ZHIVAR

ژیوار / هفته نامهٔ انجمن علمی زیست شناسی دانشگاه شاهد / شماره ۲۷/ مقالات منتخب پاییز ۱۴۰۴

نقش snoRNA ها در سرطان

نقش میکروبیوم روده در سرطان

راز بهبود: بررسی روند ترمیم زخم

ژیوار

ژیوار، 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 زیست‌شناسی دانشگاه شاهد

مشاور علمی:

مهدی ادریسیان

دانش‌آموخته‌ی کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی میکروبی دانشگاه شاهد

مدیر فنی و صفحه آرا:

محمدصدرا محمدی

دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک دانشگاه آزاد تهران مرکز

سرپرست کارگروه ویراستاری:

محمد ابراهیمی آشتیانی

دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی مولکولی دانشگاه شاهد

هیئت داوران

محمد مهدی آقائی

دانشجوی کارشناسی ارشد میکروارگانیسم های بیماری زا دانشگاه آزاد علوم تحقیقات

مریم توکلی

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شیراز

خانم دکتر نگار سادات نادمی

کاندیدای دکتری ژنتیک مولکولی - دانشگاه Istanbul Kültür University

نسیم چریفی – نویسنده‌ی بین الملل از کشور الجزایر

دانشجوی دکتری ژنتیک مولکولی - دانشگاه Istanbul Kültür University

مریم اوصانلو

دانشجوی کارشناسی ارشد زیست‌شناسی تکوینی دانشگاه خوارزمی

مریم السادات موسوی مجاب

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

آناهیتا قاسمی پور

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه آزاد مشهد

زهرا محبوبی

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

خانم دکتر سبا شاه‌ولی زاده

دانش‌آموخته‌ی دکتری حرفه‌ای دامپزشکی دانشگاه آزاد تبریز

عسل سفیدگری

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

ثنا لبافی

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

نگین صادق بیگی

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

عسل جابری نیا

دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی مولکولی دانشگاه آزاد دزفول

متانت صفری

دانشجوی کارشناسی ارشد زیست‌شناسی تکوینی دانشگاه خوارزمی

دانیال یوسف بیگی

دانشجوی کارشناسی بیوتکنولوژی دانشگاه شاهد

فهرست

۷ کیس ریپورت
بروسلوز، بازیگر پنهان در صحنه‌ی ایمنی میزبان

۱۰ مقاله‌ی پژوهشی
نقش snoRNA در سرطان و اهداف درمانی آینده

۲۴ میان رشته‌ای
از ژن تا بازسازی استخوان

۲۸ مقاله‌ی پژوهشی
نقش میکروبیوم روده در پیشرفت و پاسخ درمانی سرطان

۳۷ کیس ریپورت
سردمدار بیماری های عفونی مرگبار در مناطق کم‌بهره

۴۱ میان رشته‌ای
سرنوشت گونه ها در این زمین داغ

۴۶ مقاله‌ی پژوهشی
راز بهبود: بدن چگونه خودش را ترمیم می‌کند؟

بروسلوز

بازیگر پنهان در صحنه ایمنی میزبان

نوشته شده توسط محمدمهدی آقایی و مریم توکلی

چکیده

بـروسلوز، یکی از بیماری‌های مشترک بین انسان و دام می باشد و ناشی از باکتری‌های جنس بروسلا است که باوجود اهمیت گسترده در سلامت عمومی، همچنان در بسیاری از مناطق جهان به‌ویژه کشورهای درحال‌توسعه نادیده گرفته می‌شود. بررسی مطالعات نشان داد که بروسلوز در جمعیت‌های دامی و انسانی به طور گسترده حضور دارد و در برخی کشورها به‌صورت بومی باقی‌مانده است. گروه‌های شغلی در تماس مستقیم با دام و فرآورده‌های دامی، از جمله دامداران، کارکنان کشتارگاه، دامپزشکان، کارکنان آزمایشگاه و شکارچیان، بیشترین خطر ابتلا را دارند. بروسلوز افزون بر نشانه‌های بالینی، موجب کاهش تولید و باروری دام، تحمیل خسارت‌های اقتصادی سنگین، افزایش هزینه‌های درمانی و افت کیفیت زندگی بیماران می‌شود. پایداری بیماری در بسیاری از کشورها ناشی از عدم آگاهی، باورهای نادرست اجتماعی و ضعف در نظام‌های پایش و واپایش است. در نتیجه، واپایش مؤثر بروسلوز نیازمند رویکرد میان‌رشته‌ای « سلامت واحد » است که شامل پایش مستمر در دام و انسان، ارتقای آموزش و آگاهی عمومی، بهبود ایمنی شغلی و تدوین سیاست‌های یکپارچه در حوزه‌های پزشکی و دامپزشکی است.

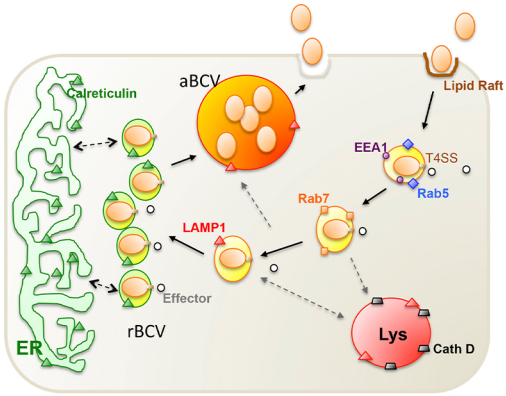
مقدمه

بروسلوز در بسیاری از نواحی جهان، به‌ویژه در جوامع با منابع محدود، بار قابل‌توجهی بر سلامت انسان و تولید دامی تحمیل می‌کند. انواع مختلف آن می‌توانند میزبان‌های متفاوتی را آلوده کنند و در برخی مناطق حتی بازگشت شیوع در کشورهای توسعه‌یافته نیز مشاهده شده است. مسیرهای اصلی انتقال شامل تماس مستقیم با ترشحات دامی و بافت‌ها یا ترشحات آن‌ها، مصرف فرآورده‌های لبنی خام و مواجهه شغلی با نمونه‌های زیستی یا واکسن‌های زنده مورداستفاده در دامپزشکی، استفاده‌نکردن از وسایل حفاظت فردی و بی‌توجهی به اصول ایمنی زیستی می باشند که بعنوان عوامل مهم انتقال بیماری به شمار می‌روند. ازاین‌رو ویژگی شغلی بیماری در اپیدمیولوژی آن برجسته است. از دیدگاه بالینی، بروسلوز غالباً با طیفی از علائم غیراختصاصی ظاهر می‌شود و می‌تواند به فرم‌های مزمن و پیچیده با درگیری چند سیستمی و عوارضی مانند درگیری استخوانی و اندوکاردیت منجر شود؛ درمان، طولانی‌مدت و گاه دشوار است و قطع یا ناقص بودن درمان می‌تواند به عود و کاهش توان کاری بینجامد. ضعف در نظام‌های پایش و گزارش‌دهی، باورهای فرهنگی و اجتماعی که مانع از پذیرش اقدامات کنترلی می‌شوند، فقدان واکسن مؤثر و ظهور مقاومت‌های دارویی، واپایش بیماری را پیچیده تر ساخته است. باتوجه‌به این چالش‌ها، تقویت پایش و تشخیص ارتقای آموزش و آگاهی گروه‌های پـرخطر، بهبود تدابیر ایمنی شغلی و اتخاذ رویکرد میان‌رشته‌ای برای هماهنگی بین بخش‌های انسانی، دامپزشکی و بهداشت عمومی ضروری به نظر می‌رسد.

شرح بالینی

مراحل بیماری‌زایی: مسیرهای اصلی انتقال شامل تماس مستقیم با حیوانات آلوده یا فرآورده‌های آن‌ها

(شیر خام، بافت، خون، جفت) و همچنین مواجهه با واکسن‌های زنده ضعیف‌شده (RB51، S19، REV-1) است. بروسلا به دلیل ساختار لیپوپلی‌ساکارید (LPS) سطحی و دارا بودن زنجیره‌های بلند اسید چرب در بخش لیپید A، پاسخ ایمنی ذاتی میزبان را به حداقل می‌رساند و به‌عنوان یک آگونیست ضعیف TLR4 عمل می‌کند. گونه‌های Rough که بخش O - پلی‌ساکارید LPS را ندارند، در مقایسه با گونه های Smooth سیتوتوکسیک هستند. علاوه بر این، پروتئین‌های تنظیم‌کننده ایمنی بروسلا، از جمله TcpB/BtpA و BtpB، مسیرهای TLR را مهار کرده و بلوغ سلول‌های دندریتیک و تولید سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF-α و IL-12 را کاهش می‌دهند. سیستم ترشح نوع IV (T4SS) و افکتورهایی مانند VceC، پاسخ‌های التهابی را در مراحل بعدی عفونت تحریک می‌کنند تا به گسترش باکتری کمک کنند. این تعادل بین مهار اولیه و تحریک بعدی سیستم ایمنی و شیوه‌های پنهان‌کاری در میزبان است. بروسلا از طریق رافت‌های غشای پلاسمایی وارد می‌شود و در BCVها تکثیر می‌یابد. BCV ها با اندوزوم‌های اولیه (EEA1، Rab5) و ثانویه (Rab7) همراه می‌شوند. T4SS باکتری مسیر BCV را تنظیم می‌کند؛ BCV های ویرولانت با لیزوزوم ترکیب نمی‌شوند و در rBCV مرتبط با ER تکثیر می‌شوند. در 48-72 ساعت بعد، پاتوژن در aBCV ظاهر شده و سپس آزاد می‌گردند.(شکل1)



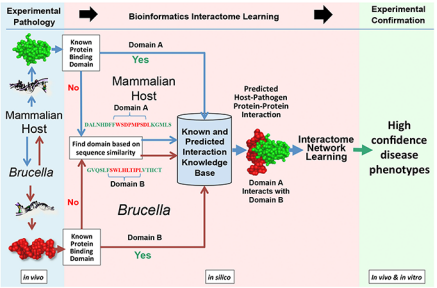
(شکل ۱) مسیر داخل‌سلولی بروسلا در ماکروفاژها

علائم: شروع بیماری تدریجی است و با تب متناوب یا مداوم، تعریق شبانه، خستگی، ضعف عمومی، درد عضلانی و مفصلی، و اختلالات گوارشی همراه است. در فرم‌های مزمن، اندام‌های مختلف مانند کبد، طحال، استخوان و مفاصل درگیر می‌شوند و ممکن است به اندوکاردیت، هپاتیت، آنسفالومیلیت و ناباروری منجر شوند. افزایش IL- 10 در مراحل بعدی عفونت ممکن است به مهار پاسخ محافظتی Th1 و فرار باکتری از سیستم ایمنی منجر شود.

تشخیص: تشخیص شامل روش‌های سرولوژیک (آگلوتیناسیون، ELISA) و مستقیم (کشت باکتری، PCR) است. روش‌های مستقیم امکان تعیین گونه و منبع عفونت را فراهم می‌کنند و برای پیگیری اپیدمیولوژیک و مدیریت گروه‌های پرخطر حیاتی هستند. داده‌های مولکولی و سیستم‌های اومیکس، نشانگرهای ایمنی و اهداف دارویی بالقوه را آشکار می کنند.

داده‌های اومیکس از میزبان و بروسلا طی عفونت جمع‌آوری و برای پیش‌بینی تعاملات پروتئین-پـروتئین ادغام و تحلیل می‌شوند. جفت‌های پیش‌بینی‌شده ابتدا in vitro و سپس in vivo

تأیید می‌شوند تا نقش آن‌ها در پاتوژنز مشخص شود.(شکل2)



(شکل ۱) تحلیل سیستم‌های زیستی میزبان و بروسلا

پیشگیری و درمان: پیشگیری شامل رعایت ایمنی شغلی، استفاده از تجهیزات حفاظت فردی، آموزش گروه‌های پرخطر و رعایت پروتکل‌های ایمنی در واکسیناسیون است. درمان شامل رژیم طولانی‌مدت ترکیبی آنتی‌بیوتیک‌ها (معمولاً داکسی‌سایکلین و ریفامپیسین) است، که به دلیل محل داخل‌سلولی باکتری، اثربخشی محدود و احتمال عود وجود دارد. تحقیقات اخیر روی افکتورهای T4SS، پروتئین‌های TcpB/BtpA و VceC، مسیرهای UPR و IRE1α، و مکانیزم‌های ایمنی‌شناسی، امکان توسعه داروهای ضدویرولانس و واکسن‌های زنده ضعیف‌شده امن‌تر (LAVs) را فراهم کرده‌اند. واکسن‌های حیوانی RB51، S19 و Rev.1 با تفاوت‌های ایمنی قابل توجه، پایه‌ای برای طراحی واکسن انسانی امن و مؤثر را فراهم ساخته است.

نتیجه گیری:

بروسلوز انسانی، با بروز سالانه حدود 500,000 مورد جدید، همچنان تهدیدی مهم برای سلامت عمومی است. بروسلا با سبک زندگی داخل‌سلولی و فرار از پاسخ‌های ذاتی و اکتسابی میزبان، امکان پایداری و انتشار سیستمیک را پیدا می‌کند. پیشرفت‌های اخیر در زیست‌شناسی سلولی و سیستم‌های اومیکس فرصت‌های جدیدی برای توسعه واکسن‌ها و درمان‌های هدفمند، تشخیص سریع و پیشگیری مؤثر فراهم کرده است. کلید موفقیت، شناسایی و طراحی واکسن‌های زنده ضعیف‌شده یا زیرواحدی است که محدودیت پاسخ ایمنی ذاتی را به حداقل رسانده و پاسخ ایمنی تطبیقی مؤثر را تحریک کنند، بدون آنکه خطر بازگشت به ویرولانس یا آسیب به میزبان را داشته باشند.

منابع:

1. Pereira CR, Cotrim de Almeida JV, Cardoso de Oliveira IR, Faria de Oliveira L, Pereira LJ, Zangeronimo MG, Lage AP, Dorneles EM. Occupational exposure to Brucella spp.: A systematic review and meta-analysis. PLoS neglected tropical diseases. 2020 May 11;14(5):e0008164.

2. Gong QL, Sun YH, Yang Y, Zhao B, Wang Q, Li JM, Ge GY, Chen ZY, Shi K, Leng X, Zong Y. Global comprehensive literature review and meta-analysis of Brucella spp. in swine based on publications from 2000 to 2020. Frontiers in Veterinary Science. 2021 May 7;8:630960.

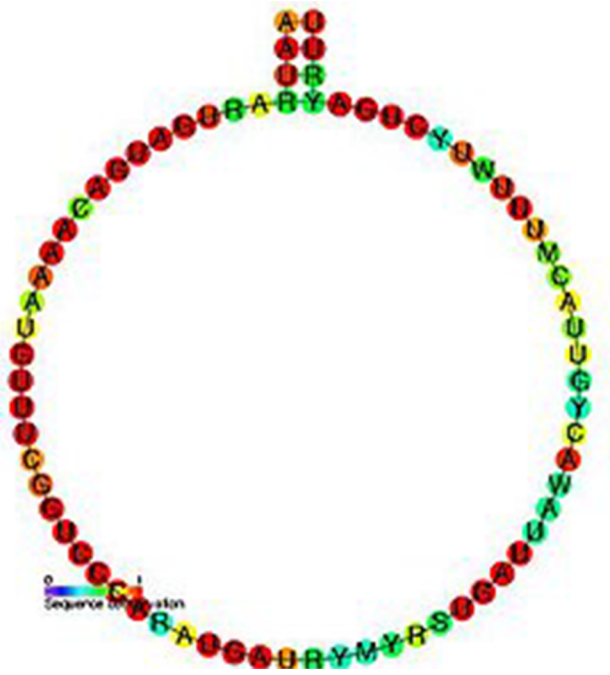
3. Franc KA, Krecek RC, Häsler BN, Arenas-Gamboa AM. Brucellosis remains a neglected disease in the developing world: a call for interdisciplinary action. BMC public health. 2018 Jan 11;18(1):125.

4. de Figueiredo P, Ficht TA, Rice-Ficht A, Rossetti CA, Adams LG. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella-Host Interactions. The American journal of pathology. 2015 Jun 1;185(6):1505-17.

نقش snoRNA در سرطان و اهداف درمانی آینده

نوشته شده توسط نگار السادات نادمی، آناهیتا قاسمی‌پور و مریم السادات موسوی

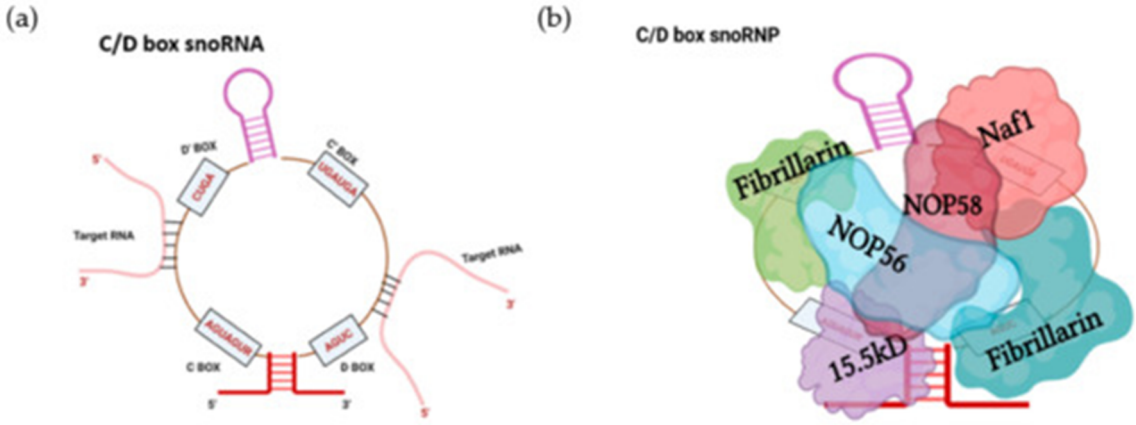
در سال‌های اخیر، نقش مولکول‌های RNA غیرکدکننده در سرطان به‌طور فزاینده‌ای مورد توجه قرار گرفته است. در میان این مولکول‌ها، RNAهای کوچک هسته‌ای (snoRNA) به همراه زیرگروهی از RNAهای بلند غیرکدکننده (lncRNA) مرتبط با آنها، موسوم به SNO-lncRNAها، اهمیت ویژه‌ای یافته اند. snoRNAها قبلاً صرفاً به عنوان راهنماهای شیمیایی در تعدیل سایر RNAها شناخته می‌شدند، اما امروزه مشخص شده است که آن‌ها فراتر از نقش کلاسیک خود عمل کرده و در فرآیندهایی نظیر تنظیم بیان ژن، سرکوب و یا تحریک تومور، متاستاز و مقاومت دارویی نقش دارند.



