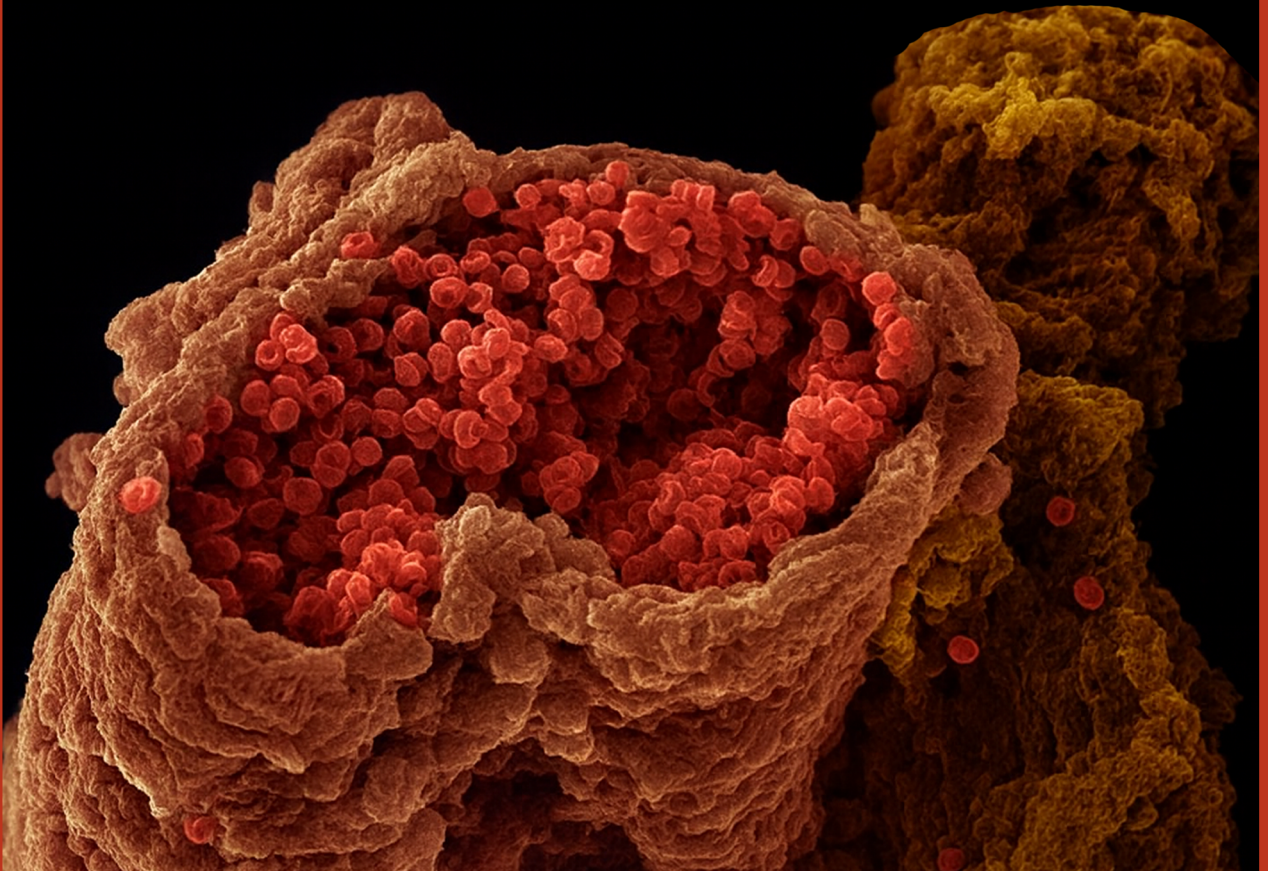


# ZHIVAR

ژیوار / هفته نامه انجمن علمی زیست شناسی دانشگاه شاهد / شماره ۲۴ / هفته دوم آذر ۱۴۰۴

اخبار و تازه ها

چگونه بدن خودش را ترمیم می کند؟!









ژبو، واژه ای ایرانی به معنای زندگی و حیات است...

## صاحب امتیاز: انجمن علمی زیست شناسی دانشگاه شاهد

مدیر مسئول و سردبیر:

سید علی حسینی

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد



ناظر ارشد علمی نشریه:

خانم دکتر طوبی السادات احمدی

عضو هیئت علمی گروه زیست شناسی دانشگاه شاهد



مشاور علمی:

مهدی ادریسیان

دانش آموخته‌ی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی دانشگاه شاهد



مدیر فنی و صفحه آرا:

محمد صدرا محمدی

دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه آزاد تهران مرکز



سرپرست کارگروه ویراستاری:

محمد ابراهیمی آشتیانی

دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد



## شورای سردبیری:

خانم دکتر سبا شاه ولی زاده – سرپرست کارگروه دوم پژوهش

دانش آموخته‌ی دکتری حرفه‌ای دامپزشکی دانشگاه آزاد تبریز



الهام کندی – سرپرست بخش اخبار و تازه‌ها

دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد



محمد صدرا محمدی – ویراستار

دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه آزاد تهران مرکز



## هیئت تحریریه:

زهرا معتمدی

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد



نرگس حاجی حسینی

دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد



زهرا جبارپور

دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی جانوری دانشگاه مازندران



محمد حسین جعفری

دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی مولکولی دانشگاه علم و فرهنگ



خانم دکتر سبا شاه ولی زاده

دانش آموخته‌ی دکتری حرفه‌ای دامپزشکی دانشگاه آزاد تبریز



عسل سفیدگری

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد



ثنا بافی

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد



نگین صادق بیگی

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد



عسل جابری نیا

دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی مولکولی دانشگاه آزاد دزفول



# فهرست

---

۶ اخبار و تازه ها

۱۲ مقاله‌ی پژوهشی

راز بهبود بدن چگونه خودش را ترمیم می‌کند؟





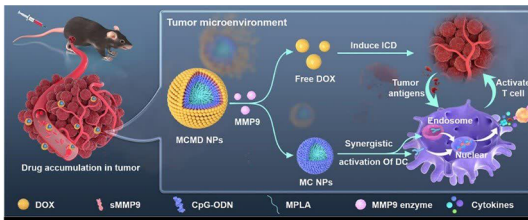
## توان بالقوه نانودرمان‌های ساختاری در درمان سرطان

نوشته شده توسط زهرا معتمدی

در پیشرفتی امیدبخش در درمان سرطان، دانشمندان دانشگاه نورث‌وسترن ساختار مولکولی یکی از داروهای شیمی‌درمانی رایج را بازطراحی کرده‌اند و آن را به‌طور چشمگیری محلول‌تر، مؤثرتر و کم‌سمیت‌تر ساخته‌اند. در این مطالعه‌ی جدید، تیم پژوهشی دارویی نورا از پایه طراحی کرد که بر اساس ساختاری موسوم به اسید نوکلئیک کروی (Spherical Nucleic Acid; SNA) ساخته شده است اسید نوکلئیک کروی (SNA)، نوعی نانوساختار مبتنی بر DNA یا RNA است که به شکل کره‌ای ساخته می‌شود و با توجه به شکل خاص خود، عملکرد و انحلال‌پذیری متفاوتی نسبت به رشته‌های متعارف این مولکول‌ها دارد. پژوهشگران موفق شدند داروی شیمی‌درمانی با انحلال‌پذیری پایین را درون این ساختارها قرار دهند؛ به این شکل، رشته‌های DNA دارو را پوشش داده و آن را وارد سلول هدف می‌کنند. این طراحی موجب شد دارو به‌طور مؤثرتری وارد سلول‌های هدف گردد و سلول‌های سالم مدل حیوانی نسبت به داروی معمول آسیبی ندیده باقی بمانند. (تأکید می‌شود که این اثرات فعلاً فقط در مدل‌های حیوانی مشاهده شده و نمی‌توان درباره انسان به قطعیت نظر داد). پس از توسعه‌ی این درمان نوین، پژوهشگران آن را در مدل حیوانی کوچک لوسمی میلوئیدی حاد (AML) نوعی سرطان خون تهاجمی با درمان دشوار، مورد آزمایش قرار دادند. در مقایسه با داروی مرسوم، داروی مبتنی بر SNA تا 12.5 برابر بهتر وارد سلول‌های میلوئیدی شد، تا 20,000 برابر مؤثرتر آن‌ها را از بین برد و پیشرفت بیماری را تا 59 برابر کاهش داد؛ همه اینها بدون عوارض جانبی قابل توجه در موش‌های آزمایش‌شده (اعداد دقیق مربوط به مدل حیوانی بوده و نتایج بالینی هنوز گزارش نشده است). این پژوهش نمونه‌ای دیگر

توان بالقوه‌ی نانودرمان‌های ساختاری است. دانشمندان با کنترل دقیق روی ساختار و ترکیب این نانوداروها، تلاش می‌کنند نحوه تعامل آن‌ها با بافت‌های بدن را بهینه‌سازی کنند. هرچند هفت درمان مبتنی بر SNA در مراحل آزمایش بالینی اولیه هستند، بخش عمده‌ای از این فناوری هنوز در مرحله آزمایشگاهی و پیش‌بالینی است و ورود معتبر آن‌ها به درمان بالینی وابسته به نتایج آینده خواهد بود. چاد آ. میرکین، رهبر پژوهش، می‌گوید: «در مدل حیوانی موفق شدیم رشد تومورها را متوقف کنیم. اگر این یافته‌ها روزی به بیماران انسانی قابل‌تعمیم باشد، تغییر بزرگی در درمان سرطان و کاهش عوارض جانبی داروهای شیمی‌درمانی خواهد بود در این مطالعه، هدف ساخت نوعی نانودارو مبتنی بر داروی شیمی‌درمانی مرسوم 5-فلوئورواوراسیل (Fu-5) بود که نه‌تنها به‌طور مؤثری وارد سلول‌های هدف نمی‌شود، بلکه به بافت سالم نیز آسیب می‌رساند و سبب بروز عوارضی از قبیل تهوع، خستگی و در موارد نادر، حتی نارسایی قلبی می‌گردد. اصولاً مشکل این دارو کم‌انحلال‌پذیری آن در مایعات بدن است؛ در نتیجه زودتر از اینکه بتواند به سلول‌های توموری برسد، در بدن تجزیه و دفع می‌شود. طراحی SNA با پوشش مولکولی DNA به دارو امکان حل شدن بهتر، مسیر انتقال انتخابی‌تر و جذب طبیعی‌تر توسط سلول‌های میلوئیدی را می‌دهد. برای توسعه یک سامانه رسانش دارویی مؤثرتر، میرکین و تیم پژوهشی او به اسیدهای نوکلئیک کروی (SNA) روی آوردند. این نانوساختارهای کروی ابتدا توسط خود میرکین در دانشگاه نورث‌وسترن طراحی و توسعه یافته‌اند. هسته مرکزی هر SNA از یک نانوذره کوچک تشکیل شده که پوسته‌ای متراکم از رشته‌های DNA یا RNA به‌طور شعاعی آن را فرا گرفته است. این پوسته ویژگی‌های سطحی ویژه‌ای به SNA می‌بخشد که موجب می‌شود سلول‌ها بتوانند آن

