ۴۰ درصد بودجه تحقیق در این حوزه را افزایش داده‌اند. دولت‌ها و سازمان‌های بین‌المللی نیز حمایت مالی قابل توجهی کرده‌اند؛ به عنوان مثال، دولت آمریکا بیش از ۲٫۸ میلیارد دلار بودجه ویژه برای حمایت از آزمایش‌های بالینی و زیرساخت بازسازی‌زیستی اختصاص داده و چین حدود ۱٫۲ میلیارد دلار در توسعه کارخانه‌های تولید سلول بنیادی سرمایه‌گذاری کرده است. این عوامل، به همراه بازده بالقوه بالای این فناوری‌ها، نشان‌دهنده جذابیت فراوان سرمایه‌گذاری در این بخش است.



به نام علم، به کام شیادان

بیش از ۵,۰۰۰ کلینیک غیرمجاز سلول‌درمانی در سراسر جهان وجود دارد که به بیماران ساده‌دل، هر سال بیش از ۳ میلیارد دلار خدمات ضدپیری و درمانی می‌فروشند!

فرصت‌های سرمایه‌گذاری نوظهور

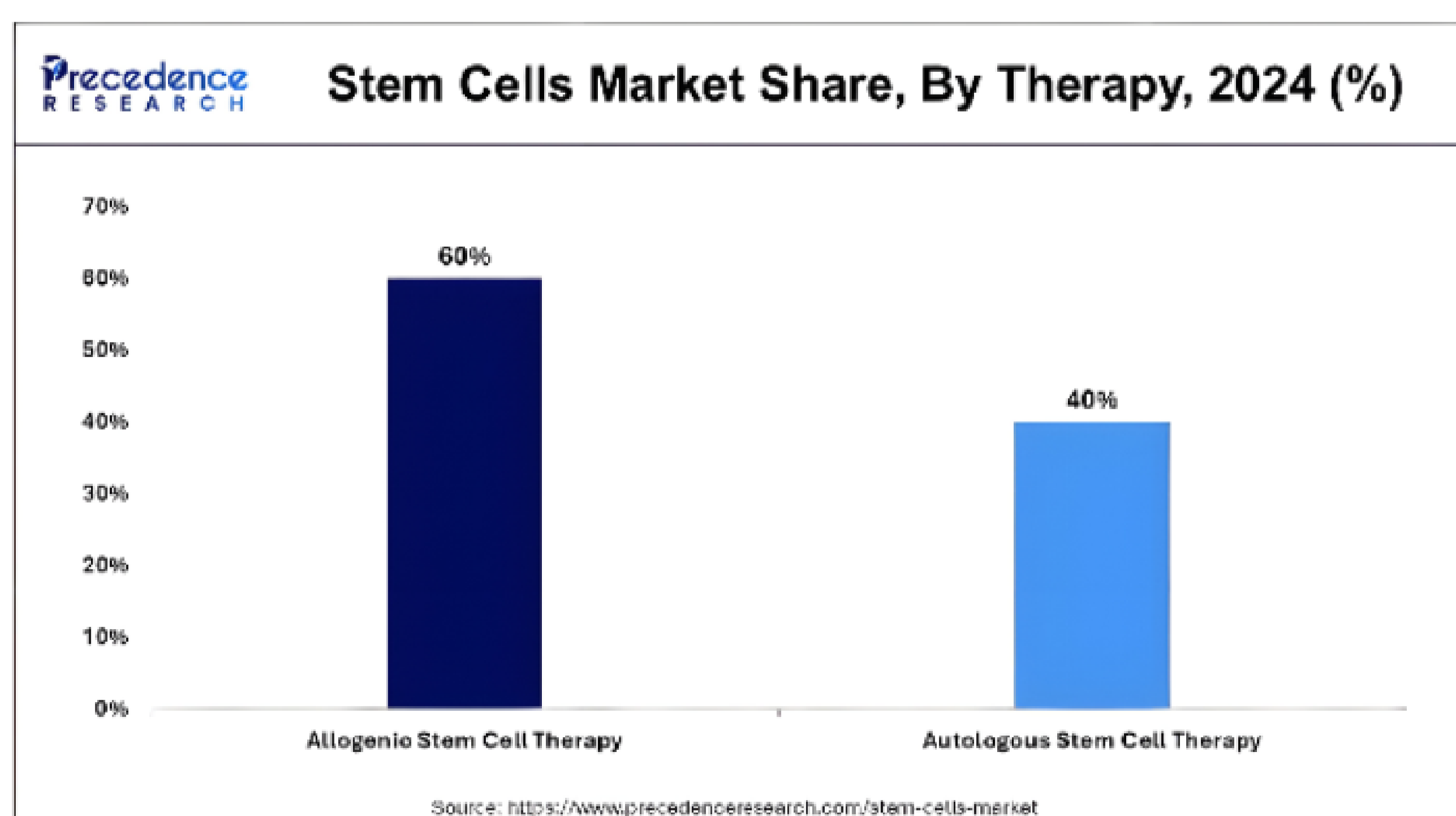
• **درمان‌های سلول بنیادی جدید:** گسترش درمان‌های Autologous و Allogeneic سلول بنیادی برای بیماری‌های عصبی-عضلانی، قلبی-عروقی و ارتوپدی.