(شکل ۱) ساختارRNAهای کوچک هسته‌ای (snoRNA)

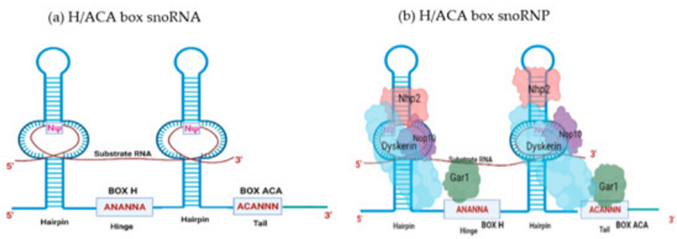
snoRNAها مولکول‌های RNA غیرکدکننده کوچکی به طول حدود 60 تا 300 نوکلئوتید هستند که عمدتاً در ساختار هستهک (هسته فرعی) سلول‌های یوکاریوتی حضور دارند. این RNAها به‌طور عمده از توالی‌های درون‌ژنی (اینترون‌ها) در ژن‌های کدکننده پروتئین یا غیرکدکننده رونویسی می‌شوند و پس از پردازش، به صورت مستقل عمل می‌کنند. snoRNAها به همراه پروتئین‌های اختصاصی خود، مجتمع‌های ریبونوکلئوپروتئینی کوچکی به نام snoRNP را تشکیل می‌دهند که به عنوان ماشین‌های مولکولی، عملکردهای زیستی مهمی را بر عهده دارند. نقش کلاسیک snoRNAها راهنمایی آنزیم‌ها برای اعمال تعدیلات پسازیرواحدی (پس از رونویسی) روی RNAهای دیگر است؛ برای مثال، آن‌ها آنزیم‌های مربوطه را به نقاط خاصی از RNAهای ریبوزومی (rRNA) یا RNAهای هسته‌ای کوچک (snRNA) هدایت می‌کنند تا تغییرات شیمیایی مانند متیلاسیون 2'-O و پسودویوریدیلاسیون را انجام دهند.

این تعدیلات جهت پایداری ساختار RNAها و عملکرد صحیح ریبوزوم‌ها حیاتی هستند و در نهایت بر فرایند ترجمه پروتئین‌ها اثر می‌گذارد. اهمیت زیستی snoRNAها به قدری است که صدها تا هزاران عضو از این خانواده در ژنوم انسان شناسایی شده است. بر اساس پایگاه داده snoDB بیش از 2000 snoRNA در انسان anot شده است. به طور خلاصه، snoRNAها از اجزای اساسی ماشین سلولی به شمار می‌روند که با تثبیت و پردازش RNAهای ریبوزومی، تضمین‌کننده فعالیت مناسب ریبوزوم‌ها و تولید پروتئین در سلول هستند. اختلال در عملکرد یا بیان این مولکول‌ها می‌تواند منجر به بی‌نظمی در ترجمه و بیماری‌های مختلف (از جمله برخی سندرم‌های ژنتیکی و سرطان‌ها) شود که اهمیت آن‌ها را در زیست‌شناسی سلولی و پزشکی نمایان می‌سازد. snoRNAها بر اساس توالی‌های موتیف محافظت‌شده و ساختار دوم خود، به چند دسته تقسیم می‌شوند:



(شکل ۲) ویژگی‌های ساختاری snoRNAهای نوع C/D و گروه پروتئین‌های مرتبط با آن

snoRNAهای نوع جعبه C/D: دارای دو توالی محافظت‌شده به نام جعبه C (با ترتیب عمومی RU-GAUGA) در انتهای 5' و جعبه D (ترتیب CUGA) در انتهای 3' خود هستند .این snoRNAها به پروتئین‌های هسته‌ای اصلی شامل فبریلارین (FBL/Nop1p)، Nop58، Nop56 و Snu13 متصل شده و snoRNP نوع C/D را می‌سازند.وظیفه اصلی آنها راهنمایی متیلاسیون 2'-O-ریبـوز در نوکلئوتیدهای مشخص rRNA و سایر RNAهای هدف است.این متیلاسیون با افزودن گروه متیل به اکسیژن ریبوز 2' باعث افزایش پایداری RNA و حفاظت آن در برابر تخریب نوکلئازی می‌شود.



(شکل ۳) ویژگی‌های ساختاری H/ACA snoRNA و گروه پروتئین‌های مرتبط با آن

snoRNAهای نوع جعبه H/ACA: معمولاً بلندتر (حدود 120 نوکلئوتید) بوده و ساختار ثانویه مشخصی به‌صورت دو ساقه-حلقه متصل به یک ناحیه مرکزی تک‌رشته‌ای (hinge) دارند. این دسته دارای دو موتیف حفاظتی به نام جعبه H (حاوی دنباله "ANANNA" شامل ACA) در ناحیه تک‌رشته‌ای و جعبه ACA در انتهای '3 snoRNA هستند .snoRNAهای H/ACA با پروتئین‌های کرزیال نظیر دیسکرین (Cbf5p)، Gar1، Nop10 و Nhp2 مجتمع شده و snoRNP نوع H/ACA را شکل می‌دهند. کارکرد اصلی آن‌ها راهنمایی آنزیم‌های پسودویوریدین سنتاز برای تبدیل اوریدین به پسودویوریدین در rRNAها و snRNAهای هدف است. این پسودویوریدیلاسیون نیز پایداری شیمیایی RNA و برهمکنش بهتر آن با پروتئین‌های ریبوزومی را تضمین می‌کند. RNAهای کوچک کژال (scaRNA): زیرمجموعه‌ای از snoRNAها هستند که به جای هستک، در اجسام کژال (Cajal bodies) سلول تجمع می‌یابند. ظیفه آن‌ها هدایت تعدیلات در snRNAهای U قطعه spliceosome (نظیر U1، U2، U4 و U5) است. برخی scaRNAها توالی‌های ترکیبی هر دو نوع C/D و H/ACA را در خود دارند و می توانند هر دو نوع تعدیل (متیلاسیون و پسودویوریدیلاسیون) را روی اهداف snRNA انجام دهند. علاوه بر این دسته‌بندی‌ها، تعدادی از snoRNAها که "یتیم" (Orphan snoRNAs) نامیده می‌شوند، هنوز هدف rRNA/snRNA مشخصی برای آن‌ها شناسایی نشده است. وجود snoRNAهای یتیم حاکی از آن است که عملکردهای این مولکول‌ها فراتر از مسیرهای کلاسیک بوده و ممکن است در تنظیم فرآیندهای دیگری نیز نقش داشته باشند برای مثال، snoRNA یتیم SNORD115/HBII-52 توانایی اتصال به mRNA گیرنده سروتونین 2C را داشته و با تغییر اسپلایسینگ آن، به عنوان تنظیم‌کننده پیرایش ژن عمل می‌کند.نین عملکردهای غیرمرسوم نشان می‌دهد که snoRNAها مولکول‌هایی چندکاره در سلول هستند که اهمیت آنها تنها به زیست‌شناسی پایه محدود نبوده و می‌تواند در بیماری ها نیز نمود پیدا کند.

بیوژنز و عملکرد snoRNAها

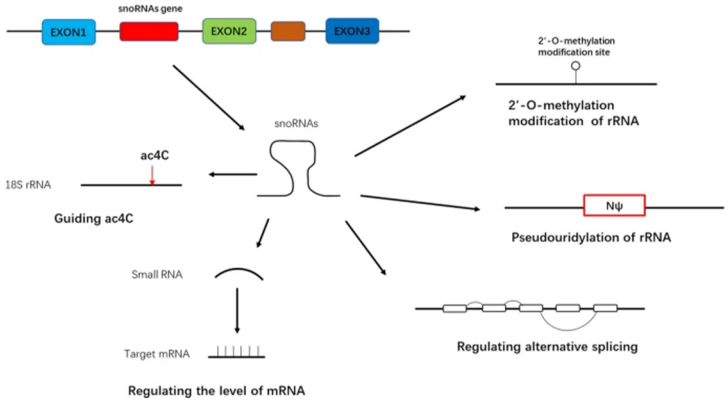
بیشتر snoRNAها از اینترون‌های ژن‌های میزبان منشأ می‌گیرند. طی رونویسی توسط RNA پلی‌مراز II، توالی snoRNA درون پیشmRNA ضبط می‌شود. سپس در جریان اسپلایسینگ، اینترون حاوی snoRNA جدا و به ساختار حلقه‌ای (lariat) تبدیل می‌شود؛ با بازشدن این حلقه و پردازش اگزونوکلئازی، snoRNA بالغ تشکیل می‌گردد. در ادامه، پروتئین‌های اختصاصی هر کلاس به snoRNA متصل می‌شوند تا snoRNP پایدار شکل بگیرد. این کمپلکس‌ها به هستهک هدایت می‌شوند و از طریق نواحی آنتی‌سنسِ مکمل، جایگاه‌های دقیق روی rRNA و در مواردی snRNA و tRNA را شناسایی می‌کنند تا واکنش‌های شیمیایی مربوط به متیلاسیون 2'-O در کلاس C/D) یا تبدیل اوریدین به پسودویوریدین (در کلاس H/ACA انجام شود. نتیجهٔ این تعدیلات، پایداری ساختاری rRNA، مونتاژ صحیح زیرواحدهای ریبوزوم و عملکرد بهینهٔ ترجمه است. برخی snoRNAها در پردازش rRNA اولیه و شکل‌گیری انتهای صحیح rRNAهای 5/8S، 18S و 28S نیز نقش دارند.

کارکرد snoRNAها صرفاً به rRNA محدود نمی‌ماند. یافته‌های جدید نشان می‌دهد که:

- برخی snoRNAها با اتصال به توالی‌های مکمل در پیشmRNA، بر پیرایش جایگزین اثر می‌گذارند و ترکیب واریانت‌های رونویسی را تغییر می‌دهند برای نمونه، خانواده Snord88 از طریق ناحیه M-box چنین نقشی دارد.
- در مواردی، snoRNAها می‌توانند پسودویوریدیلاسیون مستقیم روی mRNA را راهبری کنند که

نوعی تعدیل پسارونویسی محسوب می‌شود.

- نمونه‌هایی از تنظیم پلی‌آدنایلاسیون انتهای '3 mRNA توسط snoRNAها گزارش شده است مانند اثر SNORD50A بر فاکتور بر فاکتور Fip1.
- اتصال snoRNA به mRNA می‌تواند بر پایداری و کارایی ترجمه آن اثر بگذارد.
- بـرخی snoRNAهای یتیم با پروتئین‌های نوکلئولار و تنظیمی برهم‌کنش کرده و فرآیندهایی مانند تنیدگی ژنومی و چرخه سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند.



(شکل ۴) دو سازوکارِ رایجِ snoRNAها شامل متیلاسیونِ O-'2 و پسودویوریدیلاسیون در rRNAها است. همچنین گزارش شده که snoRNAها می‌توانند پیرایشِ جایگزین را تنظیم کنند، ایجادِ اصلاح N4-استیل‌سیتیدین (ac4C) را راهنمایی کنند، و مشابهِ miRNAها سطح mRNA را تنظیم نمایند

در کل بیوژنز snoRNAها از دل رونویسی اینترونی و پردازش هسته‌ای برمی‌خیزد و محصول آن مجتمع های راهنمای کوچکی است که با هدایت دقیق تعدیلات RNA و تعامل با RNAها و پروتئین‌های دیگر، نقشی محوری در هم‌ایستایی سلولی دارند. اختلال در تولید یا کارکرد آن‌ها می‌تواند پیامدهای گسترده ای بر فعالیت سلول بگذارد و در بیماری‌هایی مانند سرطان نمود پیدا کند.

بیان snoRNAها در سرطان‌های مختلف

شواهد فراوانی حاکی از آن است که بیان snoRNAها در انواع گوناگون سرطان‌ها دستخوش تغییرات نابجا می‌شود. بسیاری از snoRNAها در بافت‌های سرطانی یا افزایش بیان غیرطبیعی نشان می‌دهند و به عنوان عوامل محرک تومور oncogenic snoRNAs عمل می‌کنند، یا برعکس کاهش بیان دارند و نقش سرکوب‌گر تومور را ایفا می‌کنند. به بیان دیگر، snoRNAها می‌توانند همانند ژن‌های آنکوژن یا مهارگر تومور، بسته به نوع و زمینه سلولی، در پیشبرد یا مهار سرطان سهیم باشند. مطالعات گسترده ای در انواع سرطان‌ها به بررسی الگوی بیان snoRNAها پرداخته و ارتباط آن‌ها را با روند پیشرفت بیماری و پیامدهای بالینی بیماران نشان داده‌اند. در ادامه به چند نمونه برجسته در سرطان‌های مختلف اشاره می‌شود:

- بیماری دیسکراتوزیس کانژنیتا (dyskeratosis congenita) با افزایش خطر ابتلا به سرطان همراه است و ناشی از جهش در ژن‌های مرتبط با عملکرد snoRNA در نوکلئول و اجسام کاخال (Cajal body) می‌باشد؛ از جمله ژن DKC1 که فرایند پسودوری‌داسیون pseudouridation را میانجی‌گری می‌کند .

• سرطان ریه (NSCLC): یکی از اولین شواهد قوی دخالت snoRNAها در سرطان، کشف افزایش بیان چشمگیر snoRNA موسوم به SNORA42 در سرطان ریه سلول غیرکوچک بود . مطالعات Mei و همکاران نشان داد که SNORA42 در بافت‌های توموری ریه بیش‌ازحد بیان می‌شود و سرکوب آزمایشگاهی آن توسط siRNA به‌طور قابل‌توجهی رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی ریه را مهار کرده و مرگ برنامه‌ریزی‌شده (آپوپتوز) را در آن‌ها القا می‌کند. همچنین در مدل‌های موشی کاشت تومور، کاهش SNORA42 منجر به سرکوب تشکیل تومور شد. از سوی دیگر، سطح بالای SNORA42 در نمونه های بیماران سرطان ریه با بقای کمتر بیماران همراه بوده است. این یافته‌ها SNORA42 را به عنوان یک snoRNA آنکوژن در NSCLC معرفی می‌کند که می‌تواند عامل رشد بدخیمی باشد و در عین حال به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی نامطلوب عمل کند. جالب توجه است که افزایش SNORA42 در سلول های ریه ناشی از تقویت ژنی آن و مستقل از ژن میزبانش (KIAA0907) بوده، که نشانگر آن است این snoRNA هدف انتخابی فرگشتی در تومورها است.

• سرطان کولورکتال و کبد: نمونه دیگری از snoRNAهای آنکوژن، SNORD126 است که در سرطان‌های دستگاه گوارش نظیر روده بزرگ (CRC) و کبد (HCC) بیان بالایی دارد. SNORD126 با اتصال به پـروتئین hnRNPK باعث افزایش بیان گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاستی 2 (FGFR2) شده و در نتیجه مسیر پیام‌رسانی PI3K-AKT را فعال می‌کند. فعال شدن این مسیر، رشد و بقای سلول‌های سرطانی را تحریک کرده و به پیشرفت تومور کمک می‌کند. در مدل‌های آزمایشگاهی، کاهش بیان SNORD126 رشد سلول‌های سرطانی کبد را مهار کرده است که تأییدی بر نقش آن در تومورزایی است. به طور مشابه، در سرطان کولورکتال نیز SNORD126 با فعال‌سازی مسیر PI3K/AKT و تنظیم افزایشی پـروتئین‌هایی نظیر mTOR و GSK-3β، تکثیر و تهاجم سلول‌های توموری را افزایش می‌دهد. علاوه بر SNORD126، snoRNAهای دیگری مانند SNORA21 نیز در سرطان کولون و معده به‌صورت آنکوژن عمل می‌کنند (برای مثال SNORA21 با فعال کردن مسیرهای Hippo و Wnt موجب تکثیر و متاستاز دوردست در CRC و سرطان معده شده است.

• سرطان پستان: در سرطان پستان، شماری از snoRNAها رفتار سرکوبگر تومور دارند. یک نمونه مهم snoRNA U50 (SNORD50A/B) است که اغلب در بافت سرطان پستان و پروستات حذف ژنی یا کاهش بیان نشان می‌دهد. حذف SNORD50A/B منجر به اختلال در پیوند طبیعی این snoRNAها به پروتئین K-Ras می‌شود؛ در حالت عادی SNORD50A/B با اتصال مستقیم به K-Ras، از فعال شدن بیش‌ازحد مسیر Ras-ERK جلوگیری می‌کند. در غیاب این snoRNA، سیگنال‌دهی غیرقابل‌کنترل Ras-ERK1/2-MAPK روی می‌دهد که به رشد و تهاجم بیشتر سلول‌های سرطانی می‌انجامد. به همین دلیل حذف یا خاموشی SNORD50A/B با پیش‌آگهی بدتر در انواعی از سرطان‌ها همراه دانسته شده است. جالب آن‌که پایین بودن سطح SNORD50A/B موجب افزایش پایداری و تجمع پروتئین سرکوبگر تومور p53 نیز می‌شود که حکایت از نقش چندجانبه این snoRNA در شبکه تنظیمی سرطان پستان دارد. افزون بر این، snoRNA U50 با متیله‌کردن rRNA 28S در جایگاه‌های مشخص، ممکن است عملکرد سرکوبگر تومور داشته باشد و دیده شده که بیان آن در سرطان پستان اغلب پایین‌تر از بافت نرمال است.

• سایر سرطان‌ها: تقریباً در تمامی انواع سرطان‌های مطالعه‌شده (ریه، کولون، معده، پستان، کبد، تخمدان، خون و غیره) مواردی از snoRNAهای دیس‌ریگوله (تنظیم‌زدایی‌شده) گزارش شده است. برای

مثال، در سرطان تخمدان snoRNAهایی مثل SNORA72 و SNORD89 با فعال‌سازی مسیر Notch1/c-Myc به حفظ خصوصیات سلول‌های بنیادی سرطانی و تهاجم تومور کمک می‌کنند. در لوکمی حاد، بیان نابجای خوشه‌های SNORD112/113/114 در لوکمی پرومیلوسیتیک حاد مشاهده شده که جهش در یکی از اعضای آنها (SNORD114-1) موجب توقف چرخه سلولی و کاهش تکثیر سلول‌های بدخیم شده است. همچنین در ملانوما و گلیوما و دیگر بدخیمی‌ها، الگوهای اختصاصی از بیان snoRNAها شناسایی شده که هر یک می‌تواند به عنوان امضای مولکولی تشخیصی یا پیش‌آگهی بیماری عمل کند. نکته قابل توجه آن است که در بسیاری موارد، تغییرات بیان snoRNA با ویژگی‌های کلینیکوپاتولوژیک پیشرفته‌تر همراه است مثلاً سطوح نابجای برخی snoRNAها با مرحله پیشرفته تومور، متاستاز غدد لنفاوی یا مقاومت به درمان ارتباط دارد. بنابراین بررسی الگوی بیان snoRNAها می تواند بینشی ارزشمند در مورد وخامت بیماری و مسیرهای دخیل در پیشرفت سرطان به دست دهد.