انتخابی سلول‌های میلوئیدی را هدف قرار می‌دهد و دوز مؤثر دارو را دقیقاً به همان‌جایی می‌رساند که باید.» در گام بعدی، تیم پژوهشی میرکین قصد دارند این راهبرد درمانی جدید را در گروه بزرگ‌تری از مدل‌های حیوانی کوچک و سپس در مدل‌های بزرگ‌تر بررسی کنند تا در صورت اثبات ایمنی و اثربخشی، پس از تأمین بودجه وارد فاز کارآزمایی‌های بالینی انسانی شود. این مسیر نشان می‌دهد هرچند نتایج مدل حیوانی بسیار امیدبخش است، اما هنوز برای کاربرد انسانی باید مطالعات بیشتری در ابعاد ایمنی، کارایی و انتخاب پذیری درمان انجام گیرد.



نمای شماتیکی از عملکرد نانوساختار کروی دارویی (SNA) در ریزمحیط تومور. نانوذرات طراحی‌شده پس از تزریق، در بافت تومور تجمع می‌یابند و با آنزیم‌های خاص محیط تومور (مانند MMP9) واکنش می‌دهند. در نتیجه، داروی ضدسرطان (DOX) به صورت کنترل‌شده آزاد می‌شود، آنتی‌ژن‌های توموری را فعال می‌کند و پاسخ ایمنی سلولی را برمی‌انگیزد. این فرآیند موجب نابودی انتخابی سلول‌های سرطانی و کاهش سمیت سیستمیک می‌شود.

را به آسانی شناسایی و جذب کنند. در مطالعات پیشین، میرکین نشان داده بود که سلول‌ها، به خصوص سلول‌های میلوئیدی، گیرنده‌هایی به نام گیرنده‌های جاروبگر (scavenger receptors) بر سطح خود دارند و این گیرنده‌ها توانایی تشخیص و ورود طبیعی SNAها را دارند؛ زیرا این گیرنده‌ها در سلول‌های AML (لوسمی میلوئیدی حاد) به مقدار بیشتری بیان می‌شوند و موجب جذب انتخابی این نانوذرات می‌شوند. میرکین توضیح می‌دهد: «به جای آنکه SNAها برای ورود به سلول‌ها به زور متوسل شوند، این گیرنده‌ها آن‌ها را به طور طبیعی جذب می‌کنند.» در مطالعات پیشین، میرکین نشان داده بود که سلول‌ها، به خصوص سلول‌های میلوئیدی، گیرنده‌هایی به نام گیرنده‌های جاروبگر (scavenger receptors) بر سطح خود دارند و این گیرنده‌ها توانایی تشخیص و ورود طبیعی SNAها را دارند؛ زیرا این گیرنده‌ها در سلول‌های AML (لوسمی میلوئیدی حاد) به مقدار بیشتری بیان می‌شوند و موجب جذب انتخابی این نانوذرات می‌شوند. میرکین توضیح می‌دهد: «به جای آنکه SNAها برای ورود به سلول‌ها به زور متوسل شوند، این گیرنده‌ها آن‌ها را به طور طبیعی جذب می‌کنند.» پس از ورود به سلول، آنزیم‌ها پوسته DNA را تجزیه کرده و مولکول‌های دارو را آزاد کردند؛ مولکول‌هایی که سلول سرطانی را از درون نابود ساختند. در آزمایش‌های حیوانی روی موش‌ها، این درمان توانست سلول‌های لوسمی را تقریباً به‌طور کامل از خون و طحال حذف کند و به‌طور چشمگیری طول عمر حیوانات را افزایش دهد. از آن‌جا که SNAها به‌طور انتخابی سلول‌های AML را هدف قرار می‌دادند، بافت‌های سالم بدون آسیب باقی ماندند میرکین اضافه می‌کند:

منبع خبر:

University, N. (2025). "Research shows the potential of structural nanomedicine in cancer treatment." 2025, from <https://search.eitaa.com/?url=https://www.news-medical.net/news/20251029/Research-shows-the-potential-of->

«داروهای شیمی‌درمانی امروزی تقریباً هر چیزی را که سر راهشان باشد از بین می‌برند؛ هم سلول‌های سرطانی را می‌کشند و هم بسیاری از سلول‌های سالم را. اما نانودرمان ساختاری ما به‌طور



## ارتباط کاهش شنوایی در نوزادی با اختلال در سازماندهی مغز و مسیرهای زبانی

نوشته شده توسط نرگس حاجی حسینی

نوزادان متولد شده ناشنوا یا کم‌شنوا، تغییرات نامطلوبی در نحوه سازماندهی و تخصصی‌شدن مغزشان نشان می‌دهند، اما قرارگیری در معرض صدا و زبان ممکن است به آن‌ها کمک کند تا به شکلی عادی‌تر رشد کنند. این مطالعه که توسط دو عصب‌شناس انجام شد، نشان داد که نوزادان مبتلا به کم‌شنوایی حسی-عصبی (SNHL) فاقد الگوی معمول سازماندهی در سمت چپ مغزشان هستند؛ ناحیه‌ای که از زبان و مهارت‌های شناختی سطح بالا پشتیبانی می‌کند. یافته‌ها همچنین نشان می‌دهد که تحریک شنوایی زودهنگام از طریق سمعک یا کاشت حلزون، همراه با قرارگیری در معرض زبان (چه گفتاری و چه اشاره)، می‌تواند به حفظ رشد طبیعی مغز کمک کند. سال اول زندگی یک پنجره بحرانی برای سازمان‌دهی مغز است. اگر نوزادان در این دوره، ورودی شنوایی یا قرارگیری اولیه در معرض زبان را از دست بدهند، ممکن است نیمکره‌های چپ و راست مغز، تعادل معمول خود را توسعه ندهند. این مطالعه 112 نوزاد 3 تا 9 ماهه را مورد بررسی قرار داد که شامل 52 نوزاد با کم‌شنوایی مادرزادی و 60 نوزاد با شنوایی معمولی بود. محققان با استفاده از یک روش تصویربرداری غیرتهاجمی به نام (طیف‌نگاری کارکردی نزدیک به فرسرخ) چگونگی کارایی ارتباط مناطق مختلف مغز را ردیابی کردند. آن‌ها دریافتند که هر دو گروه، سازمان‌دهی قوی شبکه «جهان کوچک» را داشتند که نشانه‌ای از عملکرد کارآمد مغز است. اما برخلاف نوزادان با شنوایی معمولی، آن‌هایی که کم‌شنوایی حسی-عصبی (SNHL) داشتند، تخصص‌یابی قوی‌تر در نیمکره چپ را توسعه ندادند که به طور معمول با رشد زبانی و شناختی اولیه مرتبط است. این تفاوت در نوزادان مبتلا به کم‌شنوایی متوسط تا عمیق بیشتر مشهود بود، در حالی که نوزادان دارای کم

شنوایی خفیف، برخی الگوهای طبیعی فعالیت در نیمکره چپ را حفظ کردند. عدم تقارن مغزی -که تمایل برخی عملکردها به تمرکز در یک نیمکره است- از رشد زبان، استدلال و حافظه پشتیبانی می‌کند. در یک نوزاد با شنوایی طبیعی، نیمکره چپ در ماه‌های اول زندگی برای پردازش گفتار و ارتباط نمادین، غالب می‌شود. این تخصصی‌شدن می‌تواند در صورت عدم ورودی شنوایی یا زبانی، مختل شود. تحقیقات پیشین نشان می‌دهد نوزادان ناشنوایی که والدین ناشنوا دارند و با زبان اشاره رشد می‌کنند، همچنان سازماندهی طبیعی نیمکره چپ را توسعه می‌دهند که نشان می‌دهد دسترسی به زبان (و نه فقط صدا)، می‌تواند محرک رشد عصبی سالم باشد. قرارگیری زودهنگام - چه از طریق کاشت حلزون، سمعک یا زبان اشاره - ضروری است. مغز برای ساختن شبکه‌هایی که بعداً از ارتباط و یادگیری پشتیبانی خواهند کرد، به ورودی ساختاریافته نیاز دارد. مداخله باید در اسرع وقت و ترجیحاً در چند ماه اول زندگی - دوره حداکثر انعطاف‌پذیری مغز - آغاز شود. فراهم کردن یک محیط غنی زبانی می‌تواند به تقویت مسیرهای عصبی کمک کند که در غیر این صورت ممکن است تضعیف شده یا به‌طور غیرعادی دوباره سازمان‌دهی شوند. کم‌شنوایی به عنوان یک مسئله رشد مغز و نه فقط یک مسئله گوش محسوب می‌شود. در نتیجه دسترسی به موقع به صدا و زبان، کلید حفظ مسیر درست شبکه‌های ارتباطی مغز است.