• **چاپ سه‌بعدی زیستی:** سرمایه‌گذاری در فناوری‌های ساخت بافت‌های سه‌بعدی سفارشی، از جمله

تولید داربست‌های سلولی و بافت‌های مصنوعی برای پیوند.

• **فناوری‌های ویرایش ژن:** توسعه درمان‌های مبتنی بر CRISPR و سایر ابزارهای ویرایش ژن جهت اصلاح بیماری‌های ژنتیکی نادر و پزشکی شخصی شده.

• **مهندسی بافت (مهندسی بازساخت بافت):** گسترش تحقیق در بازسازی زخم‌ها و عضلات با استفاده از گرافت‌های پوست چاپ‌شده و داربست‌های فعال زیستی، از جمله تلاش برای احیای نخاع آسیب‌دیده (56,57).



منابع

1. مروری بر سلول های بنیادی (2014) حسین کشاورز و ظهیری ماریاریا، شفی خدایی شادی.
2. Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. *Stem cell research & therapy*, 10, 1–22.
3. Juric, M. K., Ghimire, S., Ogonek, J., Weissinger, E. M., Holler, E., Van Rood, J. J., ... & Greinix, H. T. (2016). Milestones of hematopoietic stem cell transplantation—from first human studies to current developments. *Frontiers in immunology*, 7, 470.
4. Thomas, E. D., Lochte Jr, H. L., Lu, W. C., & Ferrebee, J. W. (1957). Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 257(11), 491–496. MM, B. (1994). 25th anniversary of the first successful allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant*, 14, 211–212.
5. Griesenbach, U., Pytel, K. M., & Alton, E. W. (2015). Cystic fibrosis gene therapy in the UK and elsewhere. *Human gene therapy*, 26(5), 266–275.
6. Sterner, R. C., & Sterner, R. M. (2021). CAR–T cell therapy: current limitations and potential strategies. *Blood cancer journal*, 11(4), 69.
7. Therapy, C. *Regenerative Medicine Glossary*. 2012. Stem cell. *Regenerative Medicine*, 7, S1–S124.
8. *Regenerative medicine glossary*. (2009). *Regenerative medicine*, 4(4 Suppl), S1–S88.
9. Liu, J., Gao, J., Liang, Z., Gao, C., Niu, Q., Wu, F., & Zhang, L. (2022). Mesenchymal stem cells and their microenvironment. *Stem cell research & therapy*, 13(1), 429.
10. Huang, G., Li, F., Zhao, X., Ma, Y., Li, Y., Lin, M., ... & Xu, F. (2017). Functional and biomimetic materials for engineering of the three–dimensional cell microenvironment. *Chemical reviews*, 117(20), 12764–12850.
11. Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. *Stem cell research & therapy*, 10, 1–22.
12. Ankam, S., Teo, B. K., Kukumberg, M., & Yim, E. K. (2013). High throughput screening to investigate the interaction of stem cells with their extracellular microenvironment. *organogenesis*, 9(3), 128–142.
13. Zhang, X., Zhang, S., & Wang, T. (2022). How the mechanical microenvironment of stem cell growth affects their differentiation: A review. *Stem cell research & therapy*, 13(1), 415.
14. Kshitiz, Afzal, J., Chang, H., Goyal, R., & Levchenko, A. (2016). Mechanics of microenvironment as instructive cues guiding stem cell behavior. *Current Stem Cell Reports*, 2, 62–72.