به طور جمع‌بندی در این بخش، سندرم‌های بیانی snoRNAها در سرطان حاکی از آن است که این مولکول‌ها نقش‌های عملکردی واقعی در تومورزایی دارند نه صرفاً تغییرات جنبی. شماری از snoRNA ها با برهمکنش مستقیم با پروتئین‌های کلیدی (مانند رگولاتورهای چرخه سلولی یا مسیرهای پیام رسانی)، یا با تغییر پایداری RNAهای حیاتی (مثل mRNAهای درگیر در تکثیر یا مرگ سلول)، می‌توانند مسیر سرنوشت سلول‌های سرطانی را تغییر دهند. از این رو، snoRNAها نه تنها نشانگرهای بالقوه‌ای برای شناسایی سرطان هستند، بلکه اهداف مداخله‌گر جدیدی را نیز برای مهار پیشرفت تومورها عرضه می‌کنند که در ادامه به تفصیل به آن‌ها پرداخته خواهد شد.

snoRNAها به‌عنوان نشانگرهای زیستی در تشخیص اولیه سرطان

یکی از کاربردهای جذاب snoRNAها که در سال‌های اخیر مطرح شده، استفاده از آن‌ها به عنوان بیومارکرهای غیرتهاجمی برای تشخیص زودهنگام سرطان است. ویژگی‌های ذاتی snoRNAها، از جمله اندازه کوچک، ساختار دوم پایدار و حضور در مجتمع‌های RNP، آن‌ها را در برابر تخریب محافظت می‌کند؛ بنابراین مقادیر قابل‌توجهی از snoRNAها می‌توانند به‌طور دورانی در مایعات بدن (خون، پلاسما، ادرار و حتی بزاق) یافت شوند. این پایداری بالا در محیط برون‌سلولی بدان معناست که snoRNAها پس از ترشح از سلول‌های توموری (مستقیماً یا در درون اگزوزوم‌ها و پلاکت‌ها) می‌توانند در نمونه‌های بالینی بیماران (مانند خون) شناسایی شوند و وضعیت بیماری را بازتاب دهند. مطالعه پیشگامانه Liao و همکاران نشان داد که یک امضای سه‌گانه از snoRNAها در خون بیماران مبتلا به سرطان ریه قادر است افراد مبتلا را از افراد سالم و حتی مبتلایان به بیماری‌های ریوی خوش‌خیم متمایز سازد. این سه snoRNA دارای تغییرات بیان مشخص در سرم بیماران NSCLC بودند و ترکیب آن‌ها توانست بیماران سرطان ریه را با ویژگی حدود 81٪ در مقایسه با افراد سالم و 96٪ در مقایسه با بیماران COPD تشخیص دهد. چنین سطحی از اختصاصیت، نشان می‌دهد snoRNAهای دورانی می‌توانند در افتراق سرطان از شرایط التهابی خوش‌خیم مؤثر باشند. همچنین حساسیت این روش ترکیبی در شناسایی موارد سرطان قابل توجه گزارش شد (هرچند اعداد دقیق حساسیت در متن ذکر نشده، اما به‌طور کلی دقت تشخیصی بالایی به دست آمد). علاوه بر سرطان ریه، در سایر انواع سرطان نیز snoRNAهای کاندیدای نشانگر زیستی گزارش شده‌اند. به عنوان مثال، در سرطان کلیه نوع سلول روشن (ccRCC) دو snoRNA به نام های SNORD63 و SNORD96A در پلاسما و ادرار بیماران به‌صورت پایدار حضور داشته و کاهش بیان آن‌ها نسبت به افراد سالم قابل تشخیص است. این دو snoRNA کاندیدای بیومارکرهای غیرتهاجمی برای شناسایی زودرس کارسینوم کلیه معرفی شده‌اند. در سرطان ریه نیز یک الگوی ترکیبی شامل

SNORD55 (موجود در پلاکت‌های آموزشی‌شده توسط تومور) و SNORD83A (در پلاسما) شناسایی شده که قادر است حتی مراحل اولیه NSCLC را از افراد غیرمبتلا با حساسیت و ویژگی بالا تشخیص دهد. جالب اینکه SNORD55 پلاکتی به‌طور معنی‌داری در مراحل I/II آدنوکارسینوم و کارسینوم سنگفرشی ریه کاهش می‌یابد، در حالی که SNORD83A پلاسمایی در حضور تومور افزایش نشان می دهد؛ ترکیب این دو شاخص توانسته حضور تومور ریوی را در مراحل اولیه آشکار سازد. افزون بر تک نشانگرها، استفاده همزمان از چندین مولکول به بهبود دقت تشخیص کمک می‌کند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند ترکیب چند snoRNA یا ترکیب snoRNAها با سایر بیومارکرها می‌تواند قدرت تشخیصی را افزایش دهد. برای مثال، ترکیب سه snoRNA (SNORD66، SNORD78) با چند miRNA در نمونه خلط بیماران، قادر به تشخیص سرطان ریه با حساسیت و ویژگی بسیار بالا بوده است. همچنین ترکیب یک نشانگر پروتئینی متداول (CEA) با snoRNAهای دورانی (مانند SNORD83A در پلاسما و SNORD1C در سرم) به‌طور معنی‌داری ارزش پیش‌بینی‌کننده را برای تشخیص مراحل اولیه سرطان ریه و کولورکتال نسبت به هر یک به تنهایی افزایش داده است. این یافته‌ها بیانگر آن است که snoRNAها می‌توانند به‌عنوان اجزای یک پانل چندبیومارکری بسیار مفید واقع شوند و در کنار مارکرهای رایج، قدرت غربالگری سرطان را بهبود بخشند. نکته مهم در استفاده بالینی از snoRNAها آن است که بسیاری از مطالعات اولیه، ارزیابی‌های دقیقی از ویژگی‌ها و حساسیت آزمون (شامل نرخ‌های مثبت و منفی کاذب) ارائه نکرده‌اند. برای استقرار snoRNAها به عنوان بیومارکرهای مورد اطمینان، نیاز به تحقیقات جامع‌تر و کارآزمایی‌های بالینی گسترده‌تری است تا مقادیر آستانه و شاخص‌های کارایی تشخیصی آن‌ها تعیین شود. با این حال، مجموع شواهد کنونی قویاً نشان می‌دهد که snoRNAها به دلیل پایداری و بیان اختصاصی مرتبط با تومورها، پتانسیل بالایی به عنوان ابزار تشخیص زودهنگام سرطان دارند. بهره‌گیری از ایـن مولکول‌ها می‌تواند منجر به تشخیص سرطان در مراحل اولیه‌تر و در نتیجه بهبود سرانجام بیماران از طریق درمان به‌موقع شود.

حساسیت و ویژگی snoRNAها در مقایسه با دیگر بیومارکرها

بـرای ارزیابی کارآمدی snoRNAها به عنوان بیومارکر، مقایسه آن‌ها با نشانگرهای متداول (مانند پـروتئین‌های سرمی یا سایر RNAهای غیرکدکننده نظیر miRNAها) حائز اهمیت است. به طور کلی، snoRNAها به دلیل ثبات ساختاری و حضور در کمپلکس‌های RNP، نسبت به بسیاری از RNAهای دیگر مثل miRNAها کمتر دچار تخریب آنزیمی در گردش خون می‌شوند. این امر یک مزیت قابل توجه در نمونه‌های بالینی محسوب می‌شود زیرا منجر به افزایش پایداری سیگنال و کاهش نوسانات غلظت می‌گردد. همچنین بیان snoRNAها اغلب از الگوی اختصاصی بافتی/بیماری تبعیت می‌کند؛ به این معنا که برخی snoRNAهای خاص ممکن است تنها در حضور بافت توموری یا نوع مشخصی از سرطان تغییر یابند و در بیماری‌های غیرنئوپلاستیک تغییری نشان ندهند. این ویژگی می‌تواند به اختصاصیت بالاتر آزمون‌های تشخیصی مبتنی بر snoRNA منجر شود. در مقابل، بسیاری از بیومارکرهای پروتئینی کلاسیک مثل آلفافیتوپروتئین، CA-125، CEA و غیره گرچه در برخی سرطان‌ها افزایش می‌یابند، اما اغلب اختصاصیت کافی ندارند و در حالات خوش‌خیم نیز تغییر می‌کنند که منجر به مثبت کاذب می شود. snoRNAها در این زمینه ممکن است عملکرد بهتری نشان دهند؛ به‌عنوان نمونه، همان‌طور که اشاره شد، ترکیب SNORD55 و SNORD83A توانست سرطان ریه را حتی از بیماری‌های ریوی مزمن مانند COPD با ویژگی نزدیک 96٪ تفکیک کند، در حالی که مارکرهای معمول ریوی چنین دقتی را ندارند.

همچنین در سرطان کولورکتال، ترکیب SNORD1C پلاسما با آنتی‌ژن کارسینوجنین (CEA) توانست ارزش پیش‌بینی‌کننده مثبت آزمون را نسبت به CEA تنها به شکل معناداری بهبود دهد. به بیان دیگر، افزودن snoRNAها به پنل مارکرهای موجود، حساسیت کشف موارد سرطان در مراحل اولیه را افزایش داده بدون آنکه از ویژگی آزمون بکاهد. این نشان می‌دهد snoRNAها می‌توانند کمبودهای بیـومارکرهای فعلی را جبران کرده و نرخ تشخیص صحیح بیماران را ارتقا دهند.از جنبه حساسیت، snoRNAها به علت بیان پایدار در گردش خون و امکان تقویت سیگنال توسط تکنیک‌هایی نظیر RT-qPCR، قادر به کشف مقادیر اندک ناشی از تومورهای کوچک هستند. برای مثال در مطالعه تشخیص سرطان ریه، با استفاده از سه snoRNA منتخب، بیماران مرحله I نیز با دقت خوبی شناسایی شدند. در سوی مقابل، برخی مارکرهای پروتئینی تنها در مراحل پیشرفته به‌قدر کافی افزایش می‌یابند. بنابراین می‌توان گفت حد تشخیص پایین‌تر (Lower detection limit) برای snoRNAهای دورانی، یکی از عوامل بهبود حساسیت در غربالگری سرطان است. البته باید توجه داشت که قابلیت اتکای آزمون های مبتنی بر snoRNA نیازمند استانداردسازی و تنظیم دقیق آستانه‌های تشخیصی است. به دلیل تازه‌بودن این حوزه، مطالعات اندکی به‌طور مستقیم مقایسه کمی بین حساسیت/ویژگی snoRNAها و سایر بیومارکرها انجام داده‌اند. با این وجود، شواهد اولیه حاکی از آن است که snoRNAها می‌توانند به تنهایی یا در ترکیب با دیگر نشانگرها به سطح دقتی معادل یا بالاتر از روش‌های فعلی برسند. برای مثال، ترکیب سه snoRNA در خلط بیماران NSCLC حساسیتی بالاتر از تصویربرداری رادیولوژیک فراهم کرد، یا اضافه‌کردن snoRNAهای پلاسما به آزمون FIT در تشخیص سرطان کولون، درصد کشف موارد اولیه را بالا برد (نتایج این مورد فرضی بوده و نیازمند تائید در مطالعات است). بنابراین رویکرد آینده احتمالاً بهره‌گیری از چندبیومارکر شامل snoRNA خواهد بود تا ضمن دستیابی به حداکثر حساسیت در کشف موارد سرطان، ویژگی حفظ شود و از نتایج مثبت/منفی کاذب کاسته گردد. به طور خلاصه، snoRNAها با داشتن پروفایل بیان اختصاصی تومور و پایداری مناسب در گردش خون، در مقایسه با بسیاری از نشانگرهای رایج از پتانسیل تشخیصی بالایی برخوردارند. هر چند هنوز برای تبیین کامل ارزش پیش‌بینی‌کننده آن‌ها نیاز به داده‌های بیشتر است، اما روند پژوهش‌های کنونی امیدبخش بوده و نشان می‌دهد که در آینده‌ای نزدیک، snoRNAها می‌توانند به عنوان ابزاری موثر در کنار یا حتی جایگزین برخی مارکرهای سنتی در غربالگری و تشخیص سرطان به کار روند.

ارتباط lncRNAها با فرآیندهایی مانند آنکوژن‌ها، متاستاز و مقاومت دارویی

RNAهای بلند غیرکدکننده (lncRNA) گروه متنوعی از RNAهای بزرگ‌تر از 200 نوکلئوتید هستند که برخلاف mRNAها، ترجمه نشده و پروتئینی تولید نمی‌کنند. با این حال، lncRNAها به واسطه تعامل با RNA، DNA یا پروتئین‌ها، در تنظیم سطوح مختلف بیان ژن و مسیرهای سیگنال‌دهی سلولی نقش آفرینی می‌کنند . در زمینه سرطان، انبوهی از شواهد نشان داده که lncRNAها می‌توانند عملکردهای شبه-ژن سرطانی (آنکوژنیک) یا سرکوبگر تومور داشته باشند و از این رو بر تومورزایی، پیشرفت سرطان، متاستاز و حتی پاسخ به درمان‌های ضدسرطان اثر مستقیم بگذارن. بسیاری از lncRNAهای شناخته شده در سرطان، با تنظیم بیان آنکوژن‌ها یا مهار ژن‌های سرکوبگر تومور، مسیرهای زیستی حیاتی را مختل می‌کنند و زمینه را برای رشد و انتشار سلول‌های بدخیم فراهم می‌سازند. برای مثال، lncRNA معروف MALAT1 (مترادف «ترنسکریپت مرتبط با متاستاز سرطان ریه») ابتدا به دلیل نقش آن در متاستاز سرطان ریه کشف شد و سپس مشخص گردید در بسیاری از سرطان‌ها (از جمله پستان، کبد، رحم) با پیشرفت تومور و افزایش توان تهاجمی سلول‌ها مرتبط است.MALAT1 با تنظیم بیان مجموعه

مجموعه‌ای از ژن‌ها در مسیرهایی مثل STAT3 و همچنین از طریق تداخل با تنظیم‌کننده‌های اپی ژنتیک (مانند پلی‌کمب) می‌تواند گذار اپی‌تلیال-مزانشیمال (EMT) - فرآیندی کلیدی در آغاز متاستاز - را تسهیل کند. نمونه دیگر، lncRNA HOTAIR است که افزایش سطح آن در چندین کارسینوم (نظیر سرطان پستان، گاستریک، روده بزرگ و غیره) مشاهده شده و نشان داده شده که با بازآرایی شبکه‌های هیستونی و سرکوب ژن‌های مهارکننده متاستاز، مهاجرت و تهاجم سلول‌ها را تشدید می‌کند. حضور HOTAIR بالا در تومورها غالباً با پیش‌آگهی ضعیف و نرخ متاستاز بیشتر همراه است. در زمینه مقاومت دارویی، lncRNAها به چند طریق عمل می‌کنند: برخی با جذب (اسفنج‌کردن) microRNAهای تومورسرکوب‌گر، از مهار بیان ژن‌های مرتبط با بقا و مقاومت جلوگیری می‌کنند؛ برخی دیگر بیان پروتئین های پمپ‌کننده دارو (مثل خانواده ABC) یا آنزیم‌های تعمیر DNA را تنظیم می‌کنند که نتیجه آن کاهش اثر داروهای شیمی‌درمانی است. به عنوان نمونه، lncRNA UCA1 (Urothelial Cancer Associ-ated 1) که در چندین سرطان نظیر مثانه، گوارش و تخمدان بیش‌بیان می‌شود، یکی از عوامل مهم القای مقاومت به شیمی‌درمانی شناخته شده است. UCA1با عمل کردن به عنوان "اسفنج" برای تعدادی microRNA حساس‌کننده به دارو، آن‌ها را مهار می‌کند و در نتیجه ژن‌های هدف آن microRNAها بدون مانع بیان می‌شوند. این روند در چندین مسیر بقای سلولی انعکاس می‌یابد: تحقیقات نشان داده که خاموشی UCA1 در رده‌های سلولی سرطان مثانه، تکثیر و قابلیت تهاجمی سلول‌ها را کاهش داده و تولید ATP میتوکندری را مختل می‌کند؛ همچنین افزایش بیان مصنوعی UCA1 نتیجه عکس داده و تحمل سلول‌ها در برابر محیط کم‌انرژی و دارو را بیشتر می‌کند . UCA1 از طریق جذب miR-195-5p، miR-582-5p و miR-143، موجب افزایش بیان ژن‌های هدف این microRNAها می‌شود که برخی از آن ها در فرآیند خودخواری (Autophagy) و گذار اپی‌تلیال-مزانشیمال (EMT) نقش دارند؛ بدین ترتیب UCA1 توان رشد تومور، تهاجم و مقاومت به دارو را تسهیل می‌کند. همچنین در شرایط هیپوکسی داخل تومور، ترشح UCA1 از طریق اگزوزوم‌ها افزایش یافته و با تاثیر بر سلول‌های مجاور، می‌تواند ریـزمحیط تومور را به نفع پیشرفت بدخیمی تغییر دهد. شایان ذکر است که بسیاری از ژن‌های میزبان snoRNA SNHGها خود جزو lncRNAها محسوب می‌شوند. برخی از این SNHGها نقش فعالی در سرطان ایفا می‌کنند؛ مثلاً SNHG1 که حاوی چند snoRNA است، در مقاومت به سیس‌پلاتین در کارسینومای کبد دخیل شناخته شده. در واقع در مواردی عملکرد زیان‌بار می‌تواند منتسب به هم افزایی snoRNA میزبان و lncRNA میزبانش باشد. به طور کلی، lncRNAها جزء تنظیم‌کننده‌های بالادستی و پایین‌دستی مهم در شبکه سرطان هستند. آن‌ها می‌توانند بیان انکوژن‌هایی چون MYC یا ژن‌های مسیرهای متاستاز (مثل MMPها) را از طریق تعامل با کروماتین و فاکتورهای رونویسی تنظیم کنند، یا با ایجاد RNAهای هیبرید، مسیرهای microRNAها را منحرف سازند. همچنین نقش lncRNAها در ایجاد حالت سلول‌های بنیادی سرطانی (CSC) و پایداری EMT به اثبات رسیده است. از این رو، lncRNA ها اهداف جذابی جهت درک مکانیسم‌های مهاجم شدن تومورها و نیز غلبه بر مقاومت به درمان هستند. مهار یک lncRNA آنکوژن (مثلاً با ASO یا siRNA) یا افزایش بیان یک lncRNA سرکوبگر تومور، می‌تواند حساسیت تومورها را به داروها بازگرداند یا قدرت متاستاز را بکاهد؛ امری که توسط پژوهش‌های مدل در حال بررسی است. خلاصه اینکه، در منظومه عوامل درگیر در سرطان، lncRNAها نقشی همتراز پروتئین‌های کلیدی پیدا کرده‌اند. حضور یا غیاب یک lncRNA می‌تواند تعادل بین سرکوب یا پیشروی سرطان را بر هم بزند. بنابراین در کنار snoRNAها که پیش‌تر بحث شد، lncRNA

lncRNAهای مرتبط با فرآیندهای سرطانی نیز می‌توانند به عنوان نشانگرهای زیستی پیش‌آگهی‌دهنده (مثلاً سطح MALAT1 در خون بیماران) و حتی اهداف درمانی مطرح شوند. در بخش‌های بعدی به چگونگی استفاده درمانی از این اطلاعات پرداخته خواهد شد.