منبع خبر:

<https://www.news-medical.net/news/20251111/Hearing-loss-in-in-fancy-linked-to-disrupted-brain-organization-and-language-pathways.aspx>



## باد که نه! ولی پرندگان زندگی را به جوان‌ترین جزیره ایسلند آوردند...

نوشته شده توسط زهرا جبارپور

جانوران-به‌ویژه پرندگان-محرک‌های کلیدی در پراکندگی و کلونی‌سازی گیاهان جزایر هستند. با تغییر مسیرهای مهاجرت پرندگان بر اثر گرمایش جهانی و دگرگونی زیست‌بوم‌ها، نقش این دسته در انتقال ژنتیکی و سازگاری گیاهان با مناطق تازه، حیاتی‌تر خواهد شد. گرمایش آب‌وهوا باعث تغییر مسیرهای مهاجرت پرندگان می‌شود؛ یعنی اکوسیستم‌های مناطق تازه می‌توانند گونه‌های گیاهی جدیدی دریافت کنند که با تغییرات اقلیمی تطبیق دارند. مطالعه بر این جزیره ارزش فوق‌العاده سورتسی به عنوان یک آزمایشگاه زنده تأکید می‌کند، جایی که دانشمندان می‌توانند مراحل اولیه توسعه و سازگاری اکوسیستم را مستقیماً مشاهده کنند. این جزیره همچنان بینشی درباره چگونگی استقرار، تکامل و واکنش زندگی به یک جهان در حال تغییر ارائه می‌دهد. جزیره سورتسی هنوز هم بینش‌هایی درباره چگونگی استقرار، تکامل و واکنش زیست‌بوم‌ها به جهان در حال تغییر ارائه می‌دهد. مدل‌های بوم‌شناسی آینده باید زیست‌بوم را حاصل زنجیره تعاملات زیستی بین گونه‌ها ببینند و صرفاً به ویژگی‌های فیزیکی بذر یا طبقه‌بندی گیاهان اکتفا نکنند. اصل مهمی که برای مدیریت اکوسیستم‌ها و پیش‌بینی پیامدهای تغییرات اقلیمی باید مورد توجه قرار گیرد، این است که جانوران مسیر راه یابی و بومی‌سازی گیاهان و تطبیق زیست‌بوم‌ها را تعیین می‌کنند.



منبع خبر:

<https://www.sciencedaily.com/releases/2025/11/251104094148.htm>

چرا این جزیره برای اکولوژیست‌ها مهم شد؟ وقتی جزیره آتشفشانی سورتسی در سال 1963 از اقیانوس اطلس شمالی سر برآورد، یک مدل طبیعی بی‌نظیر برای مطالعه بوم‌شناسی ایجاد شد. این جزیره به خاطر تولد ناگهانی و شرایط دست‌نخورده خود، فرصتی یکتا در اختیار اکولوژیست‌ها قرار داد تا روند نخستین استقرار و توسعه زیست‌بوم را از ابتدا زیر نظر بگیرند. در این مطالعه، جزیره سورتسی به عنوان آزمایشگاه طبیعی و دست‌نخورده اکولوژی معرفی شد که به دانشمندان امکان می‌دهد مراحل آغازین زیست را به صورت مستقیم بررسی کنند. فرصتی برای مشاهده چگونگی آغاز زندگی بر روی زمین دست‌نخورده. برای سال‌ها محققان فرض می‌کردند که گیاهان عمدتاً با ویژگی‌های ویژه (مانند میوه‌های جذاب برای پرندگان یا سازگاری دانه‌ها با باد جهت پراکندگی طولانی‌مدت) به جزایر دورافتاده می‌رسند؛ اما یافته‌های جدید نشان داد که پرندگان مهاجر با آورده‌های غیرمنتظره‌ی خود-حمل بذر گیاهانی که بر اساس نظریه‌های مرسوم نباید قادر به رسیدن به چنین جزیره‌ای باشند-پیشگامان واقعی کلونی‌سازی سورتسی بوده‌اند. در گذشته فرض می‌شد تنها دانه‌هایی با پراکندگی باد یا میوه‌های خاص به چنین جزایری راه می‌یابند؛ اینک نقش حاملان جانوری، خصوصاً پرندگان، روشن‌تر شده است. یک مثال بارز، مشاهده بذر گونه‌هایی بود که نه قابلیت بادپراکنی دارند و نه ویژگی جذب‌کننده خاصی برای پرندگان، اما توسط آنها منتقل شدند. این شواهد فرضیات سنتی درباره کلونی‌سازی گیاهان را زیر سؤال می‌برد و نشان می‌دهد برای فهم کامل گسترش زیست و واکنش آن به تغییرات محیطی، باید شبکه تعاملات گیاهان و جانوران را محور مدل‌ها قرار داد. زندگی در طبیعت منزوی حرکت



## پژوهشگران کلید مولکولی جدیدی را کشف کرده‌اند که می‌تواند از کاهش چربی قهوه‌ای در بدن با افزایش سن جلوگیری کند!

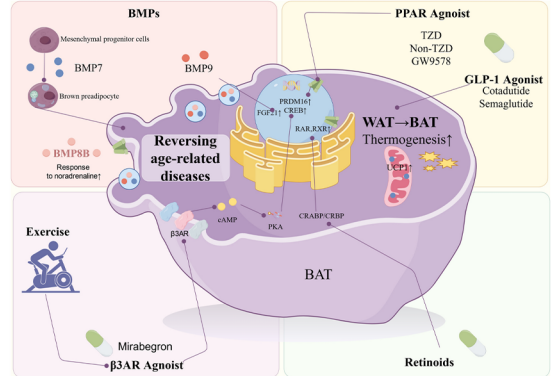
نوشته شده توسط محمدحسین جعفری

با افزایش سن، فعالیت بافت چربی قهوه‌ای کاهش می‌یابد، کالری کمتری سوزانده می‌شود و این روند می‌تواند به چاقی و برخی بیماری‌های مزمن قلبی-عروقی مرتبط با پیری منجر شود. مطالعه‌ای به رهبری دانشگاه بارسلونا، سازوکار مولکولی کلیدی را در کاهش فعالیت چربی قهوه‌ای طی فرایند پیری شناسایی کرده است. این پژوهش چشم‌اندازهای جدیدی برای طراحی راهبردهایی جهت تقویت فعالیت این بافت و پیشگیری از بیماری‌های متابولیک و قلبی-عروقی (که در حال افزایش یافتن بدلیل بالا رفتن میانگین سنی جمعیت هستند) فراهم می‌کند. این مقاله که در نشریه‌ی Science Advances منتشر شده، به سرپرستی پروفیسور خوان ویارویا (Joan Villarroya) از دانشکده زیست‌شناسی و مؤسسه زیست‌پزشکی دانشگاه بارسلونا (IBUB) انجام شده است. همچنین در این پروژه مرکز CIBEROBN (شبکه فیزیولوژی چاقی و تغذیه) و تیم‌هایی از کالج پزشکی آلبرت اینشتین نیویورک نیز همکاری داشتند. چربی قهوه‌ای: چگونه می‌توان از غیرفعال شدن آن در دوران پیری جلوگیری کرد؟ بافت چربی قهوه‌ای اندام اصلی تولید گرمای بدن از چربی (ترموزنز) است. این بافت نقش حفاظتی در برابر چاقی، دیابت نوع 2 و بیماری‌های قلبی-عروقی دارد و در پاسخ به عواملی مانند سرما یا محرک‌های غذایی فعال می‌شود؛ واکنش بدن به این عوامل به این صورت است که متابولیسم کالری‌های اضافی را افزایش می‌دهد. با این حال، مکانیسم‌های مولکولی که باعث کاهش فعالیت این بافت در طول پیری می‌شوند، هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند. مطالعه انجام‌شده روی مدل‌های حیوانی نشان داد که فعال‌سازی گرمایی چربی قهوه‌ای با افزایش فرایندی سلولی به نام

اتوفاژی میانجی‌شده توسط چپرون (Chaperone-Mediated Autophagy - CMA) همراه است؛ فرایندی که به تجزیه انتخابی برخی پروتئین‌ها کمک می‌کند. در طول پیری، اتوفاژی میانجی‌شده توسط چپرون کاهش می‌یابد و همین امر منجر به افت فعالیت بافت چربی قهوه‌ای می‌شود. پروفیسور ویارویا توضیح می‌دهد: «بنابراین به احتمال زیاد، اتوفاژی میانجی‌شده توسط چپرون می‌تواند نقش کلیدی در تنظیم فعالیت این بافت داشته باشد.» فعالیت بافت چربی قهوه‌ای به شدت تنظیم شده است تا از متابولیسم کنترل نشده‌ی ترکیبات شیمیایی مختلف جلوگیری شود. این کنترل توسط پروتئین‌هایی انجام می‌شود که به عنوان مهارکننده‌ی فعالیت گرمزایی عمل می‌کنند و زمانی که بدن نیازی به فعال‌سازی چربی قهوه‌ای ندارد، فعال می‌شوند. پروفیسور ویارویا اضافه می‌کند: «اتوفاژی میانجی‌شده توسط چپرون به صورت انتخابی پروتئین‌ها را حذف می‌کند. ما مشاهده کردیم که این فرایند، پروتئین‌های مهارکننده را تجزیه می‌کند و بدین‌ترتیب امکان فعال‌ماندن چربی قهوه‌ای فراهم می‌شود.» سال‌ها تلاش برای طراحی داروهایی که بتوانند فعالیت چربی قهوه‌ای را فعال کرده و از کاهش آن جلوگیری کنند، تاکنون با عوارض جانبی نامطلوب همراه بوده است. ویارویا می‌گوید: «اکنون داروهای تجربی مؤثری در حال ظهور هستند که می‌توانند اتوفاژی میانجی‌شده توسط چپرون را تعدیل کنند.» در این مطالعه، موش‌های پیر با این داروها تحت درمان قرار گرفتند و نتایج نشان داد بافت چربی بر خلاف بالا رفتن سن توانست فعالیت خود را حفظ کرده و عملکرد متابولیکی بهتری نشان دهد. در حال حاضر، برخی داروهای پیش‌بالینی برای فعال‌سازی این فرایند در دست توسعه هستند که اینک داروهای مذکور هنوز وارد فاز درمان بالینی و انسانی نشده‌اند و تاثیر حقیقی این‌ها در آینده



از نظر بالینی، استفاده از این ترکیبات می‌تواند به جلوگیری از غیرفعال شدن چربی قهوه‌ای در اثر افزایش سن یا در شرایطی که کاهش فعالیت این بافت عوارض پاتولوژیک دارد - مانند چاقی یا دیابت - کمک کند. به همین دلیل، تیم تحقیقاتی در حال بررسی این است که چگونه می‌توان از انوفازی میانجی‌شده توسط چپرون برای افزایش مصرف انرژی متابولیکی استفاده کرد تا از این طریق چاقی و اثرات منفی قلبی-متابولیکی آن کنترل شود. ویاروبیا در پایان افزود: « ما این مسیرهای پژوهشی را هم در مدل‌های تجربی و هم در مطالعات اولیه‌ی بالینی با همکاری چندین بیمارستان دنبال می‌کنیم.»