منابع

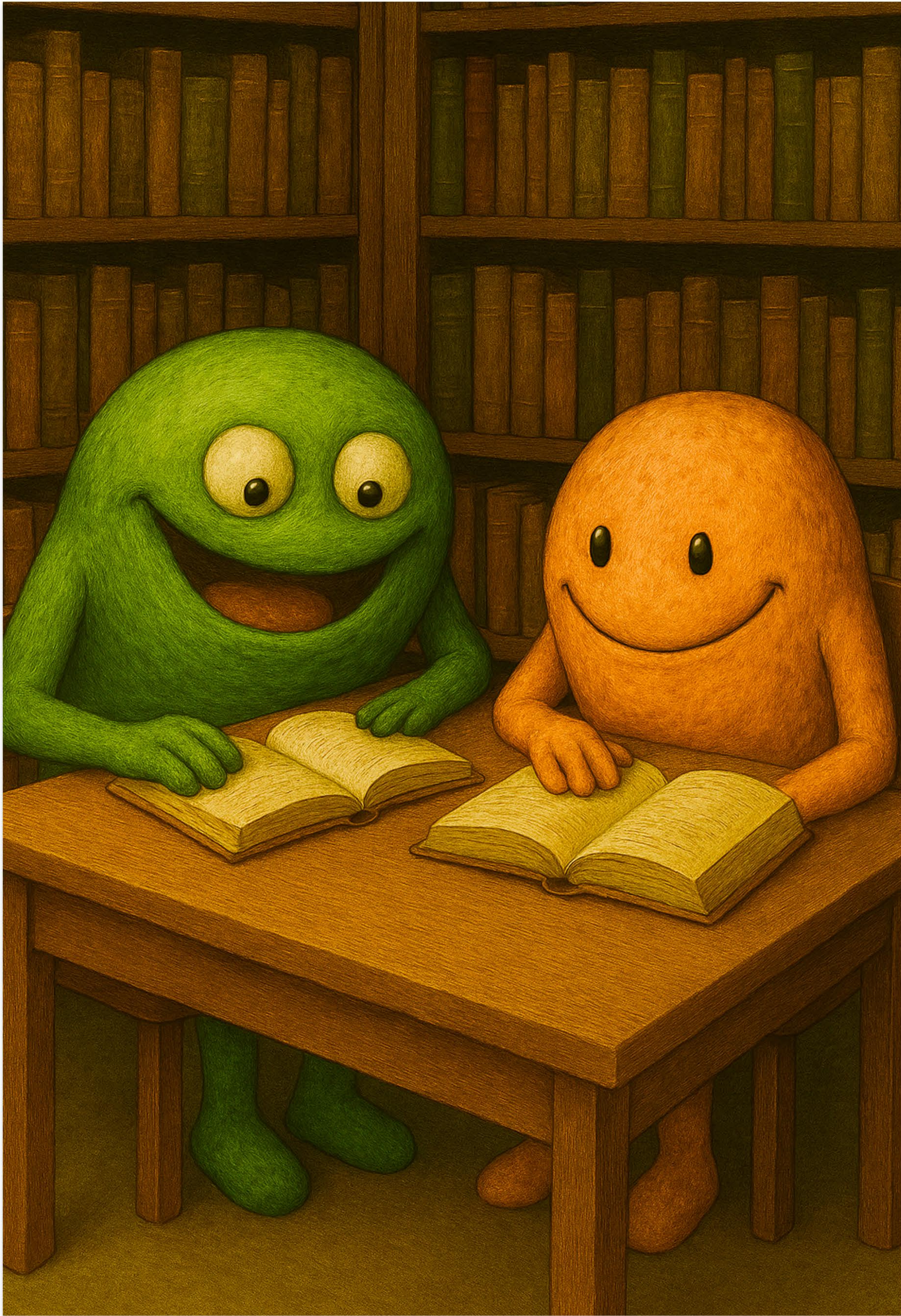
15. Sun, Y., Chen, C. S., & Fu, J. (2012). Forcing stem cells to behave: a biophysical perspective of the cellular microenvironment. *Annual review of biophysics*, 41(1), 519–542.
16. Votteler, M., Kluger, P. J., Walles, H., & Schenke–Layland, K. (2010). Stem Cell Microenvironments—Unveiling the Secret of How Stem Cell Fate is Defined. *Macromolecular bioscience*, 10(11), 1302–1315.
17. Niklason, L. E., & Langer, R. (2001). Prospects for organ and tissue replacement. *Jama*, 285(5), 573–576.
18. Lalan, BA, S., Pomerantseva, MD, I., & Vacanti, MD, J. P. (2001). Tissue engineering and its potential impact on surgery. *World Journal of Surgery*, 25, 1458–1466.
19. Tsang, V. L., & Bhatia, S. N. (2004). Three–dimensional tissue fabrication. *Advanced drug delivery reviews*, 56(11), 1635–1647.
20. Eisenbarth, E. (2007). Biomaterials for tissue engineering. *Advanced Engineering Materials*, 9(12), 1051–1060.
21. Smith, J., & Doe, J. (2023). The impact of bioprinting on tissue engineering. *Journal of Biomedical Engineering*, 15(2), 123–130.
22. De Boer, J., Van Blitterswijk, C., Thomsen, P., Hubbell, J., Cancedda, R., De Bruijn, J. D., ... & Williams, D. F. (2008). *Tissue engineering*. Elsevier.
23. Marga, F., Neagu, A., Kosztin, I., & Forgacs, G. (2007). Developmental biology and tissue engineering. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 81(4), 320–328.
24. Raina, N., Pahwa, R., Bhattacharya, J., Paul, A. K., Nissapatorn, V., de Lourdes Pereira, M., ... & Gupta, M. (2022). Drug delivery strategies and biomedical significance of hydrogels: translational considerations. *Pharmaceutics*, 14(3), 574.
25. Neagu, A., Jakab, K., Jamison, R., & Forgacs, G. (2005). Role of physical mechanisms in biological self–organization. *Physical review letters*, 95(17), 178104.
26. Brown, P., & Johnson, T. (2022). Advances in the cultivation of gut microbes. *Microbiome Research*, 18(4), 221–240.
27. Zhao, Z., Chen, X., Dowbaj, A. M., Sljukic, A., Bratlie, K., Lin, L., ... & Yu, H. (2022). Organoids. *Nature Reviews Methods Primers*, 2(1), 94.
28. Heris, R. M., Shirvaliloo, M., Abbaspour–Aghdam, S., Hazrati, A., Shariati, A., Youshanlouei, H. R., ... & Ahmadi, M. (2022). The potential use of mesenchymal stem cells and their exosomes in Parkinson’s disease treatment. *Stem Cell Research & Therapy*, 13(1), 371.