امکان استفاده از snoRNAها به‌عنوان اهداف درمانی

با توجه به نقش‌های اثبات‌شده snoRNAها در ایجاد و پیشرفت سرطان، یکی از سوالات مهم این است که آیا می‌توان از آن‌ها به عنوان اهداف درمانی بهره برد. مفهوم هدف درمانی در اینجا آن است که با مهار یا تنظیم snoRNAهای نابجا در سرطان، روند بیماری معکوس یا کند شود. هرچند snoRNAها مولکول‌های lRNAای غیرکدکننده هستند، اما ابزارهای بیوتکنولوژیک مدرنی برای سرکوب آن‌ها در دسترس است که می‌تواند پتانسیل ضدسرطانی داشته باشد. یکی از این ابزارها مولکول‌های آنتی‌سنس یا الیگونوکلئوتیدهای ضدحس (ASO) هستند. ASOها قطعات کوتاه نوکلئوتیدی مکمل snoRNA هدف‌اند که می‌توانند به آن متصل شده و منجر به تخریب آن توسط آنزیم‌های RNase H یا عملکرد آن شوند. مطالعات اولیه نشان داده‌اند که استفاده از ASO علیه snoRNAهای خاص، تأثیرات معناداری بر فنوتیپ سلول‌های سرطانی دارد. برای مثال، در مدل موشی تومور کبد، تزریق ASO طراحی شده بر ضد SNORD52 باعث کاهش قابل توجه رشد تومور و کوچک شدن اندازه آن شد . SNORD52 همان snoRNAای است که در HCC با پایداری پروتئین CDK1 مرتبط بوده و پیش‌تر به عنوان عامل محرک تومور شناسایی شده است. مهار SNORD52 با ASO تعادل چرخه سلولی را به نفع توقف تقسیم تغییر داده و مرگ سلولی را افزایش داد که مؤید ارزش درمانی هدف قرار دادن snoRNAهای آنکوژنیک است. به طور مشابه، مهار با RNA تداخل‌گر کوچک (siRNA) نیز رویکرد دیگری برای خاموش کردن بیان snoRNAها است. اگرچه snoRNAها درون هسته تولید می‌شوند، اما برخی گزارش‌ها موفقیت استفاده از siRNA اختصاصی برای کاهش سطح precursor snoRNAها را نشان داده‌اند. به عنوان نمونه، خاموش‌سازی SnoRNA U16 (SNORD16) با siRNA در رده‌های سرطان کولون، رشد و تهاجم سلول‌های سرطانی را کاهش داده و مرگ برنامه‌ریزی‌شده را تحریک کرد. علاوه بر ASO/siRNA، روش های پیشرفته‌تر مبتنی بر ویرایش ژنومی نیز برای هدف قرار دادن snoRNAها به کار گرفته شده است. سیستم CRISPR/Cas9 که معمولاً برای ویرایش DNA استفاده می‌شود، می‌تواند جهت ایجاد جهش یا حذف در جایگاه ژن‌های snoRNA میزبان به کار رود. پژوهشی جهت ارزیابی امکان‌پذیری این روش نشان داد که القای شکست دورشته‌ای در ژن‌های کدکننده snoRNA (درون اینترون‌های ژن‌های میزبان) توسط Cas9، منجر به جهش در توالی snoRNA شده و در عین حال صدمه جدی به بیان ژن میزبان وارد نمی‌کند. جالب‌تر اینکه، حذف یا جهش snoRNAهای خاص باعث اختلال قابل پیش‌بینی در عملکرد آن‌ها (مثل کاهش متیلاسیون هدف rRNA) شد اما بر سرعت رشد پایه‌ای سلول‌های کشت شده تأثیر قابل توجهی نداشت. به عبارتی، سلول‌ها با فقدان آن snoRNA (در شرایط آزمایشگاهی) توانستند زنده بمانند و مسیرهای حیاتی مختل نشد. این یافته بسیار مهم است، زیرا نشان می‌دهد هدف‌گیری مستقیم snoRNAها در سطح DNA از طریق CRISPR/Cas9 امکان‌پذیر بوده و لزوماً برای حیات سلولی کشنده نیست. در نتیجه چنین snoRNAهایی اگر در سرطان نقش محرک دارند، می توانند بدون ایجاد عوارض شدید، با تکنولوژی ویرایش ژن حذف یا غیرفعال شوند. از فناوری‌های نوظهور دیگر می‌توان به CRISPR/Cas13 اشاره کرد که به طور اختصاصی RNAهای هدف را تخریب می‌کند. هرچند هنوز به‌طور خاص در مورد snoRNAهای سرطان‌آفرین استفاده گسترده‌ای گزارش نشده، اما اصولاً Cas13 می‌تواند علیه توالی snoRNA راه‌اندازی شود و آن را درون هسته یا سیتوپلاسم

بشکند. مزیت Cas13 آن است که به سطح DNA کاری ندارد و مستقیماً RNA را از بین می‌برد؛ لذا برای مهار موقت و دوزپذیر snoRNA می‌تواند ایده‌آل باشد. همچنین ابزارهای اپی‌ژنتیک مانند دستکاری بیان ژن‌های SNHG میزبان snoRNAها از طریق CRISPR/dCas9 مبتنی بر فعال‌ساز یا مهارکننده نیز قابل تصور است تا تولید snoRNA نابجا را سرکوب کند. نکته ظریف در استفاده درمانی از snoRNAها ایــن است که این مولکول‌ها در فرآیندهای طبیعی سلول (نظیر ساخت ریبوزوم) نیز نقش دارند. لذا حذف کامل یا غیردقیق آن‌ها ممکن است به عملکرد طبیعی سلول‌های سالم آسیب برساند. برای مثال، بسیاری از snoRNAهای حیاتی در بافت‌های سالم بیان می‌شوند و دخالت در آن‌ها می‌تواند عوارض جانبی ایجاد کند. همچنین گزارش شده snoRNAهای مرتبط با بیماری‌های ژنتیکی مثل سندرم Prad-er-Willi و اختلالات تکاملی هستند، بنابراین نمی‌توان هر snoRNA تغییریافته در سرطان را بدون ملاحظه هدف گرفت. راهبرد مناسب آن است که به دنبال snoRNAهای نسبتاً اختصاصی تومور بگردیم؛ یعنی آن‌هایی که بیانشان عمدتاً در بافت سرطانی دچار تغییر می‌شود و عملکردشان برای بافت های طبیعی چندان ضروری نیست. چنین snoRNAهایی گزینه‌های مطلوبی برای طراحی دارو خواهند بــود، چرا که مهار آن‌ها احتمالاً بر سلول‌های طبیعی اثر سوء کمی دارد. در مجموع، قابلیت استفاده از snoRNAها به عنوان اهداف درمانی در افق علم پزشکی دیده می‌شود. پیشرفت‌های فناوری ژنومی و اپی‌ژنتیک ابزارهای لازم برای هدف‌گیری دقیق این RNAهای کوچک را فراهم کرده است. چنانچه بتوان snoRNAهای کلیدی دخیل در سرطان را شناسایی و با روش‌های ایمن و کارا مهار کرد، دریچه‌ای جدید به سوی درمان‌های اختصاصی سرطان گشوده خواهد شد. بخش بعد به برخی از همین فناوری‌های نوین مهار snoRNA در بافت سرطانی می‌پردازد.

فناوری‌های نوین برای مهار یا تعدیل snoRNAهای دخیل در سرطان

فناوری‌های مهار RNA در سال‌های اخیر دچار تحول چشمگیری شده و حوزه تازه‌ای به نام درمان‌های مبتنی بر RNA را شکل داده است. در مورد snoRNAهای دخیل در سرطان، چند رویکرد نوین در حال توسعه است که برخی از آن‌ها در بخش قبل نیز اشاره شد. در اینجا جمع‌بندی این فناوری‌ها و میزان پیشرفت آن‌ها را مرور می‌کنیم:

- الیگونوکلئوتیدهای ضدحس اصلاح‌شده: نسل جدید ASOها با تغییرات شیمیایی نظیر جایگزینی فسفوروتیوات، قندهای قفل‌شده LNA و غیره ساخته می‌شوند که پایداری و اختصاصیت بالاتری دارند. ایــن ASOها می‌توانند به‌طور مؤثرتری به snoRNA هدف متصل شده و آن را برای تخریب توسط RNase H علامت‌گذاری کنند. برای مثال، ASOهای حاوی اصلاح LNA علیه U3 snoRNA (که در ریبوزوم‌زایی دخیل است) در محیط سلولی توانسته‌اند سطح این snoRNA را کاهش دهند بدون اینکه به تمامیت کلی ریبوزوم‌ها صدمه جدی بزنند (نتایج در مدل‌های غیرسرطانی). در سرطان‌ها، انتظار می رود با طراحی بهینه (شامل انتخاب نواحی در دسترس در ساختار دوم snoRNA، ASOها قادر به خاموش‌سازی انتخابی snoRNAهای آنکوژنیک باشند. اولین آزمایشات در مدل‌های حیوانی - همانند مورد SNORD52 در HCC - موفقیت‌آمیز بوده است. چالش کنونی، رساندن موثر این ASOها به سلول های توموری در بدن بیمار است. برای این منظور، فناوری نانوذرات لیپیدی و ناقل‌های هدفمندشونده به تومور در حال بررسی است تا ASOها را مستقیماً به بافت سرطانی منتقل کند و از برداشت آن‌ها توسط کبد یا کلیه جلوگیری شود.
- ویرایش ژنومی اختصاصی snoRNA: همان‌طور که اشاره شد، سیستم CRISPR/Cas9 توانایی ایجاد

جهش در ژن‌های کدکننده snoRNA (اغلب اینترون‌ها) را دارد. یکی از روش‌های پیشرفته، طراحی کتابخانه gRNAهای CRISPR علیه تمامی snoRNAهای انسانی ("snoRNOmics") است که با غربالگری عملکردی می‌توان snoRNAهای ضروری برای بقای سلول سرطانی را شناسایی کرد. برای مثال، در یک پژوهش با کتابخانه CRISPR متمرکز بر ژنوم snoRNA، نشان داده شد حذف SNORD42A رشد سلول‌های لوکمی را مختل می‌کند و این snoRNA برای حفظ سرعت ترجمه و رشد این سلول‌ها ضروری است. چنین رویکردهایی نه تنها اهداف درمانی جدید را روشن می‌کنند، بلکه می‌توانند به توسعه درمان‌های ژن‌درمانی سرطان منجر شوند. به این صورت که مثلاً با استفاده از ناقل‌های ویروسی یا نانوذرات، سیستم CRISPR تنظیم‌شده برای snoRNA آنکوژن را به تومور منتقل کنیم تا آن snoRNA را غیرفعال کند. هرچند این ایده هنوز در مراحل ابتدایی تحقیقاتی است، اما شواهد امکان‌پذیری آن به دست آمده است سلول‌های مهندسی‌شده CRISPR بدون snoRNA آنکوژن می‌توانند زنده بمانند و مسیرهای توموری غیرفعال شوند.

• سیستم‌های CRISPR متمرکز بر RNA مانند Cas13: سیستم Cas13a/b/d توانسته در مدل‌های پیش‌بالینی برخی RNAهای بیماری‌زا مثلاً RNAهای ویروسی یا lncRNAهای جهش‌یافته را با موفقیت هدف قرار دهد . مزیت Cas13 آن است که مستقیماً RNA را در سیتوپلاسم یا هسته تخریب می‌کند و نگرانی اثرات غیرمستقیم روی DNA را ندارد. در مورد snoRNAها، می‌توان تصور کرد که با راهنمایی یک CRISPR-Cas13 به سمت توالی snoRNA آنکوژنیک، نسخه‌های جدید آن snoRNA بلافاصله پس از رونویسی نابود شوند و عملاً از تجمع آن در هستهک جلوگیری شود. این روش به ویژه در حالتی مفید است که بخواهیم مهار موقتی ایجاد کنیم (مثلاً در ترکیب با شیمی‌درمانی برای حساس‌سازی تومور، سپس برداشت آن). البته کارایی رسانش Cas13 به تمام سلول‌های تومور و جلوگیری از پاسخ ایمنی بدن به جزء باکتریایی Cas13 چالش‌هایی هستند که باید حل شوند.

• سرکوب بیان snoRNA از طریق مسیرهای اپی‌ژنتیک: رویکرد دیگر، استفاده از مولکول‌های کوچک یا مداخلات اپی‌ژنتیک برای کاهش بیان ژن‌های میزبان snoRNA است. برخی داروهای آزمایشی قادرند بیان ژن‌های SNHG (میزبان snoRNAهای متعدد) را در سرطان مهار کنند. به عنوان مثال، دارویی که فعالیت فاکتور رونویسی خاصی را مهار می‌کند، ممکن است منجر به کاهش رونوشت SNHG1 شود و در نتیجه میزان snoRNAهای مشتق از آن را نیز کم کند. هرچند چنین اثراتی کمتر اختصاصی هستند و ممکن است بر دیگر ژن‌ها نیز اثر بگذارند، ولی در ترکیب با روش‌های مستقیم‌تر (ASO/CRISPR) می توانند افزایش اثربخشی داشته باشند. نکته دیگر، همکاری بین snoRNA و ژن میزبان در سرطان است؛ گزارش شده در برخی موارد، هم snoRNA و هم خود lncRNA میزبانش (SNHG) هردو نقشی در تومورزایی دارند. در این حالت، هدف قرار دادن ژن میزبان (با CRISPR یا دارو) یک تیر و دو نشان خواهد بود. به طور کلی فناوری‌های نوین مهار snoRNAها هنوز در ابتدای مسیر ترجمه به بالین هستند، اما نتایج پژوهش‌های سلولی و حیوانی امیدبخش بوده است. ترکیب این فناوری‌ها با سیستم های تحویل هدفمند دارو می‌تواند آینده‌ای را رقم بزند که در آن درمان‌های شخصی‌سازی‌شده بر پایه امضای snoRNA تومور ارائه شود. به عنوان مثال، در بیماری‌ای که مشخص می‌شود تومورش به SNO-RA42 وابستگی زیادی دارد، ترکیب یک ASO ضد-SNORA42 با شیمی‌درمانی استاندارد، احتمالاً اثربخشی درمان را بهبود خواهد داد و عوارض کمی برای بیمار ایجاد می‌کند. در سوی دیگر، پایش سطح snoRNAهای کلیدی در طول درمان می‌تواند به عنوان شاخصی برای ارزیابی پاسخ به درمان به کار رود چیزی شبیه به اندازه‌گیری سطوح ctDNA. هرچند برای عملی شدن این ایده‌ها نیاز به پژوهش‌های

بالینی گسترده است، سرعت پیشرفت علوم پایه در حوزه RNA چنین آینده‌ای را دست‌یافتنی‌تر از هر زمان دیگری کرده است.

نتیجه‌گیری: خلاصه نقش snoRNAها در سرطان و کاربردهای بالینی آینده

RNAهای کوچک هسته‌ای (snoRNA) از مولکول‌های دیرآشنای زیست‌شناسی سلولی اکنون به عنوان بازیگران جدید عرصه سرطان مطرح شده‌اند. در این مقاله دیدیم که snoRNAها با آن‌که در ابتدا فقط راهنماهای تعدیل rRNA تلقی می‌شدند، اما طی تحقیقات اخیر چهره‌های گوناگونی از خود نشان داده اند: از مشارکت در تنظیم پیرایش و پایداری mRNA گرفته تا ایفای نقش‌های شبیه microRNA در خاموش‌سازی ژن‌ها. مهم‌تر آن‌که شمار زیادی از snoRNAها در انواع سرطان‌ها بیان غیرطبیعی دارند و این به‌هم‌ریختگی سطوح، بی‌دلیل نیست. شواهد متعددی پیوند مستقیم بین snoRNAهای نابجا و فرآیندهای تومورزایی را برقرار کرده است؛ به طوری که برخی snoRNAها با اتصال به پروتئین‌های کلیدی یا تغییر مسیرهای پیام‌رسانی، می‌توانند رشد، آپوپتوز، متاستاز و مقاومت دارویی سلول‌های سرطانی را تحت تاثیر قرار دهند. به بیان دیگر، snoRNAها به مجموعه عوامل مولکولی مولد سرطان پیوسته‌اند و حتی پیشنهاد شده است که اصطلاح «oncogene» و «tumor suppressor» را می‌توان برای آن‌ها نیز به کار برد. از جنبه کاربردی، این ویژگی‌ها دو زمینه امیدبخش را نوید می‌دهد: نخست تشخیص زودهنگام و پایش بیماری با استفاده از snoRNAها، و دوم درمان هدفمند با بهره‌گیری از مهار snoRNAهای مضر. در بخش‌های مربوطه دیدیم که snoRNAها به علت ثباتشان در گردش خون، به عنوان نشانگرهای زیستی غیرتهاجمی بسیار جذاب هستند و مطالعات اولیه دقت بالای آن‌ها را در تشخیص سرطان (مثلاً سرطان ریه و کلیه) نشان داده‌اند. انتظار می‌رود با ادامه این تحقیقات، پانل‌هایی از snoRNAهای اختصاصی برای هر نوع سرطان تعریف شود که بتواند به عنوان آزمایش‌های کمکی تشخیصی یا حتی غربالگری افراد در معرض خطر به کار رود. از سوی دیگر، در حوزه درمان، تکنیک های پیشرفته RNAمحور اینک امکان هدف گرفتن snoRNAها را فراهم کرده است؛ چه از طریق الیگونوکلئوتیدهای مکمل و چه به کمک سیستم‌های کریسپرهرچند هنوز هیچ داروی مبتنی بر snoRNA وارد کلینیک نشده است، اما مدل‌های حیوانی مؤید آن است که چنین راهبردی می‌تواند رشد تومورها را مهار نماید. به ویژه اگر بتوان snoRNAهای کاملاً وابسته به تومور (و غیرضروری برای سلول های طبیعی) را شناسایی کرد، آنگاه احتمال موفقیت درمانی و کاهش عوارض افزایش خواهد یافت. در کنار این خوش‌بینی‌ها، باید واقع‌بین بود که دانش ما درباره نقش دقیق snoRNAها در تومورها هنوز کامل نیست. بسیاری از مسیرهای عملکردی که برای snoRNAها در محیط سرطانی پیشنهاد شده‌اند (نظیر اثرات آن‌ها بر متیلاسیون، پسودویوریدیلاسیون یا تنظیم‌های اپی‌ژنتیک) نیازمند شواهد بیشتر و مکانیزم‌های مولکولی روشن‌تری هستند. همچنین تعاملات پیچیده بین snoRNAها و سایر ncRNA ها miRNA، lncRNA میزبان و غیره باید در نظر گرفته شود. پرسش‌هایی همچون «آیا snoRNAهای خاصی می‌توانند اهداف متعددی در سلول داشته باشند؟» یا «چگونه اختلال در یک snoRNA مسیرهای جبرانی را فعال می‌کند؟» از جمله موضوعات تحقیقاتی مهم در آینده خواهند بود. پاسخ به این سوالات نه تنها درک ما از زیست‌شناسی سرطان را عمیق‌تر می‌کند، بلکه برای طراحی مداخلات درمانی موثر نیز حیاتی است. با جمع‌بندی مطالب می‌توان گفت که snoRNAها از دیدگاه تئوری و کاربردی به‌سرعت در حال تبدیل شدن به اجزای جدایی‌ناپذیر چشم‌انداز پزشکی شخصی‌سازی‌شده

سرطان هستند. شاید در آینده نزدیک، پزشکان با یک آزمایش خون ساده بتوانند سطح چند snoRNA را اندازه‌گیری کرده و وجود یک تومور مخفی را شناسایی کنند یا اثربخشی درمان در بیمار را رصد نمایند. در زمینه درمانی نیز، رویای استفاده از «قرص‌های آنتی-snoRNA» یا «ویرایشگرهای ژن snoRNA» دور از انتظار نیست. البته مسیر تحقیق از آزمایشگاه تا بالین پُرچالش است و نیاز به کارآزمایی‌های بالینی گسترده دارد تا ایمنی و کارآیی این روش‌ها ثابت شود. اما روند پژوهش‌های کنونی و نتایج امیدوارکننده آن‌ها نویدبخش است. همان‌گونه که microRNAها طی یکی دو دهه از ناشناخته‌ها به ابـزارهای تشخیصی-درمانی بالقوه بدل شدند، snoRNAها و SNO-lncRNAها نیز اکنون در ابتدای چنین مسیری قرار دارند. با سرمایه‌گذاری پژوهشی و همکاری‌های میان‌رشته‌ای (ژنتیک، انکولوژی، داروسازی)، انتظار می‌رود در سال‌های آتی شاهد ظهور نسل جدیدی از نشانگرها و اهداف درمانی مبتنی بر snoRNA در بالین بیماران سرطانی باشیم. این دستاورد می‌تواند گامی مهم در جهت تشخیص های دقیق‌تر و درمان‌های موثرتر سرطان، و در نهایت بهبود نتایج بیماران باشد.