منبع خبر:

[https://www.news-medical.net/news/20251105/Re-searchers-uncov-](https://www.news-medical.net/news/20251105/Researchers-uncov-)



## راز بهبود: بدن چگونه خودش را ترمیم می‌کند؟

نوشته شده توسط کارگروه دوم پژوهش:

خانم دکتر سبا شاه ولی زاده، عسل سفیدگری، نگین صادق بیگی، ثنا لبافی و عسل جابری نیا

### مقدمه

فرآیند ترمیم زخم، یکی از اساسی‌ترین واکنش‌های فیزیولوژیک بدن به آسیب بافتی است که شامل بازسازی ساختار و عملکرد بافت آسیب دیده می‌شود. هرگونه اختلال در این فرآیند می‌تواند منجر به ترمیم ناقص، ایجاد اسکار نامطلوب یا حتی تبدیل به زخم مزمن گردد. به همین جهت، شناخت دقیق اجزای بیولوژیکی آن، انواع زخم‌ها، مراحل ترمیم، سلول‌ها و مولکول‌های دخیل و چالش‌های پیش‌رو، برای پژوهشگران و پزشکان از اهمیت بسیار برخوردار است.

### تعریف زخم، طبقه بندی انواع زخم‌ها و اهمیت ترمیم زخم

اصطلاح زخم (wound) به معنای هرگونه پارگی یا اختلال در پیوستگی ساختاری و عملکردی بافت زنده است، که می‌تواند شامل پوست، مخاط، عضله، تاندون، عروق، اندام‌های داخلی یا سایر بافت‌های نرم باشد. بر این اساس، حتی آسیب‌های عمیق که سطح پوششی ظاهراً سالم دارند (مثل هماتوم یا له شدگی عضلانی) نیز در گستره زخم قرار می‌گیرند (1).

برای فهم بهتر مکانیسم ترمیم، زخم‌ها از منظرهای متعددی طبقه بندی می‌شوند:  
الف) باز و بسته:

زخم باز: (open wound) وقتی سطح پوششی (پوست، مخاط) شکسته شده و بافت زیرین در معرض محیط یا میکروارگانیسم‌ها قرار می‌گیرد (2).

زخم بسته: (closed wound) سطح ظاهراً دست نخورده است اما بافت‌های زیرین دچار آسیب شده اند؛ برای مثال هماتوم عضلانی یا پارگی داخل فاشیا (2).

ب) حاد و مزمن:

زخم حاد: (acute wound) آسیب ناگهانی که روند ترمیم آن نسبتاً منظم و خلاف انتظار طی می‌شود (3).

زخم مزمن: (chronic wound) زخم‌هایی که فرایند ترمیم آن‌ها مطابق یک توالی منظم و به موقع پیش نمی‌رود. بر اساس تعریف، زخم مزمن - به زخم‌هایی اطلاق می‌شود که نتوانسته اند در مدت زمانی معمول وارد فازهای ترمیم شوند (3).

ج) بر اساس علت/میزان آلودگی:

در محیط بالینی، زخم‌ها ممکن است بر اساس منشا (تروماتیک، جراحی، ایسکمیک، التهابی) یا میزان آلودگی (تمیز، تمیز-آلوده، آلوده، عفونی) طبقه بندی شوند، که این امر در پیش‌بینی مسیر ترمیم و

انتخاب استراتژی درمانی نقش دارد(4).

زخم تمیز (clean):

زخم هایی که در شرایط استریل و بدون آلودگی میکروبی ایجاد می شوند و معمولا در عمل های جراحی بدون باز شدن مجرای گوارشی، ادراری یا تنفسی دیده می شوند و در این نوع زخم احتمال عفونت کم است. ترمیم این نوع زخم حدود 7 الی 10 روز زمان می برد تا بهبود یابد(5, 6).

زخم تمیز\_آلوده (clean-contaminated):

زخم هایی که یکی از مجاری بدن مثل دهان، روده، معده یا مجرای ادراری باز می شود و محیط زخم نسبتا تمیز است اما احتمال رشد باکتری ها وجود دارد. ترمیم این نوع زخم حدود 10 الی 14 روز زمان می برد تا بهبود یابد(5, 6).

زخم آلوده (contaminated):

هنگامی که میکروب ها به صورت مستقیم وارد زخم می شود یا استریل ناحیه از بین رفته باشد و معمولا در اثر آسیب های باز، تماس با ترشحات داخلی بدن یا بریدگی های تازه به وجود می آیند و در این نوع زخم خطر عفونت زیاد است. ترمیم این نوع زخم 14 الی 20 روز زمان می برد تا بهبود یابد(7).

زخم کثیف یا عفونی (infected):

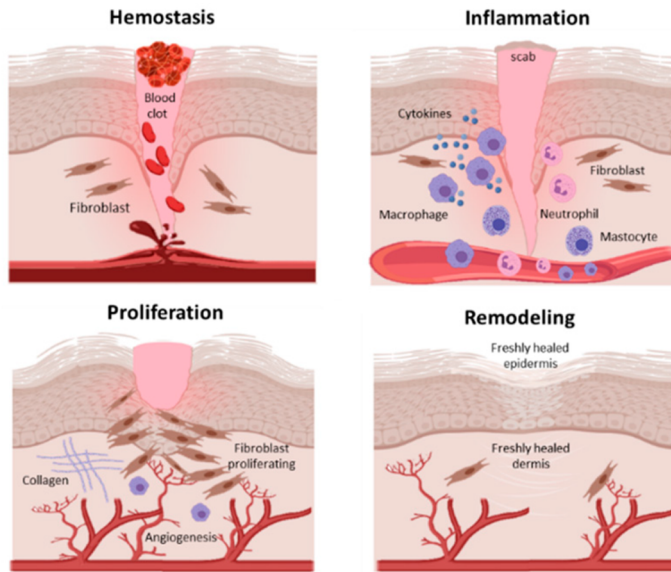
زخم هایی که از قبل حاوی باکتری، چرک یا بافت های مرده هستند و به دلیل زخم های مزمن درمان نشده، تاخیر در مراقبت یا وجود بافت مرده در محل زخم به وجود می آیند. این نوع زخم ها برای درمان نیاز به تمیز کردن، برداشتن بافت های مرده و درمان آنتی بیوتیکی قوی دارند. ترمیم این نوع زخم حدود 20 الی 30 روز زمان می برد تا بهبود یابد(8).

ترمیم مناسب زخم نه تنها به بازگرداندن ساختار بلکه عملکرد بافت آسیب دیده کمک می کند. دلایل عمده اهمیت ترمیم زخم عبارت اند از(8):

1. حفظ عملکرد بافتی: عضله، تاندون، عروق، مخاط و پوست در صورت ترمیم ناکافی ممکن است دچار اختلال عملکرد شوند.
2. پیشگیری از عفونت: زخم باز محل بالقوه ورود میکروارگانیسمها می باشد.
3. کاهش تشکیل اسکار یا فیبروز مزمن: ترمیم ناقص میتواند منجر به اسکار برجسته، چسبندگی یا محدودیت عملکردی شود.
4. بار اقتصادی و اجتماعی: زخم های دیر ترمیم یا مزمن هزینه بالایی برای مراقبت های پزشکی دارند.

### مراحل ترمیم زخم

روند بهبود زخم پیوسته است، اما برای درک بهتر و توصیف تغییرات فیزیولوژیک رخ داده در زخم، آن را به فاز های جداگانه تقسیم می کنند. ترمیم طبیعی در چهار مرحله انجام می شود که به سیر این چهار مرحله، آبشار ترمیم (the healing cascade)) می گویند. این 4 مرحله عبارت اند از: فاز هموستازی (hemostasis)، فاز التهاب (inflammatory phase)، مرحله تکثیر (proliferative phase) و مرحله بازسازی (remodeling /maturation)(9). (شکل 1)



شکل (۱)