منابع

29. Jeon, J., Cha, Y., Hong, Y. J., Lee, I. H., Jang, H., Ko, S., ... & Kim, K. S. (2025). Pre-clinical safety and efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived products for autologous cell therapy in Parkinson's disease. *Cell Stem Cell*.
30. Carbone, R. G., Monselise, A., Bottino, G., Negrini, S., & Puppo, F. (2021). Stem cells therapy in acute myocardial infarction: a new era?. *Clinical and Experimental Medicine*, 21, 231–237.
31. Tsai, I. T., & Sun, C. K. (2024). Stem cell therapy against ischemic heart disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 3778.
32. Yu, Q., Qiao, G. H., Wang, M., Yu, L., Sun, Y., Shi, H., & Ma, T. L. (2022). Stem cell-based therapy for diabetic foot ulcers. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 10, 812262.
33. Huang, L., Fu, C., Xiong, F., He, C., & Wei, Q. (2021). Stem cell therapy for spinal cord injury. *Cell transplantation*, 30, 0963689721989266.
34. Hosseini, S. M., Borys, B., & Karimi-Abdolrezaee, S. (2024). Neural stem cell therapies for spinal cord injury repair: an update on recent preclinical and clinical advances. *Brain*, 147(3), 766–793.
35. Sharma, A., & Jaganathan, B. G. (2021). Stem cell therapy for retinal degeneration: the evidence to date. *Biologics: Targets and Therapy*, 299–306.
36. Wu, K. Y., Dhaliwal, J. K., Sasitharan, A., & Kalevar, A. (2024). Cell Therapy for Retinal Degenerative Diseases: Progress and Prospects. *Pharmaceutics*, 16(10), 1299.
37. Rash, B. G., Ramdas, K. N., Agafonova, N., Naioti, E., McClain-Moss, L., Zainul, Z., ... & Hare, J. M. (2025). Allogeneic mesenchymal stem cell therapy with laromestrocel in mild Alzheimer's disease: a randomized controlled phase 2a trial. *Nature medicine*, 1–10.
38. Guillamat-Prats, R. (2021). The role of MSC in wound healing, scarring and regeneration. *Cells*, 10(7), 1729.
39. Schneider, U., Murrell, W. D., & Hollands, P. (2021). The regeneration of damaged connective tissue: wishful thinking or reality?. *CellR4*, 9, e3171.
40. Pang, K. T., Loo, L. S. W., Chia, S., Ong, F. Y. T., Yu, H., & Walsh, I. (2023). Insight into muscle stem cell regeneration and mechanobiology. *Stem Cell Research & Therapy*, 14(1), 129.
41. Zakrzewski, W., Dobrzyński, M., Szymonowicz, M., & Rybak, Z. (2019). Stem cells: past, present, and future. *Stem cell research & therapy*, 10, 1–22.
42. Fuchs, E., & Blau, H. M. (2020). Tissue stem cells: architects of their niches. *Cell stem cell*, 27(4), 532–556.