منابع:

1. Huang, Zh., Du, Yp., Wen, Jt. et al. snoRNAs: functions and mechanisms in biological processes, and roles in tumor pathophysiology. Cell Death Discov. 8, 259 (2022). https://doi.org/10.1038/s41420-022-01056-8
2. Ender C, Krek A, Friedländer MR, Beitzinger M, Weinmann L, Chen W, Pfeffer S, Rajewsky N, Meister G. A human snoRNA with microRNA-like functions. Mol Cell. 2008 Nov 21;32(4):519-28. doi: 10.1016/j.molcel.2008.10.017. PMID: 19026782.
3. Kim M, Vasiljeva L, Rando OJ, Zhelkovsky A, Moore C, Buratowski S. Distinct pathways for snoRNA and mRNA termination. Mol Cell. 2006 Dec 8;24(5):723-734. doi: 10.1016/j.molcel.2006.11.011. PMID: 17157255.
4. Fafard-Couture, É., Bergeron, D., Couture, S. et al. Annotation of snoRNA abundance across human tissues reveals complex snoRNA-host gene relationships. Genome Biol 22, 172 (2021). https://doi.org/10.1186/s13059-021-02391-2
5. Holley, C.L., Topkara, V.K. An Introduction to Small Non-coding RNAs: miRNA and snoRNA. Cardiovasc Drugs Ther 25, 151–159 (2011). https://doi.org/10.1007/s10557-011-6290-z
6. Xiao L, Wang J, Ju S, Cui M, Jing R. Disorders and roles of tsRNA, snoRNA, snRNA and piRNA in cancer. J Med Genet. 2022 Jul;59(7):623-631. doi: 10.1136/jmedgenet-2021-108327. Epub 2022 Feb 10. PMID: 35145038.
7. Xiao H, Feng X, Liu M, Gong H, Zhou X. SnoRNA and lncSNHG: Advances of nucleolar small RNA host gene transcripts in anti-tumor immunity. Front Immunol. 2023 Mar 15;14:1143980. doi: 10.3389/fimmu.2023.1143980. PMID: 37006268; PMCID: PMC10050728.
8. Xing YH, Chen LL. Processing and roles of snoRNA-ended long noncoding RNAs. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2018 Dec;53(6):596-606. doi: 10.1080/10409238.2018.1508411. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30252509.
9. Deryusheva S, Talross GJS, Gall JG. SnoRNA guide activities: real and ambiguous. RNA. 2021 Nov;27(11):1363-1373. doi: 10.1261/rna.078916.121. Epub 2021 Aug 12. PMID: 34385348; PMCID: PMC8522698.
10. Song Z, Bae B, Schnabl S, Yuan F, De Zoysa T, Akinyi MV, Le Roux CA, Choquet K, Whipple AJ, Van Nostrand EL. Mapping snoRNA-target RNA interactions in an RNA-binding protein-dependent manner with chimeric eCLIP. Genome Biol. 2025 Feb 25;26(1):39. doi: 10.1186/s13059-025-03508-7. PMID: 40001124; PMCID: PMC11863803.
11. Vietri Rudan M, Sipilä KH, Philippeos C, Ganier C, Bhosale PG, Negri VA, Watt FM. Neutral evolution of snoRNA Host Gene long non-coding RNA affects cell fate control. EMBO J. 2024 Sep;43(18):4049-4067. doi: 10.1038/s44318-024-00172-8. Epub 2024 Jul 25. PMID: 39054371; PMCID: PMC11405852.
12. Wajahat, M.; Bracken, C.P.; Orang, A. Emerging Functions for snoRNAs and snoRNA-Derived Fragments. Int. J. Mol. Sci. 2021, 22, 10193. https://doi.org/10.3390/ijms221910193
13. Huang, Zh., Du, Yp., Wen, Jt. et al. snoRNAs: functions and mechanisms in biological processes, and roles in tumor pathophysiology. Cell Death Discov. 8, 259 (2022). https://doi.org/10.1038/s41420-022-01056-8

از ژن تا بازسازی استخوان

نوشته شده توسط متانت صفری

مقدمه

استخوان، بافتی زنده و پویا است که نه‌تنها ساختار بدن را پشتیبانی می‌کند، بلکه محل ذخیره مواد معدنی و مرکز هماتوپوئیز است. بازسازی طبیعی استخوان به‌طور شگفت‌انگیزی کارآمد است، اما در شرایطی مانند شکستگی‌های وسیع، پوکی استخوان و تومورهای استخوانی، این توانایی محدود می‌شود (Raggatt & Partridge, 2010). در دهه‌های اخیر، درک ما از مسیرهای ژنتیکی و مولکولی که رشد و بازسازی استخوان را هدایت می‌کنند، به‌شکل چشمگیری گسترش یافته است؛ کشف فاکتورهای رونویسی کلیدی مانند RUNX2 و Osterix به‌عنوان محرک‌های تمایز استئوبلاست‌ها، مسیرهای سیگنالینگ BMP و Wnt/β-catenin را به کانون توجه آورده است (Komori, 2018; Chen et al., 2012).

این بینش‌های ژنتیکی مسیر را برای توسعه فناوری‌های پزشکی بازساختی هموار کرده‌اند. اکنون پژوهشگران با استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی، داربست‌های زیست‌فعال و زیست‌فناوری‌های نوین تلاش می‌کنند تا بافت‌های استخوانی کارآمد و حتی «استخوان‌های هوشمند» بسازند که بتوانند خود را ترمیم کنند یا با بافت میزبان یکپارچه شوند (Oryan et al., 2017; Bose et al., 2021). این پیشرفت‌ها نشان می‌دهند که پلی میان ژن و بازسازی استخوان در حال شکل‌گیری است؛ پلی که زیست شناسی مولکولی، مهندسی بافت، و علم مواد را به هم پیوند می‌دهد. هدف این مقاله مروری، بررسی این پل از منظر مسیرهای ژنی و مولکولی، فناوری‌های نوین و چشم‌اندازهای آینده در ترمیم بافت استخوانی است.

مسیرهای ژنی و مولکولی کلیدی در رشد و بازسازی استخوان

رشد و ترمیم استخوان فرآیندی پیچیده است که به تعامل دقیق ژن‌ها، فاکتورهای رونویسی و مسیرهای سیگنالینگ وابسته است. یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های تمایز استئوبلاست‌ها RUNX2 است؛ حذف یا اختلال در این ژن به نارسایی کامل در تشکیل استخوان منجر می‌شود (Komori, 2018) Osterix (SP7) نیز در مراحل پایین‌دستی RUNX2 عمل کرده و برای بلوغ استئوبلاست‌ها ضروری است (Nakashima et al., 2002). مسیر BMP/TGF-β با فعال‌سازی SMADها تمایز استئوبلاستیک را تحریک می‌کند و در بازسازی استخوانی نقش محوری دارد (Chen et al., 2012) . همزمان، مسیر Wnt/β-catenin با افزایش تکثیر و تمایز سلول‌های پیش‌استئوبلاست، به تراکم و استحکام استخوان کمک می‌کند؛ مهار این مسیر با بروز پوکی استخوان مرتبط دانسته شده است (Baron & Kneissel, 2013). علاوه بر این، Notch signaling به‌عنوان تنظیم‌کننده منفی تمایز استخوانی مطرح شده است و تعادل دقیق بین فعال‌سازی Wnt و مهار Notch برای بازسازی مؤثر استخوان ضروری است (Engin et al., 2008). مسیر Hedgehog نیز در مراحل اولیه استخوان‌زایی و تعیین سرنوشت مزانشیمی‌ها اهمیت دارد (Long et al., 2004). این شبکه‌های سیگنالینگ نه تنها بازسازی طبیعی استخوان را کنترل می‌کنند، بلکه اهداف کلیدی در طراحی داربست‌ها، فاکتورهای رشد و ویرایش ژن برای پزشکی بازساختی محسوب می‌شوند.

رویکردهای نوین در بازسازی استخوان

تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که بازسازی استخوان تنها به جایگزینی بافتی محدود نمی‌شود، بلکه رویکردهای نوین بر ایجاد محیطی فعال برای تحریک ترمیم طبیعی بافت تمرکز دارند. یکی از مهم‌ترین ایــن رویکردها، داربست‌های زیست‌فعال و هوشمند است که از مواد نانوساختار، پلیمرهای زیست تخریب‌پذیر و هیدروژل‌های عملکردی ساخته می‌شوند. این داربست‌ها نه تنها حمایت مکانیکی فراهم می‌کنند بلکه فاکتورهای رشد، پروتئین‌های ماتریکس و حتی سلول‌های بنیادی مزانشیمی را به‌صورت کنترل‌شده آزاد می‌کنند تا بازسازی مؤثرتر شود (Bose et al., 2021; Oryan et al., 2017). مهندسی ژنتیک و ویرایش ژن نیز به‌عنوان ابزاری قدرتمند مطرح است؛ به‌ویژه استفاده از CRISPR-Cas9 برای اصلاح ژن‌های مرتبط با استخوان‌سازی یا بهبود ظرفیت ترمیمی سلول‌های بنیادی. این فناوری‌ها امکان ایجاد خطوط سلولی اختصاصی بیماران و درمان‌های شخصی‌سازی‌شده را فراهم کرده‌اند (Li et al., 2020). رویکرد دیگر، بیوپرینتینگ سه‌بعدی است که با چاپ لایه‌به‌لایه سلول‌ها و بیومتریال‌ها، داربست‌هایی با هندسه دقیق و خصوصیات مکانیکی مشابه استخوان طبیعی ایجاد می‌کند. این فناوری به محققان اجازه می‌دهد تا ساختارهای پیچیده و عروق‌دار ایجاد کنند که یکپارچگی بهتری با بافت میزبان داشته باشند (Zhao et al., 2021). همچنین، استفاده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی یا مغز استخوان، به‌ویژه در ترکیب با داربست‌های هوشمند و بیوپرینتینگ، به عنوان یکی از موفق‌ترین راهکارها برای ترمیم نقص‌های استخوانی مطرح است. افزودن فاکتورهای رشد مانند BMP-2 یا استفاده از نانوذرات حامل این فاکتورها، ظرفیت استخوان‌زایی را به شکل قابل توجهی افزایش داده است (Oryan et al., 2017). در سال‌های اخیر، حتی هوش مصنوعی و مدل‌سازی محاسباتی نیز برای بهینه‌سازی طراحی داربست‌ها و پیش‌بینی رفتار سلولی در محیط‌های سه‌بعدی به کار گرفته شده است، که راه را برای مهندسی استخوان شخصی‌سازی‌شده هموار می‌سازد (Bose et al., 2021).

چالش‌ها و چشم‌انداز آینده در بازسازی استخوان با رویکرد ژن‌درمانی

اگرچه ژن‌درمانی نویدبخش‌ترین استراتژی‌ها برای ترمیم نقص‌های استخوانی است، اما مسیر استفاده بالینی از آن با چالش‌های جدی روبه‌روست. یکی از مهم‌ترین چالش‌ها، انتخاب ناقل مناسب برای انتقال ژن‌های استئوژنیک است. ناقل‌های ویروسی مانند آدنوویروس‌ها و لنتی‌ویروس‌ها بازده بالایی دارند، اما نگرانی‌هایی درباره ایمنی، ایمنوژنیسیته و خطر درج تصادفی ژن در ژنوم میزبان وجود دارد (Evans, 2019). در مقابل، ناقل‌های غیرویروسی ایمن‌تر هستند اما کارایی پایین‌تری دارند و اغلب نیازمند بهینه سازی فرمولاسیون و روش‌های تحویل می‌باشند (Bose et al., 2021). چالش دیگر، کنترل بیان ژن در زمان و مکان مناسب است. بیان بیش‌ازحد یا نامتناسب فاکتورهایی مانند BMP-2 یا RUNX2 می‌تواند منجر به تشکیل استخوان نابجا یا تومورزایی شود. توسعه سیستم‌های تحویل با قابلیت پاسخ‌گویی به محرک‌های محیطی مانند pH یا سیگنال‌های مکانیکی(و استفاده از پروموترهای بافت-اختصاصی)، از استراتژی‌های نویدبخش برای حل این مشکل است (Li et al., 2020). از نظر ایمنی و اخلاق، ارزیابی بلندمدت اثرات ژن‌درمانی بر روی استخوان و سایر بافت‌ها، و همچنین پذیرش بیماران و قوانین نظارتی، از موانع مهم محسوب می‌شوند. بعلاوه، هزینه‌های بالا و زیرساخت‌های پیچیده، دسترسی گسترده به ایــن فناوری‌ها را محدود می‌کند. با این حال، پیشرفت‌های اخیر در ویرایش ژنوم (CRISPR/Cas9) و

طراحی ناقل‌های نسل جدید، چشم‌اندازهای هیجان‌انگیزی را ترسیم کرده‌اند. ترکیب ژن‌درمانی با بیوپرینتینگ سه‌بعدی و داربست‌های هوشمند، امکان بازسازی استخوان‌های پیچیده و شخصی‌سازی شده را فراهم می‌کند (Zhao et al., 2021). علاوه بر این، مدل‌های محاسباتی و هوش مصنوعی به محققان کمک می‌کنند تا نتایج ژن‌درمانی را پیش‌بینی کرده و پروتکل‌های درمانی بهینه‌تری طراحی کنند (Bose et al., 2021). در آینده، با بهبود ناقل‌ها، روش‌های کنترل بیان ژن و یکپارچه‌سازی فناوری‌های چندرشته‌ای، ژن‌درمانی می‌تواند به رویکردی عملی و ایمن برای بازسازی استخوان در کلینیک تبدیل شود.

نتیجه‌گیری

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در استفاده از ژن‌درمانی برای بازسازی استخوان، مسیر انتقال این رویکرد به بالین همچنان با چالش‌هایی مانند ایمنی و کنترل دقیق بیان ژن، انتخاب ناقل‌های بهینه، هزینه‌های بالا و نیاز به ارزیابی‌های بالینی گسترده مواجه است. توسعه فناوری‌های ویرایش ژن پیشرفته، ناقل‌های ایمن‌تر و راهکارهای هدفمندتر می‌تواند موانع کنونی را کاهش دهد. همکاری میان پـژوهشگران علوم پایه، جراحان ارتوپد، مهندسان بافت و صنایع دارویی برای ایجاد چارچوب‌های استاندارد و پروتکل‌های بالینی ضروری است. در صورت رفع این موانع و تثبیت ایمنی و اثربخشی، ژن درمانی می‌تواند به یکی از ارکان اصلی درمان‌های بازسازی استخوان تبدیل شده و افق‌های تازه‌ای برای درمان ضایعات پیچیده استخوانی بگشاید.

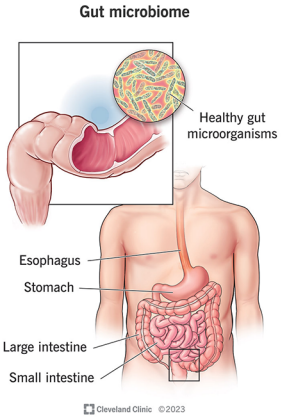
منابع

1. Baron, R., & Kneissel, M. (2013). WNT signaling in bone homeostasis and disease: From human mutations to treatments. Nature Medicine, 19(2), 179–192. https://doi.org/10.1038/nm.3074
2. Bose, S., Roy, M., & Bandyopadhyay, A. (2021). Recent advances in bone tissue engineering scaffolds. Trends in Biotechnology, 39(7), 653–667. https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2020.10.006
3. Chen, G., Deng, C., & Li, Y. P. (2012). TGF-β and BMP signaling in osteoblast differentiation and bone formation. International Journal of Biological Sciences, 8(2), 272–288. https://doi.org/10.7150/ijbs.2929
4. Engin, F., Bertin, T., Ma, O., Jiang, M. M., Wang, L., Sutton, R. E., Donehower, L. A., Lee, B., & Chen, Y. (2008). Notch signaling contributes to the pathogenesis of human osteosarcomas. Human Molecular Genetics, 17(10), 1373–1380. https://doi.org/10.1093/hmg/ddn026
5. Evans, C. H. (2019). Gene therapy for bone healing: What have we learned? Gene Therapy, 26(7–8), 338–345. https://doi.org/10.1038/s41434-019-0078-7
6. Komori, T. (2018). Regulation of bone development and extracellular matrix protein genes by RUNX2. Cell and Tissue Research, 373(2), 577–589. https://doi.org/10.1007/s00441-017-2780-2
7. Li, M., Xiong, Y., Chen, X., Xie, J., & Jiang, D. (2020). CRISPR/Cas9-mediated gene editing in bone regeneration: Advances and challenges. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 8, 598034. https://doi.org/10.3389/fcell.2020.598034
8. Long, F., Chung, U. I., Ohba, S., McMahon, J., Kronenberg, H. M., & McMahon, A. P. (2004). Ihh signaling is directly required for the osteoblast lineage in the endochondral skeleton. Development, 131(6), 1309–1318. https://doi.org/10.1242/dev.01033
9. Nakashima, K., Zhou, X., Kunkel, G., Zhang, Z., Deng, J. M., Behringer, R. R., & de Crombrugghe, B. (2002). The novel zinc finger-containing transcription factor Osterix is required for osteoblast differentiation and bone formation. Cell, 108(1), 17–29. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00622-5
10. Oryan, A., Alidadi, S., Moshiri, A., & Maffulli, N. (2017). Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. Journal of Orthopaedic Surgery and Research, 12, 122. https://doi.org/10.1186/s13018-017-0631-0
11. Raggatt, L. J., & Partridge, N. C. (2010). Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. Journal of Biological Chemistry, 285(33), 25103–25108. https://doi.org/10.1074/jbc.R109.041087
12. Zhao, Y., Li, Y., Mao, S., Sun, W., & Xu, Y. (2021). 3D printing of bioactive scaffolds for bone tissue engineering. Materials Today Bio, 11, 100100. https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2021.100100

نقش میکروبیوم روده در پیشرفت و پاسخ درمانی سرطان

نوشته شده توسط نگارسادات نادمی، نسیم چریفی، مریم اوصانلو، مریم‌السادات موسوی و آناهیتا قاسمی‌پور

میکروبیوم روده یکی از پیچیده‌ترین و تأثیرگذارترین اکوسیستم‌های موجود در بدن انسان است. این مجموعه شامل تریلیون‌ها میکروارگانیسم (عمدتاً باکتری‌ها و همچنین ویروس‌ها، قارچ‌ها و آرکی‌ها) است که در رابطه‌ای همزیستانه با میزبان زندگی می‌کنند. میکروبیوم در عملکردهای حیاتی متعددی نقش دارد؛ از جمله هضم فیبرهای غذایی، تولید متابولیت‌های زیست‌فعال به‌ویژه اسیدهای چرب زنجیره‌کوتاه یا (SCFAs)، بلوغ دستگاه ایمنی و محافظت در برابر عوامل بیماری‌زا.