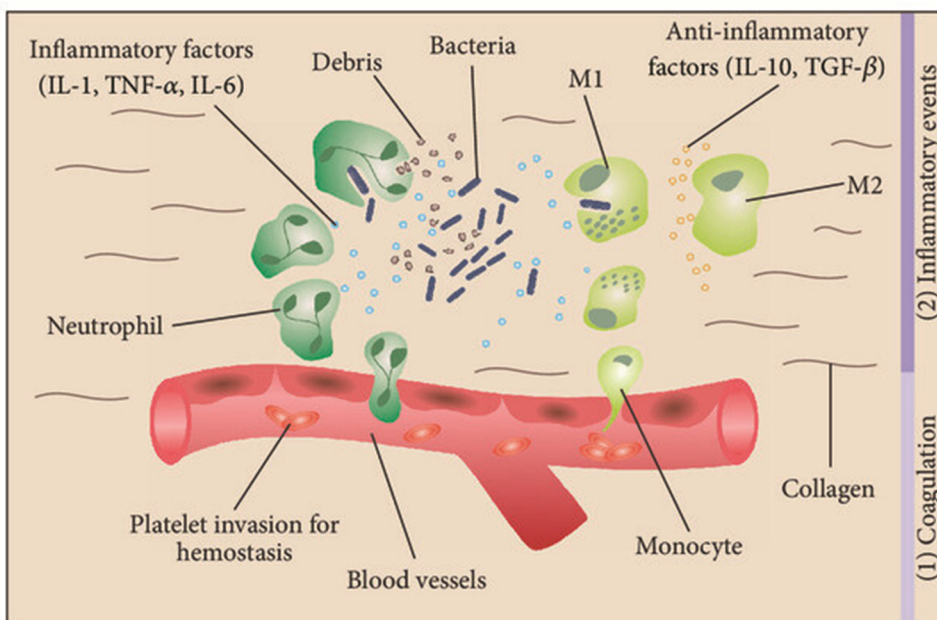
### ۱. فاز هموستاز

فاز هموستازی بلافاصله بعد از آسیب با ورود اجزای خون به محل آسیب آغاز می شود. هدف اصلی این مرحله جلوگیری از خون ریزی و حفظ پایداری سیستم عروقی است. در همان لحظات اولیه، عروق خونی دچار انقباض سریع می شوند؛ واکنشی که به صورت یک رفلکس عصبی رخ می دهد و جریان خون خروجی را به طور موقت کاهش می دهد. این انقباض تنها چند دقیقه مؤثر است و خیلی زود به دلیل کاهش اکسیژن و افزایش اسیدیته در بافت آسیب دیده، عروق دوباره شل می شوند. بنابراین، ادامه توقف خون ریزی به فعال شدن آبشار انعقادی وابسته است. با تماس خون با کلاژن و اجزای ماتریکس خارج سلولی در محل آسیب، پلاکت ها فعال شده و لخته خونی تشکیل می شود. این لخته شامل شبکه ای از فیبرین و پروتئین هایی مانند فیبرونکتین و ویترونکتین است که علاوه بر مهار خون ریزی، یک بستر موقتی برای مراحل بعدی ترمیم ایجاد می کنند. پلاکت های گرفتار در لخته دارای گرانول هایی هستند که مقدار زیادی فاکتور رشد و سیتوکین در خود ذخیره دارند. ترشح این مواد موجب جذب و فعال شدن نوتروفیل ها، ماکروفاژها، فیبروبلاست ها و سلول های اندوتلیال در ساعات و روزهای بعد می شود و عملاً آغاز فاز التهابی را تنظیم می کند. پلاکت ها همچنین مواد وازواکتیوی مانند سروتونین آزاد می کنند که باعث افزایش نفوذپذیری عروق می شود؛ پدیده ای که ورود مایعات به بافت و شکل گیری ادم اولیه را تسهیل می کند. علاوه بر این، محصولات حاصل از متابولیسم اسید آراشیدونیک (مانند ایکوزانوئیدها) نقش مهمی در شروع پاسخ التهابی دارند. مجموع این فرآیندها باعث می شود فاز هموستاز نه تنها خون ریزی را کنترل کند، بلکه شرایط لازم را برای فاز های بعدی ترمیم زخم فراهم سازد(10).



## ۲. فاز التهاب

فاز التهابی بلافاصله پس از تثبیت هموستاز آغاز می شود و هدف اصلی آن ایجاد یک سد دفاعی مؤثر علیه میکروارگانیسم ها و پاک سازی بافت آسیب دیده است. این فاز با ورود نوتروفیل ها طی 24 تا 48 ساعت نخست شروع می شود. نوتروفیل ها در پاسخ به سیگنال های کموتاکتیک مشتق از پلاکت ها، اجزای کمپلمان و باکتری ها به محل زخم جذب می شوند. آن ها با عبور از دیواره عروقی وارد بافت شده و از طریق فاگوسیتوز باکتری ها، ذرات خارجی و سلول های نکروتیک نقش مهمی در جلوگیری از عفونت ایفا می کنند. نوتروفیل ها پس از انجام وظیفه، از طریق آپوپتوز و دفع سطحی از زخم حذف می شوند تا از تقویت بیش از حد التهاب جلوگیری شود. در ادامه و حدود 48 تا 72 ساعت پس از آسیب، ماکروفاژها به عنوان سلول های مرکزی فاز التهابی وارد زخم می شوند. ماکروفاژها علاوه بر ادامه پاک سازی، نقش های تنظیمی کلیدی دارند و با آزادسازی فاکتورهای رشد مهم مانند PDGF، TGF- $\beta$  و FGF مسیر ورود زخم به فاز تکثیری را فراهم می کنند. آن ها مهاجرت فیبروبلاست ها، کراتینوسیت ها و سلول های اندوتلیال را تحریک کرده و آغاز بازسازی بافت را ممکن می سازند. در مراحل انتهایی این فاز، لنفوسیت ها نیز وارد محیط زخم شده و با تعدیل پاسخ ایمنی و تنظیم فعالیت آنزیم هایی مانند کلاژناز، نقش کمی در مراحل بعدی ترمیم دارند. به این ترتیب، فاز التهابی نه تنها دفاع اولیه را فراهم می کند، بلکه با ایجاد محیط زیستی مناسب، زمینه ساز شروع مرحله تکثیری می شود (شکل 2).



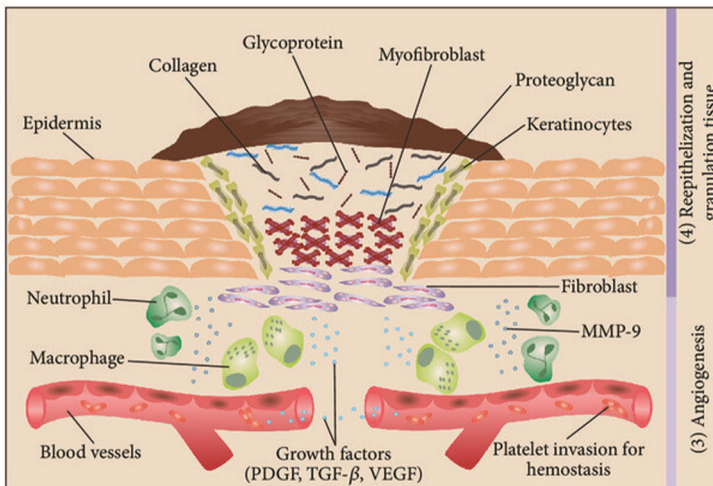
شکل (۲)



### ۳. مرحله تکثیر

مرحله تکثیر تقریباً از روز چهارم پس از ایجاد زخم آغاز می‌شود. با فروکش کردن التهاب، انواع مختلف سلول‌ها وارد فاز فعال سازی، تکثیر و مهاجرت می‌شوند تا بازسازی بافت آسیب دیده امکان پذیر گردد. این مرحله با فعالیت هماهنگ فیبروبلاست‌ها، کراتینوسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال مشخص می‌شود و نتیجه آن شکل‌گیری بافت گرانولاسیون (granulation tissue) است. فیبروبلاست‌ها در این مرحله نقش محوری دارند و با تولید ماتریکس خارج سلولی اولیه، داربستی موقتی برای ادامه ترمیم فراهم می‌کنند (12).

سلول‌های اندوتلیال از طریق فرآیند رگ زایی (angiogenesis)، یعنی تشکیل مویرگ‌های جدید از عروق موجود، خون‌رسانی و اکسیژن‌رسانی ضروری را برای بافت در حال ترمیم تأمین می‌کنند. هم‌زمان، کراتینوسیت‌ها از لبه‌های زخم مهاجرت کرده و با تقسیم سلولی، سطح زخم را بازپوشانی می‌کنند؛ فرایندی که اپیتلیال سازی (epithelialization) نام دارد. در ادامه این مرحله، بخشی از فیبروبلاست‌ها تحت تأثیر سیگنال‌های مکانیکی و بیوشیمیایی به میوفیبروبلاست‌ها تمایز می‌یابند؛ سلول‌هایی با توانایی انقباض که با کشیدن بافت اطراف، موجب کوچک شدن اندازه زخم می‌شوند (13). تشکیل بافت گرانولاسیون زمانی رخ می‌دهد که فیبروبلاست‌ها به ماتریکس موقت مهاجرت کرده و با تکثیر، اجزای اصلی ماتریکس خارج سلولی شامل کلاژن، پروتئوگلیکان‌ها و اسید هیالورونیک را تولید کنند. این بافت تازه تشکیل شده فضای زخم را پر کرده و بستر مناسبی برای چسبندگی، مهاجرت، رشد و تمایز سلولی فراهم می‌سازد. برای پیشرفت طبیعی ترمیم، تنظیم دقیق تولید کلاژن ضروری است؛ به طوری که بیشترین میزان رسوب کلاژن معمولاً تا حدود روز 21 پس از آسیب رخ می‌دهد (14). (شکل 3)

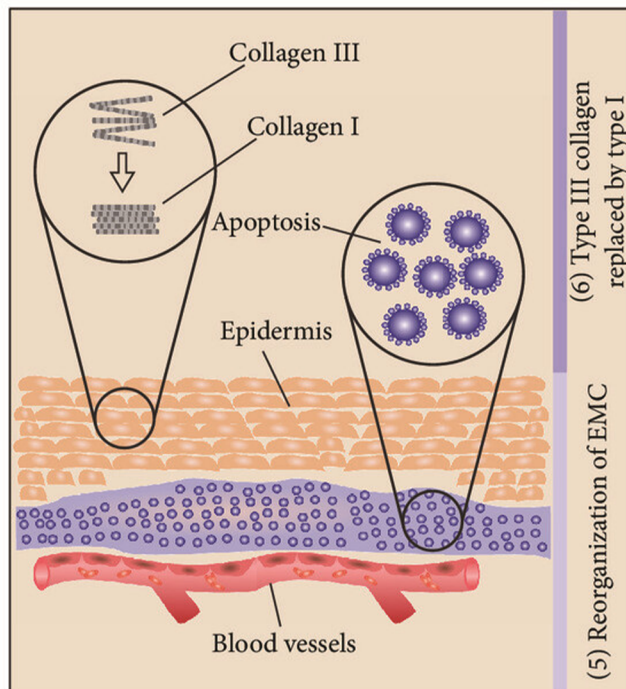


شکل (۳)