منابع

43. Park, G., Rim, Y. A., Sohn, Y., Nam, Y., & Ju, J. H. (2024). Replacing animal testing with stem cell–organoids: advantages and limitations. *Stem Cell Reviews and Reports*, 20(6), 1375–1386.
44. Hartung, T. (2022). Replacing animal testing: How and when. *Front Young Minds*, 10, 959496.
45. Lloyd–Williams, H., & Hughes, D. A. (2021). A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products. *British journal of clinical pharmacology*, 87(6), 2428–2443.
46. Farajpour, H., Banimohamad–Shotorbani, B., Rafiei–Baharloo, M., & Lotfi, H. (2023). Application of Artificial Intelligence in Regenerative Medicine. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*, 11(4), 94–107.
47. Jeznach, O., Tabakoglu, S., Zaszczynska, A., & Sajkiewicz, P. (2024). Review on machine learning application in tissue engineering: What has been done so far? Application areas, challenges, and perspectives. *Journal of Materials Science*, 1–29.
48. Kolomenskaya, E., Butova, V., Poltavskiy, A., Soldatov, A., & Butakova, M. (2023). Application of artificial intelligence at all stages of bone tissue engineering. *Biomedicines*, 12(1), 76.
49. Saberian, E., Jenča, A., Jenča, A., Zare–Zardini, H., Araghi, M., Petrášová, A., & Jenčová, J. (2024). Applications of artificial intelligence in regenerative dentistry: promoting stem cell therapy and the scaffold development. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 12, 1497457.
50. Khan, A., Barapatre, A. R., Babar, N., Doshi, J., Ghaly, M., Patel, K. G., ... & Jamil, U. (2025). Genomic medicine and personalized treatment: a narrative review. *Annals of Medicine and Surgery*, 10–1097.
51. Chatterjee, S., Das, S., Ganguly, K., & Mandal, D. (2024). Advancements in robotic surgery: innovations, challenges and future prospects. *Journal of Robotic Surgery*, 18(1), 28.
52. Mackay, B. S., Marshall, K., Grant–Jacob, J. A., Kanczler, J., Eason, R. W., Oreffo, R. O., & Mills, B. (2021). The future of bone regeneration: integrating AI into tissue engineering. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 7(5), 052002.
53. Jia, B., Huang, H., Dong, Z., Ren, X., Lu, Y., Wang, W., ... & Guo, B. (2024). Degradable biomedical elastomers: paving the future of tissue repair and regenerative medicine. *Chemical Society Reviews*.
54. Hosseini, B. S. (2025). Advances in Stem Cell Therapy for Regenerative Medicine. *Eurasian Journal of Chemical, Medicinal and Petroleum Research*, 4(1), 339–355.
55. Abusalah, M. A. H., Abd Rahman, E. N. S. E., & Choudhary, O. P. (2024). Evolving trends in stem cell therapy: an emerging and promising approach against various diseases. *International Journal of Surgery*, 110(11), 6862–6868.
56. https://www.grandviewresearch.com/press-release/global-regenerative-medicine-market?utm_source=chatgpt.com "Regenerative Medicine Market To Reach \$90.01Bn By 2030"
57. https://www.precedenceresearch.com/stem-cells-market?utm_source=chatgpt.com "Stem Cells Market Size To Surpass USD 48.83 Bn By 2034"



انجمن علمی سلول بنیادگر و پزشکی بازساختی
دانشگاه شاه