جایگاه میکروبیوم روده در بدن انسان

هنگامی که ترکیب میکروبیوم روده در حالت طبیعی و متعادل باشد (یوبیوز)، به سلامت و تعادل بدن کمک می‌کند. اما اگر این تعادل به هم بخورد (دیس‌بیوز)، ممکن است سد محافظ روده آسیب ببیند، التهاب مزمن ایجاد شود و عملکرد سیستم ایمنی مختل گردد. در نتیجه، احتمال بروز بیماری‌های متابولیکی، التهابی و حتی سرطان افزایش می‌یابد. پژوهش‌های فراوان نشان داده‌اند که دیس‌بیوز صرفاً یک مشکل موضعی گوارشی نیست، بلکه می‌تواند بر عملکرد سیستم ایمنی و متابولیسم کل بدن تأثیر بگذارد و اندام‌های دورتری مانند کبد، ریه و مغز را نیز درگیر کند. به همین دلیل، امروزه میکروبیوم روده به‌عنوان یک «اندام مستقل» با نقش‌های حیاتی ایمنی و متابولیک در نظر گرفته می‌شود که در سلامت و بیماری‌های مزمن، به‌ویژه سرطان کولورکتال، نقش اساسی دارد. بسته به ترکیب و تعامل میکروب‌ها با میزبان، این مجموعه می‌تواند هم در پیشگیری از تومورزایی نقش داشته باشد و هم برعکس، به رشد و پیشرفت آن کمک کند.

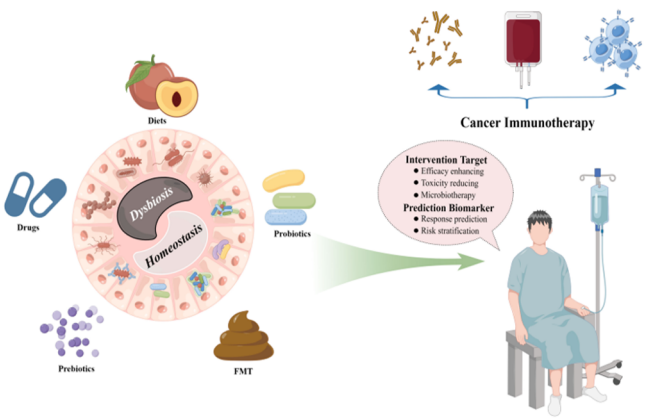
تغییرات میکروبیوم در بیماران مبتلا به سرطان

شواهد زیادی نشان می‌دهد که ترکیب میکروبیوم روده در افراد مبتلا به انواع سرطان دچار تغییرات چشمگیری می‌شود. این تغییرات در تنوع و نوع میکروب‌ها فقط نتیجه بیماری یا درمان نیستند، بلکه خودشان هم می‌توانند در ایجاد و رشد تومور نقش فعالی داشته باشند. در افراد سالم، بیشتر میکروب های روده از دو گروه اصلی Firmicutes و Bacteroidetes تشکیل شده‌اند و مقدار کمتری از Actino-bacteria و Proteobacteria نیز وجود دارد. اما در بیماران سرطانی، مطالعات متعددی نشان داده‌اند که تنوع میکروبی کاهش می‌یابد و نسبت Firmicutes به Bacteroidetes به‌هم می‌خورد. این تغییر معمولاً با افزایش باکتری‌های التهابی همراه است . چنین وضعیتی، یعنی دیس‌بیوز، می‌تواند باعث ایجاد التهاب مزمن در روده شود و مسیرهای سیگنال‌دهی متابولیکی و ایمنی را تغییر دهد، که در نهایت به تغییرات سلولی و رشد تومور منجر می‌شود. برخی از باکتری‌ها به‌طور مستقیم با رشد و پیشرفت تومور ارتباط دارند و به‌عنوان عوامل خطر یا تنظیم‌کننده‌های کلیدی شناخته می‌شوند. برای نمونه، Fusobacterium nucleatum با چسبیدن به سلول‌های پوششی روده (اپیتلیال)، فعال‌سازی مسیر NF-κB و افزایش ترشح مواد التهابی (سایتوکاین‌ها)، به رشد تومور کمک می‌کند . همچنین، برخی از گونه‌های Bacteroides fragilis که سمی به نام fragilysin (BFT) ترشح می‌کنند، می‌توانند به DNA آسیب بزنند و مسیر β-catenin را فعال کنند، که در نهایت موجب تغییرات بدخیم و سرطانی شدن سلول‌ها می‌شود. در سایر انواع سرطان‌ها مانند سرطان کبد و سرطان پانکراس نیز، برهم‌خوردن تعادل میکروبی روده (دیس‌بیوز) مشاهده شده است. به‌ویژه، افزایش باکتری‌هایی مانند Enterococcus و Klebsiella با التهاب گسترده در بدن و پیشرفت سریع‌تر و تهاجمی‌تر بیماری ارتباط دارد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که الگوی میکروبی ویژه هر بیمار می‌تواند به‌عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه برای تشخیص خطر، پیش‌بینی سیر بیماری و ارزیابی پاسخ به درمان مورد استفاده قرار گیرد. بنابراین، شناخت و تحلیل دقیق تغییرات میکروبیوم گامی اساسی در جهت توسعه درمان‌های نوین مبتنی بر هدف‌گیری میکروبیوم در مقابله با سرطان است.

مکانیسم‌های اثرگذاری میکروبیوم بر سرطان

تنظیم دستگاه ایمنی

میکروبیوم روده از طریق مجموعه‌ای از مکانیسم‌های پیچیده متابولیکی، ایمنی و التهابی بر فرآیند سرطان‌زایی تأثیر می‌گذارد. این مکانیسم‌ها می‌توانند بسته به شرایط، باعث پیشرفت تومور شوند یا برعکس، نقش محافظتی در برابر رشد سرطان ایفا کنند . یکی از مهم‌ترین راه‌های اثرگذاری میکروبیوم بر سرطان، تنظیم سیستم ایمنی است. وقتی ترکیب میکروب‌ها متعادل باشد، به بلوغ سلول‌های T، تحمل ایمنی و دفاع ضدمیکروبی کمک می‌کند. اما در حالت دیس‌بیوز، اجزای باکتریایی مثل LPS مدام توسط گیرنده‌های TLR به‌ویژه TLR4 شناسایی می‌شوند و ایمنی ذاتی به‌طور مزمن فعال می‌ماند. این التهاب پایدار، ترشح TNF-α، IL-6 و IL-1β را بالا می‌برد و مسیرهای NF-κB، STAT3 و MAPK را روشن می‌کند؛ نتیجه‌اش بقای بیش‌تر و تکثیر سریع‌تر سلول‌های توموری است. افزون بر این، باکتری Fuso-bacterium nucleatum با تحریک گیرنده‌های بازدارنده مثل TIGIT و CEACAM1، سمّیت سلول‌های NK و T را کاهش می‌دهد و به تومور کمک می‌کند از نظارت ایمنی فرار کند.



تعاملات میان میکروبیوت روده و ایمنی‌درمانی سرطان

متابولیت‌های میکروبی و مسیرهای پیام‌رسانی سلولی

باکتری‌های روده مجموعه‌ای گسترده از ترکیبات زیست‌فعال (متابولیت‌ها) تولید می‌کنند که می‌توانند مسیرهای سیگنال‌دهی سلولی و محیط تومور را تنظیم کنند. در شرایط طبیعی، برخی از این متابولیت ها اثرات محافظتی و ضدتوموری دارند. برای نمونه، اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) مانند بوتیرات، استات و پروپیونات که در نتیجه تخمیر فیبرهای غذایی به‌وسیله باکتری‌ها تولید می‌شوند، نقش مهمی در سلامت سلولی دارند. به‌ویژه بوتیرات با مهار آنزیم‌های هیستون دِاَستیلاز (HDACs) باعث تنظیم اپی‌ژنتیکی ژن‌ها، تحریک تمایز سلولی و القای مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول (آپوپتوز) می شود. در مقابل، برخی از باکتری‌های پاتوژن ترکیباتی با اثرات سرطان‌زا (پروکارسینوژنیک) تولید می‌کنند. از جمله، آمین‌های ثانویه حاصل از تجزیه پروتئین‌ها و اسیدهای صفراوی ثانویه مانند دئوکسی‌کولیک (DCA) و لیتوکولیک (LCA) که تجمع آن‌ها می‌تواند به آسیب DNA و افزایش تکثیر سلول‌های اپیتلیال منجر شود .این متابولیت‌ها همچنین قادرند مسیرهای Wnt/β-catenin و PI3K-Akt را فعال کنند، که در نتیجه باعث افزایش بقای سلولی و مقاومت در برابر آپوپتوز می‌شوند.

تأثیر بر مقاومت درمانی

فراتر از نقش میکروبیوم در شکل‌گیری تومور، امروزه مشخص شده است که برخی از باکتری‌های درون توموری می‌توانند در درمان‌های ضدسرطان تداخل ایجاد کنند. مطالعات نشان داده‌اند که بعضی از این باکتری‌ها آنزیم‌هایی تولید می‌کنند که قادر به تغییر یا غیرفعال‌سازی داروهای شیمی‌درمانی هستند، در نتیجه اثربخشی درمان کاهش می‌یابد. برای مثال، باکتری‌های گروه Gammaproteobacteria آنزیمی به نام سیتیدین دِآمیناز ترشح می‌کنند که داروی جم‌سیتابین , یکی از داروهای اصلی درمان سرطان پانکراس را تجزیه و غیرفعال می‌نماید. علاوه بر این، میکروبیوم می‌تواند از طریق تنظیم پاسخ های ایمنی و تغییر متابولیت‌های التهابی، بر عوارض جانبی و سمیت داروهای ضدسرطان نیز تأثیر بگذارد. به همین دلیل، امروزه میکروبیوت روده به‌عنوان یکی از بازیگران کلیدی ریزمحیط تومور شناخته می‌شود که نه‌تنها در ایجاد سرطان، بلکه در پاسخ به درمان‌های ضدسرطانی نیز نقش تعیین‌کننده‌ای دارد.

میکروبیوم و پاسخ به درمان‌های ضد سرطان

میکروبیوم روده تنها در فرایند سرطان‌زایی نقش ندارد؛ بلکه می‌تواند پاسخ بدن به درمان‌های ضدسرطان را نیز به‌شدت تحت تأثیر قرار دهد. این اثر دو جنبه دارد: از یک‌سو بر کارایی درمان اثر می گذارد و از سوی دیگر بر تحمل بیمار نسبت به عوارض درمان. پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که ترکیب میکروبیوت می‌تواند اثرات شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و ایمنی‌درمانی را تقویت یا تضعیف کند. بـرای نمونه، برخی از ترکیب‌های میکروبی خاص باعث بهبود پاسخ ایمنی ضدتومور در ایمنی‌درمانی‌ها می‌شوند، در حالی که برخی دیگر می‌توانند پاسخ درمانی را سرکوب کنند. از همین رو، میکروبیوم امروزه به‌عنوان یکی از عناصر کلیدی در پزشکی انکولوژیک شخصی‌سازی‌شده مطرح است.

پـژوهش‌های متعددی نشان داده‌اند که میکروبیوت روده می‌تواند از طریق تأثیر بر میزان جذب، سمیت و مسیرهای ایمنی داروها، بر پاسخ بدن به شیمی‌درمانی اثر بگذارد. به‌طور خاص، برخی از باکتری‌های مفید (کومنسال) با فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی ضدتومور، اثر داروهای سیتوتوکسیک را افزایش می‌دهند. برای نمونه، Iida و همکاران (2013) نشان دادند که وجود یک میکروبیوت سالم برای فعال‌سازی پاسخ ایمنی مؤثر توسط داروی سیکلوفسفامید ضروری است. این دارو باعث افزایش نفوذپذیری دیواره روده می‌شود و به باکتری‌های گرم‌مثبت اجازه عبور به گردش خون را می‌دهد. در نتیجه، تولید لنفوسیت‌های T helper 17 و سلول‌های T حافظه‌ای تحریک می‌شود که پاسخ ایمنی ضدتومور را تقویت می‌کند. در مقابل، برخی از باکتری‌های درون‌توموری می‌توانند به‌طور مستقیم با داروهای شیمی‌درمانی تداخل داشته باشند و آن‌ها را غیرفعال کنند. برای مثال، Gammaproteobacteria آنزیمی به نام سیتیدین دِآمیناز تولید می‌کند که داروی جم‌سیتابین – یکی از داروهای اصلی درمان سرطان پانکراس را تجزیه و بی‌اثر می‌کند. این یافته‌ها توضیح می‌دهند که چرا پاسخ بیماران به شیمی درمانی متفاوت است و نشان می‌دهند که اصلاح هدفمند میکروبیوم می‌تواند به‌عنوان یک راهبرد نوین برای افزایش اثربخشی درمان‌های ضدسرطان مورد استفاده قرار گیرد.

میکروبیوم و ایمنی‌درمانی

پـژوهش‌ها نشان می‌دهند ترکیب میکروب‌های روده می‌تواند تعیین کند چه کسی به مهارکننده‌های نقاط کنترلی ایمنی (مثل ضد PD-1/PD-L1 و ضد CTLA-4) بـهتر پاسخ می‌دهد. در بیماران «پاسخ‌گو» و «غیرفعال»، الگوی میکروبی روده با هم فرق دارد. افزایش برخی باکتری‌های مفید مانند Akkermansia muciniphila، Bifidobacterium longum و Faecalibacterium prausnitzii معمولاً با پاسخ بهتر به ایمنی‌درمانی و طول عمر بیشتر همراه است. به‌ویژه، به نظر می‌رسد A. muciniphila با بلوغ سلول های دندریتیک و افزایش ترشح IL-12 کمک می‌کند تا لنفوسیت‌های CD8+ بیشتر وارد ریزمحیط تومور شوند و تومور بهتر هدف قرار گیرد.در مقابل، برهم خوردن میکروبیوم مثلاً به‌دلیل مصرف آنتی‌بیوتیک قبل یا حین درمان اغلب با کاهش چشمگیر پاسخ به ICIs و کاهش بقا همراه است.

تعدیل میکروبیوم برای بهبود پاسخ درمانی

با توجه به یافته‌های اخیر، تعدیل هدفمند میکروبیوم روده به‌عنوان یک رویکرد نویدبخش برای بهبود پاسخ به درمان‌های ضدسرطان مطرح شده است. در حال حاضر، کارآزمایی‌های بالینی در حال بررسی روش‌هایی مانند استفاده از پروبیوتیک‌ها (باکتری‌های مفید)، پری‌بیوتیک‌ها (مواد غذایی تقویت کننده باکتری‌های مفید) و پیوند میکروبیوت مدفوع (FMT) هستند تا بتوانند الگوی میکروبی مطلوب را در بیماران مقاوم به ایمنی‌درمانی بازسازی کنند . در یکی از مطالعات پیشگامانه، انتقال FMT از

اهداکنندگان پاسخ‌گو به بیماران مبتلا به ملانوم متاستاتیک که نسبت به مهارکننده‌های نقاط کنترلی ایمنی (ICIs) مقاوم بودند، باعث بهبود پاسخ درمانی در بخشی از بیماران شد. این یافته نشان داد که تغییر میکروبیوم می‌تواند به‌طور واقعی بر پاسخ ایمنی ضدتومور تأثیر بگذارد. به این ترتیب، درک عمیق از تعامل میان میکروبیوم و درمان‌های ضدسرطان چشم‌اندازهای جدیدی را در انکولوژی یکپارچه ایجاد کرده است؛ جایی که دستکاری هدفمند میکروبیوت روده می‌تواند به‌عنوان یک راهکار کمکی مؤثر در بهبود نتایج درمانی و افزایش پاسخ به درمان‌های ضدسرطان به کار گرفته شود.

رویکردهای درمانی مبتنی بر میکروبیوم

با توجه به نقش اساسی میکروبیوم در سرطان‌زایی و پاسخ به درمان‌های ضدسرطان، امروزه میکروبیوم روده به‌عنوان یک هدف درمانی نوظهور در انکولوژی مطرح شده است. هدف این رویکردها، بازگرداندن تعادل میکروبی یا تعدیل هدفمند ترکیب میکروبیوم است تا بتوان:

- اثربخشی درمان‌های ضدسرطان را افزایش داد
- عوارض جانبی درمان را کاهش داد
- پاسخ ایمنی ضدتوموری را تقویت کرد

رویکردهای اصلی مورد بررسی شامل پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها، انتقال میکروبیوت مدفوع (FMT) و مداخلات تغذیه‌ای هدفمند هستند.

پروبیوتیک‌ها و پری‌بیوتیک‌ها

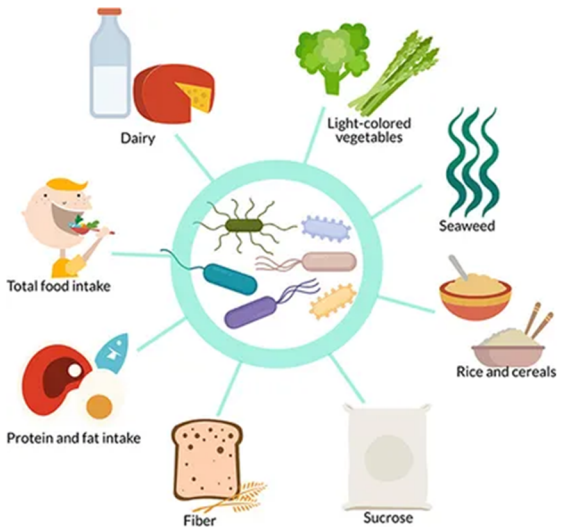
پروبیـوتیک‌ها ریزسازواره‌های زنده‌ای هستند که در صورت مصرف به مقدار کافی، تأثیرات مفیدی بر سلامت میزبان دارند. این اثرات شامل بازگرداندن تعادل فلور روده‌ای، بهبود عملکرد سد مخاطی و کاهش التهاب است .مطالعات نشان داده‌اند که برخی از سویه‌های Lactobacillus، Bifidobacterium و Akkermansia می‌توانند سمیت روده‌ای ناشی از شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی را کاهش داده و در نتیجه تحمل بیمار نسبت به درمان را بهبود بخشند. از سوی دیگر، ترکیب پروبیوتیک‌ها با پری‌بیوتیک ها–یعنی فیبرها یا ترکیباتی که رشد باکتری‌های مفید را تحریک می‌کنند ومی‌تواند پاسخ ایمنی بدن را تعدیل کرده و تولید متابولیت‌های ضدتوموری مانند اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) را افزایش دهد. با این حال، باید توجه داشت که تأثیر پروبیوتیک‌ها به نوع سویه، مقدار مصرف و وضعیت بالینی بیمار وابسته است. این موضوع استانداردسازی استفاده از آن‌ها در درمان سرطان را دشوار می‌سازد و نیاز به پژوهش‌های بالینی دقیق‌تر دارد تا بتوان سویه‌ها و دوزهای بهینه را برای هر نوع سرطان مشخص کرد.