#### ۴. مرحله بازسازی

مرحله بازسازی آخرین مرحله ترمیم زخم است که تقریباً از 3 هفته پس از آسیب آغاز می شود و می تواند بین 1 تا 2 سال ادامه یابد. در این مرحله، بافت های جدید تشکیل شده در مرحله تکثیر بازسازی می شوند تا انسجام و استحکام بیشتری پیدا کنند. ویژگی های اصلی این مرحله شامل بازسازی کلاژن و انقباض زخم است. فیبروبلاست ها در این مرحله سلول های مرکزی فعال هستند و با تولید کلاژن جدید، ساختار ماتریکس خارج سلولی را سازمان دهی می کنند تا شبیه بافت طبیعی شود. نشانه بازسازی موفق، تبدیل کلاژن نوع III به نوع I است؛ کلاژن نوع I دارای آرایش منظم تر و استحکام کششی بسیار بالاتر است که باعث افزایش مقاومت مکانیکی بافت تازه می شود. در این مرحله، شبکه عروقی تازه ای که در مرحله تکثیر فراوان بود، کم کم از بین می رود و رنگ بافت از صورتی به سفید یا رنگ طبیعی پوست تغییر می کند. میوفیبروبلاست ها با انقباض خود باعث کاهش اندازه زخم می شوند و پس از پایان نقششان، به تدریج از بین می روند. تعادل میان سنتز و تجزیه کلاژن در این مرحله برای دستیابی به ترمیم طبیعی حیاتی است (15). (شکل 4)

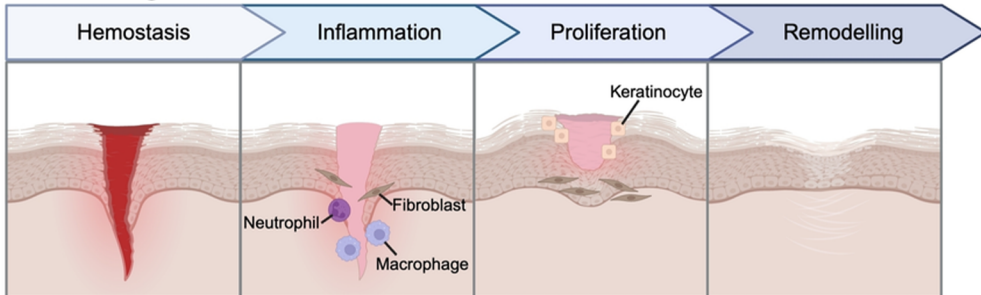


شکل (۴)

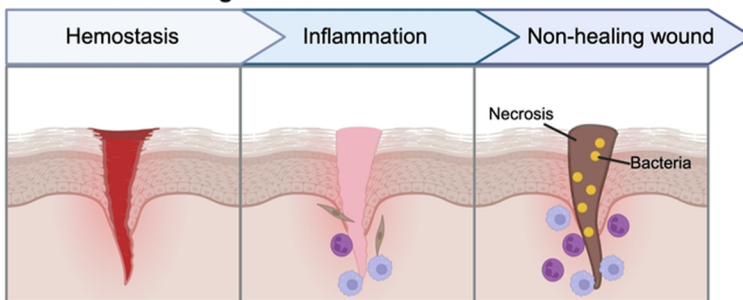
### تفاوت مراحل ترمیم در زخم های حاد و مزمن

در زخم های حاد، مراحل ترمیم (هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی) به صورت منظم، زمان بندی شده و با هماهنگی دقیق مولکولی پیش می روند؛ به گونه ای که هر مرحله پس از تکمیل مرحله قبل آغاز می شود و در نهایت زخم طی دوره ای قابل پیش بینی ترمیم می شود. در مقابل، زخم های مزمن دچار اختلال در این توالی طبیعی هستند و معمولا در فاز التهابی طولانی مدت باقی می مانند. این وضعیت عمدتا به دلیل بار میکروبی بالا، ایسکمی، هیپوکسی، دیابت، یا وجود بافت نکروتیک رخ می دهد. در چنین شرایطی، نوتروفیل ها و ماکروفاژها بیش از حد فعال مانده و باعث ترشح مداوم آنزیم های تخریب کننده مانند آنزیم های ماتریکس متالوپروتئینا (MMP)) می شود که ماتریکس خارج سلولی و فاکتورهای رشد را می شکنند و مانع ورود مؤثر به فاز تکثیر می شوند. در نتیجه، فیبروبلاست ها عملکرد مطلوبی ندارند، اپیتلیال سازی کند می شود و آنژیوژنز ناکارآمد باقی می ماند. بنابراین، تفاوت اصلی این است که زخم حاد با یک مسیر منظم و خود محدود کننده ترمیم می شود، در حالی که زخم مزمن در چرخه ای مختل شده از التهاب پایدار، تجزیه بیش از حد ماتریکس و ناتوانی در پیشرفت مراحل ترمیم گرفتار می گردد (16, 17) (شکل 5)

#### Acute healing wound



#### Chronic non-healing wound



شکل (۵)

## سلول ها و مولکول های کلیدی در ترمیم زخم

ترمیم زخم با تعامل پیچیده میان سلول ها، مولکول ها و ماتریکس خارج سلولی صورت می پذیرد. در این فرایند هماهنگ انواع مختلفی از سلول ها و مولکول ها نقش ایفا می کنند که شامل سلول های ایمنی (ماکروفاژ ها، نوتروفیل ها، لنفوسیت ها) و سلول های ساختاری (فیبروبلاست ها، کراتینوسیت ها، سلول های اندوتلیال) به همراه واسطه های مولکولی (فاکتور های رشد، سیتوکین ها و کموکاین ها و ROS ها) هستند (18, 19).

### 1. سلول های ایمنی

#### 1.1 نوتروفیل ها

از طریق بیگانه خواری و آزاد کردن پروتئاز ها، باکتری ها و بافت های نکروز شده را پاکسازی می کنند. آنها با کمک PDGF (فاکتور رشدی به وجود آمده از پلاکت) یا CTAP-III (پپتید فعال کننده کموکاین بافت پیوندی) که توسط پلاکت ها ترشح می شوند، به سمت ناحیه زخم می آیند. (18). آن ها با مکانیسم های متفاوت مانند فاگوسیتوز، آزادسازی پروتئین های ضد میکروبی (از دانه های درون سلولیشان)، آنزیم های پروتئولیتیک و همچنین تولید گونه های اکسیژن فعال (ROS) و تولید تله های (خارج سلولی NET) یک محیط به شدت اکسید ایجاد می کنند. پس از تجمع نوتروفیل ها سیتوکاین های پیش التهابی مانند IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  را آزاد می کنند که باعث تشدید التهاب می شود (19, 20).

#### 2.1 ماکروفاژ ها

ماکروفاژها حدود 48 تا 72 ساعت پس از آسیب به محل زخم می رسند و بسته به موقعیت به حالت های مختلف التهابی یا پیش التهابی M1 و ضد التهابی یا ترمیمی M2 تبدیل می شوند (18, 20). ماکروفاژ ها با فاگوسیتوز بقایای سلولی، پاتوژن ها و نوتروفیل های آپوپتوز شده، زخم را پاکسازی می کنند. هم چنین با ترشح سیتوکین های پیش التهابی مانند IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  و کموکاین هایی مانند RANTES را آزاد می کنند و با تقویت پاسخ التهابی سلول های بیشتری به ناحیه فراخوانده می شود. پس از فاز التهاب، فاز تکثیر با تغییر ماکروفاژ های M1 به M2 مشخص می شود (18).

ماکروفاژ های M2 سرکوب کننده سیستم ایمنی و مفید برای بازسازی هستند. آن ها طیف وسیعی از فاکتور های رشد و سیتوکین ها را ترشح می کنند که برای تشکیل بافت گرانولاسیون (Granulation tissue) (که حاوی سلول های اندوتلیال، فیبروبلاست ها، ماکروفاژ های M2 و ECM) و رگ زایی (An-giogenesis) ضروری است. ماکروفاژها با تولید VEGF, FGF و TNF تکثیر، تمایز و بقای سلول های اندوتلیال را القا می کنند و این گونه نقش اصلی در رگ زایی دارند. همچنین تولید کلاژن و فیبرونکتین توسط فیبروبلاست ها را تحریک می کنند سیتوکین ها (مانند TNF- $\alpha$ ) بسیار حساس هستند که افزایش آن ها می تواند منجر به آسیب به بافت سالم، مرگ سلول های اندوتلیال مسئول ترمیم زخم و رگ زایی و حتی موجب بیماری های خود ایمنی شود. ماکروفاژ ها در فاز بازسازی هم با آزادسازی MMP ها (Matrix Metalloproteinases) و فاگوسیتوز میوفیبروبلاست ها و سلول های اندوتلیال آپوپتوز شده، به بازسازی بستر عروقی و بازسازی بافت کمک می کنند. این معرفی نسبی ای از مهم ترین سلول

## سلول ها و مولکول های کلیدی در ترمیم زخم

ترمیم زخم با تعامل پیچیده میان سلول ها، مولکول ها و ماتریکس خارج سلولی صورت می پذیرد. در این فرایند هماهنگ انواع مختلفی از سلول ها و مولکول ها نقش ایفا می کنند که شامل سلول های ایمنی (ماکروفاژ ها، نوتروفیل ها، لنفوسیت ها) و سلول های ساختاری (فیبروبلاست ها، کراتینوسیت ها، سلول های اندوتلیال) به همراه واسطه های مولکولی (فاکتور های رشد، سیتوکین ها و کموکاین ها و ROS ها) هستند (18, 19).

### 1. سلول های ایمنی

#### 1.1 نوتروفیل ها

از طریق بیگانه خواری و آزاد کردن پروتئاز ها، باکتری ها و بافت های نکروز شده را پاکسازی می کنند. آنها با کمک PDGF (فاکتور رشدی به وجود آمده از پلاکت) یا CTAP-III (پپتید فعال کننده کموکاین بافت پیوندی) که توسط پلاکت ها ترشح می شوند، به سمت ناحیه زخم می آیند. (18). آن ها با مکانیسم های متفاوت مانند فاگوسیتوز، آزادسازی پروتئین های ضد میکروبی (از دانه های درون سلولیشان)، آنزیم های پروتئولیتیک و همچنین تولید گونه های اکسیژن فعال (ROS) و تولید تله های (خارج سلولی NET) یک محیط به شدت اکسید ایجاد می کنند. پس از تجمع نوتروفیل ها سیتوکاین های پیش التهابی مانند IL-8, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  را آزاد می کنند که باعث تشدید التهاب می شود (19, 20).