انتقال میکروبیوت مدفوع (Fecal Microbiota Transplantation, FMT)

انتقال میکروبیوت مدفوع (FMT) روشی است که در آن میکروبیوم روده از یک فرد سالم به بیمار منتقل می‌شود تا تعادل میکروبی مطلوب در روده دوباره برقرار گردد. این روش پیش‌تر در درمان عفونت‌های مکرر ناشی از Clostridioides difficile با موفقیت چشمگیری استفاده شده است و اکنون به‌عنوان یک رویکرد نوین در درمان سرطان نیز مورد توجه و بررسی بالینی قرار گرفته است. مطالعات پیشگامانه نشان داده‌اند که انتقال FMT از اهداکنندگان پاسخ‌گو به ایمنی‌درمانی می‌تواند برخی از

بیماران غیرپاسخ‌گو را به پاسخ‌گویان جزئی یا کامل به درمان ضد PD-1 تبدیل کند، به‌ویژه در بیماران مبتلا به ملانوم پیشرفته. این یافته‌ها نشان می‌دهند که دستکاری هدفمند میکروبیوم می‌تواند به عنوان درمان کمکی مؤثر برای بهبود پاسخ به مهارکننده‌های نقاط کنترلی ایمنی (ICIs) مورد استفاده قرار گیرد.علاوه بر این، پژوهش‌های اخیر نشان داده‌اند که استفاده از FMT می‌تواند در کاهش عوارض گوارشی ناشی از شیمی‌درمانی و پرتودرمانی نیز مفید باشد. این روش با بازگرداندن تعادل میکروبی و کاهش التهاب مخاطی، به بهبود تحمل درمان و کاهش آسیب‌های بافتی کمک می‌کند. با این حال، روش انتقال میکروبیوت مدفوع (FMT) هنوز با چالش‌های بالینی و اخلاقی قابل‌توجهی روبه‌رو است. از جمله این چالش‌ها می‌توان به مسائل ایمنی، انتخاب دقیق و مناسب دهندگان، نبود استانداردهای یکنواخت در پروتکل‌های اجرا و احتمال انتقال عوامل بیماری‌زا اشاره کرد. برای غلبه بر این محدودیت ها، پژوهشگران در حال توسعه‌ی کنسرسیوم‌های باکتریایی تعریف‌شده و کنترل‌شده هستند – مجموعه‌هایی از سویه‌های مشخص و ایمن باکتریایی که می‌توانند عملکرد درمانی مشابه FMT را بدون خطرات ناشی از انتقال کامل مدفوع ایجاد کنند. این رویکرد می‌تواند در آینده به‌عنوان جایگزینی ایمن‌تر، قابل‌تکرارتر و از نظر بالینی استانداردتر برای FMT مورد استفاده قرار گیرد.

مداخلات تغذیه‌ای



تاثیر تغذیه بر میکروبیوم روده

تغذیه نقش بسیار مهمی در شکل‌دهی ترکیب و عملکرد میکروبیوم روده دارد و به همین دلیل یکی از عوامل کلیدی در پیشگیری و درمان سرطان به شمار می‌رود.رژیم‌های غذایی غنی از فیبر، میوه و سبزیجات موجب افزایش تولید متابولیت‌های ضدالتهابی مانند اسیدهای چرب زنجیره کوتاه (SCFAs) می‌شوند که اثرات محافظتی بر بافت روده و سیستم ایمنی دارند. در مقابل، رژیم‌های پرچرب حیوانی و سرشار از پروتئین‌های فرآوری‌شده با برهم‌خوردن تعادل میکروبی (دیس‌بیوز) و افزایش خطر سرطان ارتباط مستقیم دارند. پژوهش‌های جدید نیز نشان داده‌اند که رژیم مدیترانه‌ای یا تغذیه مبتنی بر

گیاهان می‌تواند تنوع میکروبیوم روده را افزایش دهد، التهاب را کاهش دهد و پاسخ ایمنی بدن به درمان‌های ضدسرطان را بهبود بخشد. در نتیجه، مداخلات تغذیه‌ای شخصی‌سازی‌شده در ترکیب با رویکردهای درمانی مبتنی بر میکروبیوم می‌توانند با درمان‌های رایج انکولوژیک اثر هم‌افزا (Synergis-tic) ایجاد کنند و نقش مؤثری در بهینه‌سازی درمان بیماران سرطانی داشته باشند.

چالش‌های کنونی و چشم‌اندازهای آینده

با وجود پیشرفت‌های چشمگیر در شناخت نقش میکروبیوم روده در سرطان‌زایی و پاسخ به درمان‌های ضدسرطان، هنوز موانع و چالش‌های علمی، فنی و بالینی متعددی وجود دارد که مانع از بهره‌برداری کامل از پتانسیل این حوزه در انکولوژی می‌شود.

-پیچیدگی و تنوع فردی میکروبیوم

یکی از چالش‌های اصلی، پیچیدگی زیاد و تفاوت‌های فردی در ترکیب میکروبیوم انسان است. ترکیب میکروبی هر فرد تحت تأثیر عوامل مختلفی مانند رژیم غذایی، سبک زندگی، زمینه ژنتیکی، مصرف داروها (به‌ویژه آنتی‌بیوتیک‌ها)، و همچنین عوامل محیطی، جغرافیایی و اجتماعی-اقتصادی قرار دارد. ایـن تنوع بالا، شناسایی الگوهای میکروبی جهانی که بتوان آن‌ها را با نوع خاصی از سرطان یا پاسخ درمانی مشخص مرتبط دانست، دشوار می‌سازد. علاوه بر این، هنوز به‌طور قطعی مشخص نیست که دیس‌بیوز علت بروز سرطان است یا پیامد آن؛ زیرا در بسیاری از مطالعات، رابطه‌ی میان میکروبیوم و سرطان همبستگی‌آمیز است و نه علّی

-محدودیت‌های روش‌شناختی و کاربردی

روش‌های فعلی برای شناسایی و تحلیل میکروبیوم مانند توالی‌یابی ژن 16S rRNA و متاژنومیک شات گان . هرچند اطلاعات باارزشی درباره‌ی ترکیب میکروبی ارائه می‌دهند، اما در درک عملکرد واقعی و پـویایی متابولیکی میکروبیوم محدود هستند. تکنیک‌های پیشرفته‌تر مانند متابولومیک و ترنسکریپتومیک می‌توانند دید عمیق‌تری از تعاملات عملکردی میکروبیوم ارائه دهند، ولی هنوز نیاز به پروتکل‌های استاندارد، قابل تکرار و قابل ادغام در مطالعات بالینی دارند. علاوه بر این، بیشتر داده‌های موجود از مطالعات حیوانی یا مشاهده‌ای به‌دست آمده‌اند که لزوماً بازتاب‌دهنده‌ی پیچیدگی واقعی میکروبیوم انسان نیستند. از این‌رو، حرکت به سوی کارآزمایی‌های بالینی کنترل‌شده و مداخله‌ای که در آن تغییرات هدفمند میکروبیوم (مانند مصرف پروبیوتیک‌ها، FMT یا رژیم‌های غذایی شخصی‌سازی شده) مورد بررسی قرار گیرد، گامی حیاتی برای تأیید اثرات درمانی واقعی و تکرارپذیر این رویکردها محسوب می‌شود.

چشم‌اندازهای درمانی و ادغام در بالینی

در آینده، مسیر پژوهش‌های سرطان به سوی پزشکی دقیق (Precision Medicine) پیش می‌رود؛ رویکردی که در آن میکروبیوم روده به‌عنوان یکی از اجزای کلیدی در درمان جامع سرطان به کار گرفته خواهد شد. تحلیل ترکیب و عملکرد میکروبیوت می‌تواند به‌عنوان نشانگر زیستی (Biomarker) بـرای پیش‌بینی پاسخ بیماران به درمان‌های ضدسرطان–به‌ویژه ایمنی‌درمانی‌ها مورد استفاده قرار گیرد و راه را برای مداخلات درمانی شخصی‌سازی‌شده هموار سازد . یکی از چشم‌اندازهای نوظهور، توسعه‌ی درمان های میکروبیوتیکی نسل جدید است؛ درمان‌هایی که شامل موارد زیر می‌شوند:

- کنسرسیوم‌های باکتریایی تعریف‌شده (ترکیبات دقیق و کنترل‌شده از باکتری‌های مفید)
- پست‌بیوتیک‌ها (متابولیت‌های خالص‌شده و زیست‌فعال با اثرات درمانی)

- نانوفناوری‌های هدفمند بر تعاملات میکروب-تومور.

ایــن رویکردها می‌توانند با تعدیل ریزمحیط تومور و فعال‌سازی ایمنی ضدتومور، اثربخشی درمان‌های کلاسیک را افزایش دهند؛ در حالی‌که عوارض جانبی و خطرات ایمنی را به حداقل می‌رسانند.

در نهایت، دستیابی به این اهداف نیازمند همکاری گسترده میان‌رشته‌ای میان انکولوژیست‌ها، میکروبیولوژیست‌ها، ایمنی‌شناسان و متخصصان بیوانفورماتیک است تا نتایج پژوهش‌های بنیادی به کاربردهای بالینی ایمن، استاندارد و تکرارپذیر تبدیل شوند. در این چشم‌انداز، میکروبیوم به‌عنوان مرز جدید درمان سرطان شناخته می‌شود، مرزی که می‌تواند در دهه‌ی آینده، نحوه‌ی پیشگیری، تشخیص و درمان سرطان را دگرگون کند و پایه‌گذار نسلی تازه از درمان‌های شخصی‌سازی‌شده و زیست‌سازگار باشد.

منابع:

1. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. Nat Rev Cancer. 2013 Nov;13(11):800-12. doi: 10.1038/nrc3610. Epub 2013 Oct 17. PMID: 24132111; PMCID: PMC3986062.
2. Sánchez-Alcoholado L, Ramos-Molina B, Otero A, Laborda-Illanes A, Ordóñez R, Medina JA, Gómez-Millán J, Queipo-Ortuño MI. The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer Development and Therapy Response. Cancers (Basel). 2020 May 29;12(6):1406. doi: 10.3390/cancers12061406. PMID: 32486066; PMCID: PMC7352899.
3. Yachida, S., Mizutani, S., Shiroma, H. et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal distinct stage-specific phenotypes of the gut microbiota in colorectal cancer. Nat Med 25, 968-976 (2019). https://doi.org/10.1038/s41591-019-0458-7
4. Geller LT, Barzily-Rokni M, Danino T, Jonas OH, Shental N, Nejman D, Gavert N, Zwang Y, Cooper ZA, Shee K, Thaiss CA, Reuben A, Livny J, Avraham R, Frederick DT, Ligorio M, Chatman K, Johnston SE, Mosher CM, Brandis A, Fuks G, Gurbatri C, Gopalakrishnan V, Kim M, Hurd MW, Katz M, Fleming J, Maitra A, Smith DA, Skalak M, Bu J, Michaud M, Trauger SA, Barshack I, Golan T, Sandbank J, Flaherty KT, Mandinova A, Garrett WS, Thayer SP, Ferrone CR, Huttenhower C, Bhatia SN, Gevers D, Wargo JA, Golub TR, Straussman R. Potential role of intratumor bacteria in mediating tumor resistance to the chemotherapeutic drug gemcitabine. Science. 2017 Sep 15;357(6356):1156-1160. doi: 10.1126/science. aah5043. PMID: 28912244; PMCID: PMC5727343.
5. Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpinets TV, Prieto PA, Vicente D, Hoffman K, Wei SC, Cogdill AP, Zhao L, Hudgens CW, Hutchinson DS, Manzo T, Petaccia de Macedo M, Cotechini T, Kumar T, Chen WS, Reddy SM, Szczepaniak Sloane R, Galloway-Pena J, Jiang H, Chen PL, Shpall EJ, Rezvani K, Alousi AM, Chemaly RF, Shelburne S, Vence LM, Okhuysen PC, Jensen VB, Swennes AG, McAllister F, Marcelo Riquelme Sanchez E, Zhang Y, Le Chatelier E, Zitvogel L, Pons N, Austin-Breneman JL, Haydu LE, Burton EM, Gardner JM, Sirmans E, Hu J, Lazar AJ, Tsujikawa T, Diab A, Tawbi H, Glitza IC, Hwu WJ, Patel SP, Woodman SE, Amaria RN, Davies MA, Gershenwald JE, Hwu P, Lee JE, Zhang J, Coussens LM, Cooper ZA, Futreal PA, Daniel CR, Ajami NJ, Petrosino JF, Tetzlaff MT, Sharma P, Allison JP, Jenq RR, Wargo JA. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. Science. 2018 Jan 5;359(6371):97-103. doi: 10.1126/science. aan4236. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29097493; PMCID: PMC5827966.
6. Kho ZY, Lal SK. The Human Gut Microbiome - A Potential Controller of Wellness and Disease. Front Microbiol. 2018 Aug 14;9:1835. doi: 10.3389/fmicb.2018.01835. PMID: 30154767; PMCID: PMC6102370.
7. Sun J, Song S, Liu J, Chen F, Li X, Wu G. Gut microbiota as a new target for anticancer therapy: from mechanisms to means of regulation. npj Biofilms and Microbiomes. 2025;11(1):43.
8. Cao Q, Yang M, Chen M. Metabolic interactions: how gut microbial metabolites influence colorectal cancer. Frontiers in Microbiology. 2025;16:1611698.
9. Liu Y, Lau HC-H, Yu J. Microbial metabolites in colorectal tumorigenesis and cancer therapy. Gut Microbes. 2023;15(1):2203968.
10. Xie Y, Liu F. The role of the gut microbiota in tumor, immunity, and immunotherapy. Frontiers in Immunology. 2024;15:1410928.
11. 5.Duan H, Xu B, Luo P, Chen T, Zou J. Microbial metabolites and their influence on the tumor microenvironment. Frontiers in Immunology. 2025;16:1675677.
12. 6.Ciernikova S, Sevcikova A, Mego M. Targeting the gut and tumor microbiome in cancer treatment resistance. American Journal of Physiology-Cell Physiology. 2024;327(6):C1433-C50.
13. Grivennikov SI, Wang K, Mucida D, Stewart CA, Schnabl B, Jauch D, Taniguchi K, Yu GY, Osterreicher CH, Hung KE, Datz C, Feng Y, Fearon ER, Oukka M, Tessarollo L, Coppola V, Yarovinsky F, Cheroutre H, Eckmann L, Trinchieri G, Karin M. Adenoma-linked barrier defects and microbial products drive IL-23/IL-17-mediated tumour growth. Nature. 2012 Nov 8;491(7423):254-8. doi: 10.1038/nature11465. PMID: 23034650; PMCID: PMC3601659.
14. Gur C, Ibrahim Y, Isaacson B, Yamin R, Abed J, Gamliel M, Enk J, Bar-On Y, Stanietsky-Kaynan N, Coppenhagen-Glazer S, Shussman N, Almogy G, Cuapio A, Hofer E, Mevorach D, Tabib A, Ortenberg R, Markel G, Miklić K, Jonjic S, Brennan CA, Garrett WS, Bachrach G, Mandelboim O. Binding of the Fap2 protein of Fusobacterium nucleatum to human inhibitory receptor TIGIT protects tumors from immune cell attack. Immunity. 2015 Feb 17;42(2):344-355. doi: 10.1016/j.immuni.2015.01.010. Epub 2015 Feb 10. PMID: 25680274; PMCID: PMC4361732.
15. Matson V, Fessler J, Bao R, Chongsuwat T, Zha Y, Alegre ML, Luke JJ, Gajewski TF. The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients. Science. 2018 Jan 5;359(6371):104-108. doi: 10.1126/science.aao3290. PMID: 29302014; PMCID: PMC6707353.
16. Urbaniak, C., Lorenzi, H., Thissen, J. et al. The influence of spaceflight on the astronaut salivary microbiome and the search for a microbiome biomarker for viral reactivation. Microbiome 8, 56 (2020). https://doi.org/10.1186/s40168-020-00830-z
17. Zhou, S., Cui, Y., Zhang, Y. et al. Fecal microbiota transplantation for induction of remission in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Int J Colorectal Dis 38, 62 (2023). https://doi.org/10.1007/s00384-023-04354-4
18. O'Keefe SJ. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2016 Dec;13(12):691-706. doi: 10.1038/nrgastro.2016.165. Epub 2016 Nov 16. PMID: 27848961; PMCID: PMC6312102.
19. Spencer CN, McQuade JL, Gopalakrishnan V, McCulloch JA, Vetizou M, Cogdill AP, Khan MAW, Zhang X, White MG, Peterson CB, Wong MC, Morad G, Rodgers T, Badger JH, Helmink BA, Andrews MC, Rodrigues RR, Morgun A, Kim YS, Roszik J, Hoffman KL, Zheng J, Zhou Y, Medik YB, Kahn LM, Johnson S, Hudgens CW, Wani K, Gaudreau PO, Harris AL, Jamal MA, Baruch EN, Perez-Guijarro E, Day CP, Merlino G, Pazdrak B, Lochmann BS, Szczepaniak-Sloane RA, Arora R, Anderson J, Zobniw CM, Posada E, Sirmans E, Simon J, Haydu LE, Burton EM, Wang L, Dang M, Clise-Dwyer K, Schneider S, Chapman T, Anang NAS, Duncan S, Toker J, Malke JC, Glitza IC, Amaria RN, Tawbi HA, Diab A, Wong MK, Patel SP, Woodman SE, Davies MA, Ross MI, Gershenwald JE, Lee JE, Hwu P, Jensen V, Samuels Y, Straussman R, Ajami NJ, Nelson KC, Nezi L, Petrosino JF, Futreal PA, Lazar AJ, Hu J, Jenq RR, Tetzlaff MT, Yan Y, Garrett WS, Huttenhower C, Sharma P, Watowich SS, Allison JP, Cohen L, Trinchieri G, Daniel CR, Wargo JA. Dietary fiber and probiotics influence the gut microbiome and melanoma immunotherapy response. Science. 2021 Dec 24;374(6575):1632-1640. doi: 10.1126/science.aaz7015. Epub 2021 Dec 23. PMID: 34941392; PMCID: PMC8970537.
20. Fong, W., Li, Q. & Yu, J. Gut microbiota modulation: a novel strategy for prevention and treatment of colorectal cancer. Oncogene 39, 4925–4943 (2020). https://doi.org/10.1038/s41388-020-1341-1
21. Helmink, B.A., Khan, M.A.W., Hermann, A. et al. The microbiome, cancer, and cancer therapy. Nat Med 25, 377–388 (2019). https://doi.org/10.1038/s41591-019-0377-7