#### 2.1 ماکروفاژ ها

ماکروفاژها حدود 48 تا 72 ساعت پس از آسیب به محل زخم می رسند و بسته به موقعیت به حالت های مختلف التهابی یا پیش التهابی M1 و ضد التهابی یا ترمیمی M2 تبدیل می شوند (18, 20). ماکروفاژ ها با فاگوسیتوز بقایای سلولی، پاتوژن ها و نوتروفیل های آپوپتوز شده، زخم را پاکسازی می کنند. هم چنین با ترشح سیتوکین های پیش التهابی مانند IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  و کموکاین هایی مانند RANTES را آزاد می کنند و با تقویت پاسخ التهابی سلول های بیشتری به ناحیه فراخوانده می شود. پس از فاز التهاب، فاز تکثیر با تغییر ماکروفاژ های M1 به M2 مشخص می شود (18).

ماکروفاژ های M2 سرکوب کننده سیستم ایمنی و مفید برای بازسازی هستند. آن ها طیف وسیعی از فاکتور های رشد و سیتوکین ها را ترشح می کنند که برای تشکیل بافت گرانولاسیون (Granulation tissue) (که حاوی سلول های اندوتلیال، فیبروبلاست ها، ماکروفاژ های M2 و ECM) و رگ زایی (An-giogenesis) ضروری است. ماکروفاژها با تولید FGF, VEGF و TNF تکثیر، تمایز و بقای سلول های اندوتلیال را القا می کنند و این گونه نقش اصلی در رگ زایی دارند. همچنین تولید کلاژن و فیبرونکتین توسط فیبروبلاست ها را تحریک می کنند سیتوکین ها (مانند TNF- $\alpha$ ) بسیار حساس هستند که افزایش آن ها می تواند منجر به آسیب به بافت سالم، مرگ سلول های اندوتلیال مسئول ترمیم زخم و رگ زایی و حتی موجب بیماری های خود ایمنی شود. ماکروفاژ ها در فاز بازسازی هم با آزادسازی MMP ها (Matrix Metalloproteinases) و فاگوسیتوز میوفیبروبلاست ها و سلول های اندوتلیال آپوپتوز شده، به بازسازی بستر عروقی و بازسازی بافت کمک می کنند. این معرفی نسبی ای از مهم ترین سلول



های ایمنی و کاربرد آن‌ها در ترمیم زخم بود (19, 21).

## 2. سلول‌های ساختاری (غیرالتهابی)

سلول‌هایی مانند کراتینوسیت‌ها، فیبروبلاست‌ها و سلول‌های اندوتلیال علاوه بر نقش ساختاری در تنظیم پاسخ ایمنی و پیشبرد ترمیم زخم نیز نقش بسزایی دارند (20, 21).

### 1.2 کراتینوسیت‌ها

سلول‌های اصلی اپیدرم (از سلول‌های اپیتلیال) هستند و مستقیماً در اپیتلیالیزاسیون مجدد (Re-epithelialization) در فاز تکثیر نقش دارند (19). در فاز التهاب با ترشح سیتوکین‌ها و فاکتورهای رشد متعدد از فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها (مانند EGF) و IL-8 تکثیر و مهاجرت کراتینوسیت‌ها را تحریک می‌کنند. کراتینوسیت‌ها و سلول‌های آسیب دیده با تولید کموکاین CCL2 سبب فراخوانی مونوسیت‌های CCR2+ به محل زخم می‌شوند. این مونوسیت‌ها با شناسایی کموکاین مربوطه به ماکروفاژ بدل می‌شوند. کراتینوسیت‌ها در مرحله تکثیر برای حرکت به ناحیه زخم، با کمک آنزیم MMP1 راه خود را به سمت لبه‌های زخم باز می‌کنند (20, 21).

### 2.2 سلول‌های اندوتلیال

این سلول‌ها لایه‌ای بین جریان خون و بافت زیرین را تشکیل می‌دهد و نقش اساسی در هموستاز و رگ‌زایی دارند. رگ‌زایی مهم است زیرا تامین و انتقال اکسیژن و مواد مغذی به سلول‌های فعال تکثیر شونده مهم است. رگ‌زایی توسط کموکاین‌های دارای موتیف (ELR+ chemokines) تقویت می‌شود. سلول‌های پوشاننده رگ‌های خونی (ECs) تکثیر و حرکتشان به سمت مقصد توسط فاکتورهای رشد مانند PDGF, FGF, VEGF تعدیل می‌شود (19, 20).

### 3.2 فیبروبلاست‌ها و میوفیبروبلاست‌ها

فیبروبلاست‌ها و میوفیبروبلاست‌ها سلول‌های مزانشیمی کلیدی هستند که در مراحل مختلف ترمیم زخم به ویژه در تولید ماتریکس خارج سلولی و بازسازی بافت، نقش حیاتی دارند. تحریک تکثیر و مهاجرت فیبروبلاست‌ها با فاکتورهای رشد و سیتوکین‌های مختلفی تحریک می‌شود. آن‌ها ماتریکس خارج سلولی (ECM) (یک شبکه سه بعدی از پروتئین‌ها و مولکول‌ها است.) از نوع VEGF را سنتز می‌کنند که عمدتاً شامل کلاژن است (19, 21) میوفیبروبلاست‌ها توسط سیتوکاین TGF- $\beta$ 1 به میوفیبروبلاست تمایز می‌یابند. میوفیبروبلاست با فنوتیپ انقباضی انقباض زخم و بازسازی را تنظیم می‌کنند. آن‌ها کلاژن نوع I و III را رسوب می‌دهند. پس از ترمیم فعالیت میوفیبروبلاست‌ها متوقف شده و بخش عمده آن با آپوپتوز حذف می‌شود. عدم تنظیم این فرایند یا بقای میوفیبروبلاست‌ها منجر به اسکار بیش از حد (Fibrosis) مانند کلئوئید (Keloid) شود (19, 20, 21).

3. فرایند ترمیم زخم همانطور که دیدیم به طور اساسی توسط مولکول‌های سیگنالینگ مانند فاکتورهای رشد (GF)، سیتوکین (Cytokine) و کموکاین (Chemokine)‌ها کنترل می‌شود.



1.3 فاکتور های رشد نقش محوری در هدایت سلول ها و پیشرفت فرایند ترمیم دارند. در هموستاز پلاکت ها فاکتور رشد های مهمی مانند PDGF, TGF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , IGF-1, FGF, VEGF را آزاد و به رگ زایی هم کمک می کنند (19, 21).

VEGF و FGF ترشح شده توسط ماکروفاژ ها و فیبروبلاست ها و کراتینوسیت ها هم سلول های اندوتلیال را برای شروع رگ زایی فعال می کنند. TGF- $\beta$  در فاز تکثیر تمایز فیبروبلاست ها به میوفیبروبلاست ها را تنظیم می کند و پاسخ های التهابی را مهار می کند. در فاز بازسازی بیان ژن TGF- $\beta$  1 افزایش می یابد تا کلاژن بیشتری توسط فیبروبلاست ها تولید شود (21).

2.3 سیتوکین ها و کموکاین ها مولکول هایی پروتئینی هستند که سیگنالینگ پیچیده ای را برای انواع سلول ها فراهم می کنند. سیتوکین ها پیام های التهابی یا ایمنی می فرستند. سیتوکین های پیش التهابی (فاز التهاب) از جمله TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  و IL-6 برای جذب سلول های التهابی به محل زخم ضروری هستند. ماکروفاژ ها، نوتروفیل ها و کراتینوسیت ها تولیدکنندگان اصلی این سیتوکین ها در فاز التهاب هستند (19, 21).

سیتوکین ضد التهابی (فاز تکثیر) مانند TGF- $\beta$  و IL-10 توسط ماکروفاژ های M2 برای کاهش التهاب و ترویج ترمیم ترشح می شوند (20).

3.3 کموکاین ها که نوعی سیتوکین هستند، نقش مهمی در جذب نوتروفیل ها و لنفوسیت ها (سلول های ایمنی) در مراحل اولیه ترمیم زخم دارند. CXCL2 (CXCL8), IL-8 (CXCL1), IL-1, IL-2, CXCL1 در جذب نوتروفیل ها نقش دارند. IL-8 همچنین مهاجرت کراتینوسیت ها را تحریک می کند (20, 21). CCL2 توسط کراتینوسیت ها، ماکروفاژ ها و سلول های اندوتلیال تولید شده و مونوسیت ها و ماستوسیت ها (Mast cells) را جذب ناحیه زخم می کنند (19).

4.3 گونه های اکسیژن فعال (Reactive Oxygen Species -ROS) در فاز التهاب توسط NADPH اکسیداز نوتروفیل ها می توانند تولید شوند که برای کشتن باکتری ها و پاکسازی زخم حیاتی است. همچنین این گونه ها (مانند هیدروژن پراکسید) میتوانند باعث جذب نوتروفیل ها شوند. همچنین می تواند روی فعال شدن مسیر NF- $\kappa$ B اثر گذار باشد. NF- $\kappa$ B یک از اصلی ترین تنظیم کننده های ژن پیش التهابی است.

با اصلاح رونویسی ژنتیکی از طریق فعال سازی مسیره های سیگنالینگ مانند PKC و CaMK4 در ارتباطات سلولی، مهاجرت، چسبندگی، پاسخ های التهابی، رگ زایی و اپیتلیالیزاسیون مجدد نقش دارند (19).

### چالش های ترمیم زخم (عفونت های باکتریایی، زخم های دیر ترمیم و تشکیل اسکار)

ترمیم زخم یک فرآیند چند مرحله ای و هماهنگ است و در شرایط طبیعی، این مراحل طی چند روز تا چند هفته به اتمام می رسند. با این حال، در بیماران دیابتی، مبتلایان به بیماری های عروقی یا کسانی که تحت فشار طولانی بافتی هستند، این فرآیند مختل می شود و زخم ها به حالت مزمن در می آیند. این اختلال معمولاً ناشی از سه عامل کلیدی است: تشکیل بیوفیلم های میکروبی، هیپوکسی بافتی و ایجاد اسکارهای پاتولوژیک.



## تشکیل بیوفیلم میکروبی

Staphylococcus، جوامع میکروبی سازمان یافته ای هستند که باکتری هایی مانند *Klebsiella pneumoniae*، *aureus*، *Pseudomonas aeruginosa*، *Acinetobacter baumannii* کمتر از 48 ساعت پس از آسیب، ماتریکس پلی ساکاریدی خارج سلولی (EPS) تولید می کنند. این ساختار باعث مقاومت شدید باکتری ها در برابر آنتی بیوتیک ها، محدود کردن نفوذ نوتروفیل ها، ماکروفاژها و کاهش اکسیژن موضعی می شود. بیوفیلم ها از طریق *quorum sensing* فعالیت می کنند؛ یعنی با تولید مولکول های سیگنالینگ، رفتار جمعی خود را هماهنگ می سازند. پژوهش های اخیر نشان داده اند که این ساختار حتی قادر به تولید سیگنال های الکتریکی است که اطلاعات را بین باکتری های دور از هم منتقل می کند، و برخی از بیوفیلم ها در حالت *dormant* می توانند سال ها زنده بمانند و پس از تحریک دوباره فعال شوند. چنین ویژگی هایی باعث می شود که بیوفیلم یک عامل کلیدی در التهاب مزمن و جلوگیری از ورود زخم به مرحله تکثیر باشد (22).

## 2. هیپوکسی بافتی (Tissue Hypoxia)

اکسیژن برای تولید ATP در میتوکندری و فعال سازی مسیرهای رگ زایی مانند VEGF حیاتی است. در زخم های مزمن، جریان خون موضعی کاهش می یابد و اکسیژن بافتی به کمتر از 30 mmHg می رسد. این وضعیت باعث تغییر متابولیسم سلولی به سمت گلیکولیز بی هوازی و تولید لاکتات، اسیدوز موضعی و آسیب سلولی می شود. هیپوکسی مزمن علاوه بر توقف رگ زایی، باعث فعال سازی مسیر HIF-1 $\alpha$  می شود، اما این فعال سازی در شرایط مزمن، اثرات ترمیمی ندارد و فقط محیط زخم را اسیدی و التهاب را مزمن می کند. همچنین در بیماران دیابتی، نوروپاتی محیطی باعث کاهش حس درد شده و پیشرفت زخم بدون علامت می ماند، که خطر عفونت و تخریب بافت را افزایش می دهد (23).

## تشکیل اسکار پانولوژیک

اسکار طبیعی نتیجه ترمیم بافت است، اما در برخی موارد پاسخ بیش از حد یا نا به هنجار رخ می دهد که منجر به اسکار هیپرتروفیک یا کلوئید می شود. در این شرایط، فعال سازی بیش از حد مسیر TGF  $\beta$  1 و 2، تولید کلاژن نوع I و III را افزایش می دهد و فیبروبلاست ها بیش از حد فعال باقی می مانند. علاوه بر این، عدم تعادل بین آنزیم های تخریب کننده ماتریکس (MMPS) و مهارکننده های آن ها (TIMPs) منجر به تخریب بیش از حد ماتریکس خارج سلولی و ناپایداری ساختار حمایتی بافت می شود. این فرآیند می تواند منجر به رشد غیرقابل کنترل اسکار و بازگشت مجدد آن پس از جراحی شود (24).

## نتیجه گیری

ترمیم زخم یک فرایند پویا، پیچیده و چند مرحله ای است که با هماهنگی دقیق میان سلول های ایمنی، سلول های بافتی، فاکتورهای رشد، سیتوکاین ها و مولکول های ماتریکس خارج سلولی صورت می گیرد. این روند از هموستاز آغاز شده و با التهاب، تکثیر و در نهایت بازسازی به پیش می رود تا ساختار و عملکرد بافت آسیب دیده بازیابی شود. موفقیت این فرایند کاملاً وابسته به تعادل میان مکانیسم های



التهابی و ترمیمی، تنظیم تولید و تخریب کلاژن و ایجاد ساختار ECM بالغ و پایدار است. اختلال در هر یک از این اجزا، چه در سطح سلولی و چه مولکولی، می تواند زخم را از مسیر ترمیم طبیعی خارج کرده و باعث مزمن شدن آن یا ایجاد اسکارهای پاتولوژیک شود. در شرایط بیمارگونه همچون دیابت، بیماری های عروقی یا عفونت های مقاوم، حضور بیوفیلیم ها، هیپوکسی بافتی و تنظیم نشده بودن مسیرهای سیگنالینگ از مهم ترین عوامل شکست ترمیم محسوب می شوند. این وضعیت نه تنها مانع ورود زخم به فاز تکثیر می شود بلکه التهاب را مزمن کرده و ECM را در وضعیت ناپایدار نگه می دارد. از سوی دیگر، فعال ماندن بیش از حد مسیرهای فیبروزنیک مانند  $TGF-\beta$  منجر به فیبروز، کلوئید و اسکار هیپرتروفیک می شود. بنابراین، شناخت جامع زیست شناسی سلولی و مولکولی ترمیم زخم، نه تنها برای درک پاتوفیزیولوژی زخم های مزمن ضروری است، بلکه زمینه ساز توسعه مداخلات درمانی هدفمند (از مهارکننده های بیوفیلیم گرفته تا تعدیل کننده های سیگنالینگ و راهکارهای مبتنی بر مهندسی بافت) خواهد بود؛ مداخلاتی که می توانند در نهایت ترمیم مؤثر، عملکردی و بدون اسکار را امکان پذیر کنند.

منابع:

1. Almadani YH, Vorstenbosch J, Davison PG, Murphy AM. Wound Healing: A Comprehensive Review. *Semin Plast Surg.* 2021;35(3):141-4.
2. Chiang R-A, Chen S-L, Tsai Y-C, Bair M-J. Comparison of primary wound closure versus open wound management in perforated appendicitis. *Journal of the Formosan Medical Association.* 2006;105(10):791-5.
3. Raziyeva K, Kim Y, Zharkinbekov Z, Kassymbek K, Jimi S, Saparova A. Immunology of Acute and Chronic Wound Healing. *Biomolecules.* 2021;11(5).
4. Network NHS. Surgical site infection event (SSI). Centers for Disease Control Atlanta; 2023.
5. Orgoi S, Biziya B-O, Lamid-Ochir B. Schwartz's Principles of Surgery. *Central Asian Journal of Medical Sciences.* 2016;2(1):105-6.
6. Townsend CM. Sabiston Textbook of Surgery, First South Asia Edition-E-Book: Elsevier Health Sciences; 2016.
7. Abazari M, Ghaffari A, Rashidzadeh H, Badeleh SM, Maleki Y. A systematic review on classification, identification, and healing process of burn wound healing. *The international journal of lower extremity wounds.* 2022;21(1):18-30.
8. Fernandez-Guarino M, Naharro-Rodriguez J, Bacci S. Aberrances of the Wound Healing Process: A Review. *Cosmetics.* 2024;11(6):209.
9. Singh S, Young A, McNaught C-E. The physiology of wound healing. *Surgery (Oxford).* 2017;35(9):473-7.
10. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *Journal of international medical research.* 2009;37(5):1528-42.
11. Mahmoud NN, Hamad K, Al Shibitini A, Juma S, Sharifi S, Gould L, et al. Investigating inflammatory markers in wound healing: understanding implications and identifying artifacts. *ACS Pharmacology & Translational Science.* 2024;7(1):18-27.
12. Sinno H, Prakash S. Complements and the wound healing cascade: an updated review. *Plastic surgery international.* 2013;2013(1):146764.
13. Potekaev NN, Borzykh OB, Medvedev GV, Pushkin DV, Petrova MM, Petrov AV, et al. The role of extracellular matrix in skin wound healing. *Journal of Clinical Medicine.* 2021;10(24):5947.
14. Lux CN. Wound healing in animals: a review of physiology and clinical evaluation. *Veterinary dermatology.* 2022;33(1):91-e27.
15. Zhang W, Liu W, Long L, He S, Wang Z, Liu Y, et al. Responsive multifunctional hydrogels emulating the chronic wounds healing cascade for skin repair. *Journal of Controlled Release.* 2023;354:821-34.
16. Guo Sa, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *Journal of dental research.* 2010;89(3):219-29.
17. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the treatment of chronic wounds. *Advances in wound care.* 2015;4(9):560-82.
18. Wang Z, Qi F, Luo H, Xu G, Wang D. Inflammatory microenvironment of skin wounds. *Frontiers in immunology.* 2022;13:789274.
19. Mamun AA, Shao C, Geng P, Wang S, Xiao J. Recent advances in molecular mechanisms of skin wound healing and its treatments. *Frontiers in immunology.* 2024;15:1395479.
20. Sim SL, Kumari S, Kaur S, Khosrotehrani K. Macrophages in skin wounds: functions and therapeutic potential. *Biomolecules.* 2022;12(11):1659.
21. Fernández-Guarino M, Hernández-Bule ML, Bacci S. Cellular and molecular processes in wound healing. *Biomedicine.* 2023;11(9):2526.
22. Cavallo I, Sivori F, Mastrofrancesco A, Abril E, Pontone M, Di Domenico EG, et al. Bacterial biofilm in chronic wounds and possible therapeutic approaches. *Biology.* 2024;13(2):109.
23. Bonnici L, Suleiman S, Schembri-Wismayer P, Cassar A. Targeting signalling pathways in chronic wound healing. *International Journal of Molecular Sciences.* 2023;25(1):50.
24. Kazemini S, Nadeem-Tariq A, Hajian P, Anil B, Easterly J, Sraa K, et al. Hypertrophic and Keloid Scar Management: Advances in Diagnosis, Perioperative Care, and Anesthetic Modulation. *Cureus.* 2025;17(7).