سردمدار بیماری‌های عفونی مرگبار در مناطق کم‌بهره

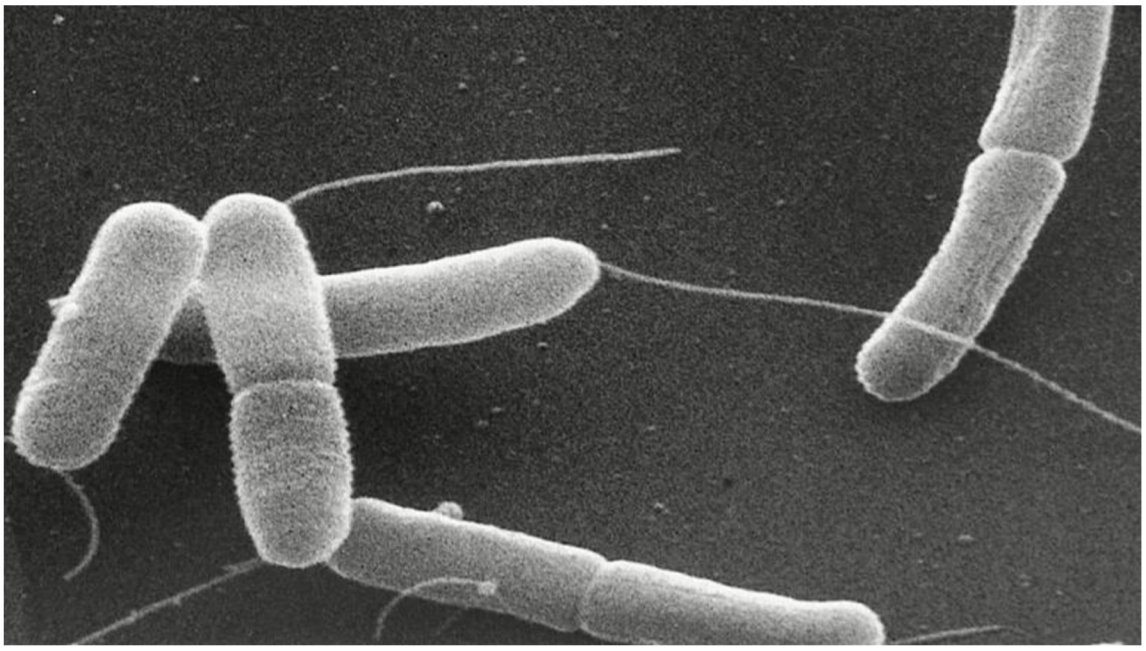
نوشته شده توسط زهرا محبوبی

چکیده

اشریشیا کلی انتروتوکسی‌ژنیک (Enterotoxigenic Escherichia coli؛ ETEC) یکی از مهم‌ترین عوامل اسهال در انسان، به‌ویژه درکودکان خردسالِ کشورهای درحال‌توسعه است. این پاتوژن با ترشح انتروتوکسین‌های حساس به حرارت (LT) و مقاوم به حرارت (ST)، موجب افزایش ترشح مایعات به درون روده و بـروز اسهال آبکی می‌شود. اتصال باکتری به سلول‌های اپیتلیال روده از طریق فاکتورهای کلونی‌زایی (CFها) نخستین مرحله در پاتوژنز عفونت است. روش‌های تشخیصی اصلی شامل واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) بـرای شناسایی ژن‌های سم و آزمون‌های ELISA بـرای آشکارسازی مستقیم توکسین‌ها هستند. درمان عمدتاً بر پایه‌ی جبران مایعات و الکترولیت‌ها است و استفاده از آنتی بیـوتیک‌ها تنها در شرایط خاص توصیه می‌شود. باوجود تلاش‌های گسترده برای تولید واکسن بر پایه CFها و LT، ایمنی‌زایی ناکامل و ناهمگونی آنتی‌ژنی همچنان چالش‌های عمده در توسعه‌ی واکسن مؤثر به‌شمار می‌آید. پیشرفت در شناسایی آنتی‌ژن‌های مشترک و محافظتی، بهره‌گیری از فناوری‌های نوین واکسن‌سازی و انجام کارآزمایی‌های بالینی گسترده‌تر می‌تواند راه را برای دستیابی به واکسنی ایمن و کارآمد علیه ETEC هموار سازد و بار جهانی اسهال و مرگ‌ومیر ناشی از آن را کاهش دهد.

مقدمه

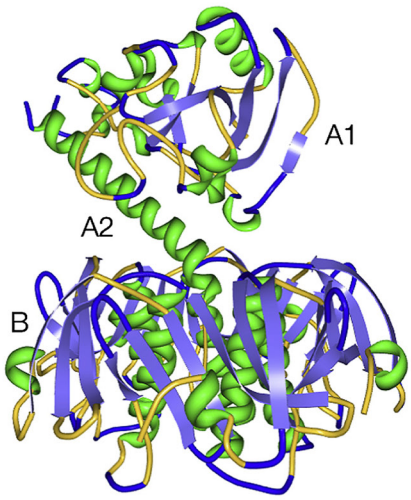
هر ساله، صدها میلیون نفر در سراسر جهان به اسهال مبتلا می‌شوند و بیش از 300 هزار کودک زیر پنج سال در کشورهای کم‌بهره جان خود را از دست می‌دهند. یکی از اصلی‌ترین عوامل این بحران جهانی، اشریشیا کلی انتروتوکسی‌ژنیک (Enterotoxigenic Escherichia coli؛ ETEC) است که به‌ویژه کودکان خردسال را هدف قرار می‌دهد. این پاتوژن با تولید سم‌های حساس به حرارت (LT) و مقاوم به حرارت (ST)،موجب افزایش ترشح مایعات به داخل روده و بروز اسهال شدید می‌شود و علاوه بر مرگ‌ومیر، می تواند رشد و تغذیه کودک را مختل کند. ETEC حدود پنج دهه پیش به‌عنوان عامل اسهال آبکی شبیه وبا شناسایی شد و هنوز تهدیدی مهم برای سلامت کودکان در مناطق کم‌بهره به‌شمار می‌رود. مکانیسم بیماری‌زایی آن شامل اتصال به مخاط روده کوچک از طریق فاکتورهای کلونیزاسیون (CF) و تحویل سم های LT و ST به سلول‌های اپیتلیال است. این تعامل باعث فعال‌شدن کانال‌های یونی مانند CFTR که نهایتاً منجر به ترشح بیش از حد مایعات و اسهال آبکی می‌گردد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که پـروتئین YghJ، یک متالواستراز متصل به موسین، نقش کلیدی در تخریب موسین‌های روده (MUC2 و MUC3) و تسهیل دسترسی ETEC به انتروسیت‌ها دارد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که تعامل بین پاتوژن و میزبان بسیار پیچیده‌تر از تصور گذشته است و شامل عوامل ویرولانسی است که تحویل توکسین و کلنیزاسیون را بهینه می‌کنند. باوجود تلاش‌های فراوان برای توسعه‌ی واکسن‌های مبتنی بر LT و CF، ایمنی حاصل ناکامل باقی مانده و تنوع آنتی‌ژنیCFها همچنان چالشی بزرگی برای تولید واکسن مؤثر است. کشف آنتی‌ژن‌های جدید، درک بهتر پاسخ ایمنی میزبان و پیشرفت در فناوری‌های واکسن‌سازی، مسیرهای تازه‌ای را برای طراحی واکسن‌های محافظتی گسترده علیه ETECگشوده است. چنین پیشرفت‌هایی می‌توانند بار جهانی اسهال و مرگ‌ومیر ناشی از این پاتوژن را کاهش داده و سلامت کودکان در مناطق کم‌بهره را به طور چشمگیری بهبود بخشند.



(تصویر ۱) Entrotoxigenic E .coli باکتری گرم منفی

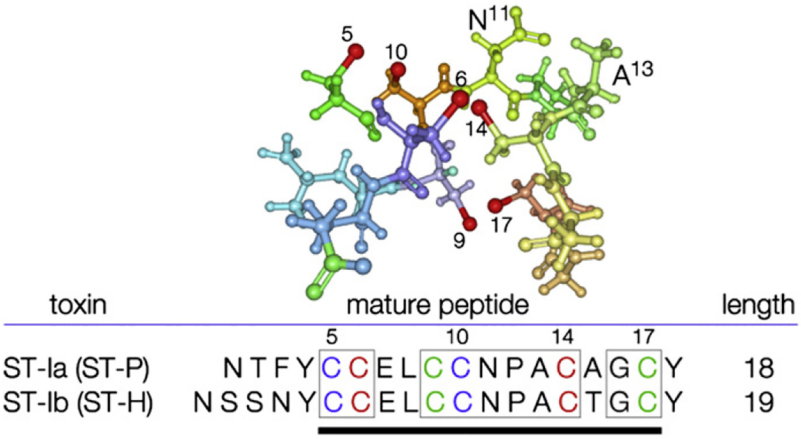
شرح بالینی

بیماری‌زایی: بیماری‌زایی ETEC بر پایه تولید و تحویل توکسین‌های حساس به حرارت (LT) و مقاوم به حرارت (ST) به سلول‌های اپیتلیال روده استوار است. LT مشابه توکسین وبا عمل می‌کند و با ADP - ریبوزیله کردن GSα، آدنوزین سیکلاز را فعال و سطح cAMP را افزایش می‌دهد که به فعال‌شدن کانال CFTR و ترشح مایعات منجر می‌شود. این سم همچنین با کاهش پاسخ ایمنی میزبان و افزایش چسبندگی به اپیتلیوم، کلونیزاسیون باکتری را تسهیل می‌کند.



(تصویر ۲) سم LT حساس به حرارت

ST شامل پپتیدهای کوچک غنی از سیستئین است که به GC-C متصل شده و تولید cGMP را افزایش می‌دهد، در نتیجه فسفوریلاسیون CFTR و اختلال در جذب NaCl رخ داده و تجمع آب و الکترولیت‌ها در روده افزایش می‌یابد. ST به دو فرم STh و STp تقسیم می‌شود و از مسیر TolC ترشح می‌گردد.



(تصویر ۳) سم ST مقاوم به حرارت

ETEC از چندین عامل چسبندگی و حمله به روده برای تثبیت خود و تحویل سم‌ها استفاده می‌کند. برخی از این عوامل روی پلاسمیدها قرار دارند، مانند CFA/I و سایر CFها که به باکتری اجازه می‌دهند به دیواره روده بچسبد و EatA و EtpBAC که مخاط محافظ روده و سلول‌های سطحی را تخریب یا به عنوان پل برای انتقال سم‌ها عمل می‌کنند. علاوه بر این، عوامل کروموزومی مانند فیمبرهای نوع1، پروتئین‌های چسبنده EaeH و پروتئین‌های اتوترانسپورتر نیز به کونیزاسیون باکتری و رساندن سم‌ها کمک می‌کنند. همکاری هماهنگ این عوامل باعث می‌شود ETEC بتواند به‌طور مؤثر باعث بیماری شود.
علائم: علائم عفونت ETEC مشابه وبا است، اما معمولاً خفیف‌تر است و شامل اسهال آبکی غیرخونی، کرامپ‌های شکمی، تهوع و استفراغ است.
تشخیص: واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) برای شناسایی ژن‌های کدکننده LT و ST روش اصلی، دقیق و سریع تشخیص محسوب می‌شود. آزمون‌های ELISA و سایر تست‌های ایمنوسوربنت نیز وجود توکسین را در نمونه آشکار می‌سازند.
پیشگیری و درمان: تاکنون واکسن‌های مختلفی برای ETEC بررسی شده‌اند، اما چالش‌هایی مانند تنوع ژنومی باکتری و تنوع فاکتورهای کلونیزاسیون همچنان وجود دارد، یکی از واکسن‌های شناخته شده، Dukoral، شامل دو بخش است، باکتری کاملاً کشته شده Vibrii cholerae O1 که بدن را بدون ایجاد بیماری تحریک می‌کند و زیرواحد B پروتئین سم وبا که پاسخ ایمنی بدن را فعال می‌سازد. آزمایش‌های میدانی نشان داده‌اند که این واکسن، محافظت کوتاه‌مدت قابل توجهی علیه اسهال شدید ناشی از ETEC تولیدکننده LT ایجاد می‌کند، اما در برابر نوع ETEC تولیدکننده‌ی STموثر نیست. بیش از 20 آنتی‌ژن متمایز در ETEC شناسایی شده است؛ به همین دلیل، رویکردهای چندمؤلفه‌ای ضروری به نظر می‌رسد. بیشتر واکسن‌های درحال‌توسعه ترکیبی از آنتی‌ژن‌های رایج CF/CS و نسخه‌های موتان LT را به کار می‌گیرند. همچنین فاکتورهای ویرولانس جدید مانند EtpA و EatA می‌توانند اهداف مکملی

بـرای طراحی واکسن باشند. استفاده از توکسوئیدها و نسخه‌های موتانLT، علاوه بر ایجاد ایمنی، به عنوان آدجوانت‌های مخاطی نیز عمل کرده و پاسخ ایمنی را تقویت می‌کند. ترکیب واکسن ETEC با سایر پاتوژن‌های روده‌ای مانند Shigell می‌تواند به توسعه‌ی راهکاری جامع برای پیشگیری از اسهال های باکتریایی در کودکان منجر شود. درمان اصلی عفونت ناشی از ETEC جبران مایعات و الکترولیت های ازدست‌رفته است که معمولاً از طریق محلول خوراکی انجام می‌شود؛ در موارد شدید، تجویز مایعات وریدی ضروری است. استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها تنها در موارد خاص و شدید توصیه می‌شود و به‌طور کلی، اولویت درمانی همواره جبران مایعات و الکترولیت است.

جمع‌بندی

پیشرفت‌های اخیر نشان می‌دهد که تعامل بین ETEC و میزبان بسیار پیچیده است. علاوه بر تولید و تحویل توکسین‌های LT و ST، عوامل ویرولانس مانند پروتئاز متالوازی YghJ و پـروتئاز سرین EatA نقش مهمی در تسهیل انتقال سم دارند. این آنزیم‌ها از طریق سیستم ترشح نوع دوم (T2SS) ترشح می‌شوند و دسترسی ETEC به سلول‌های اپیتلیال و تنظیم پاسخ ایمنی میزبان را امکان‌پذیر می‌سازند. تحلیل‌های ژنومی حاکی از آن است که (Commensal strains) می‌توانند مخازنی برای ژن‌های ویـرولانس باشند و سویه‌های پاتوژنیک با جذب این ژن‌ها، قابلیت کلونیزاسیون و بیماری‌زایی خود را بهینه کنند. وجود همولوگ‌های پروتئین‌های تخریب‌کننده‌ی موکوس در سایر پاتوژن‌های روده‌ای مانند Vibrio cholerae و Shigella، نشان می‌دهند که فعالیت هم‌افزای چندین موکیناز یک استراتژی رایج باکتری‌های ایجادکننده اسهال است. این یافته‌ها اهمیت هدف‌گیری هم‌زمان توکسین‌های کلاسیک و عوامل ویرولانس کمکی در توسعه واکسن‌های مؤثر را برجسته می‌کند. بهره‌گیری از ابزارهای ژنومی و پلتفرم‌های نوین کشف آنتی‌ژن، فرصت‌های بی‌سابقه‌ای برای شناسایی اهداف واکسن، از جمله مولکول‌های محافظت‌شده‌ای مانند YghJ، فراهم کرده است. چنین پیشرفت‌هایی می‌تواند بار بیماری های اسهالی مرتبط با ETEC را در سطح جهانی کاهش دهد و سلامت کودکان در مناطق کم‌بهره را بهبود بخشد.

منابع:

1. Fleckenstein JM, Hardwidge PR, Munson GP, Rasko DA, Sommerfelt H, Steinsland H. Molecular mechanisms of enterotoxigenic Escherichia coli infection. Microbes and infection. 2010 Feb 1;12(2):89-98.

2. Fleckenstein JM, Kuhlmann FM. Enterotoxigenic Escherichia coli infections. Current infectious disease reports. 2019 Mar;21(3):9.

3. Luo Q, Kumar P, Vickers TJ, Sheikh A, Lewis WG, Rasko DA, Sistrunk J, Fleckenstein JM. Enterotoxigenic Escherichia coli secretes a highly conserved mucin-degrading metalloprotease to effectively engage intestinal epithelial cells. Infection and immunity. 2014 Feb;82(2):509-21.

زمانی برای مهاجرت، زمانی برای انقراض:
سرنوشت گونه‌ها در این زمینِ داغ

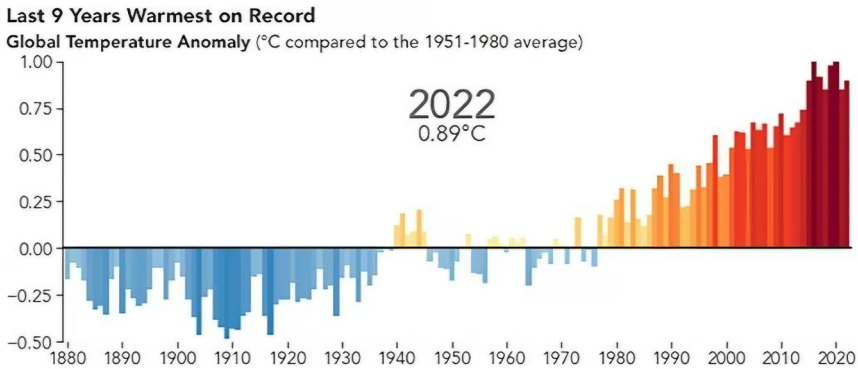
نوشته شده توسط دانیال یوسف بیگی

مقدمه

تغییرات اقلیمی به یکی از بزرگ‌ترین چالش های قرن بیست‌ویکم تبدیل شده است. شتاب گرفتن گرمایش زمین، تغییر در الگوهای بارش، وقوع خشکسالی‌های شدید و ذوب یخ های قطبی نه تنها زندگی انسان‌ها را تحت تاثیر قرار داده، بلکه حیات گونه‌های گیاهی و جانوری را نیز دگرگون کرده است. در این میان، تنوع زیستی که زیربنای تعادل اکوسیستم‌ها و خدمات حیاتی آنهاست، بیش از هرچیز در معرض خطر قرار دارد.[3] زیست‌شناسی و اکولوژی با نگاهی درهم‌تنیده می‌کوشند چگونگی واکنش گونه‌ها و شبکه‌های زیستی به تغییرات اقلیمی را روشن سازند. بررسی مهاجرت گونه‌ها، انقراض موجودات حساس به دما و پیامدهای این روندها بر زنجیره‌های غذایی، درک ما را از آینده حیات بر روی زمین عمیق‌تر می‌کند. همچنین باید به این نکته نیز توجه داشت که تنوع زیستی، سرمایه حیاتی کره زمین است که عملکرد و انعطاف‌پذیری اکوسیستم‌ها را تضمین می‌کند؛ این تنوع در حال حاضر تحت تاثیر مستقیم و غیرمستقیم تغییرات اقلیمی قرار دارد. افزایش میانگین دمای جهانی، تغییر الگوی بارش‌ها، اسیدی شدن اقیانوس‌ها و افزایش فراوانی پدیده‌های جوی، زیستگاه‌های طبیعی را با سرعت بی‌سابقه دگرگون می سازد. در پاسخ به این فشارهای محیطی، موجودات زنده تنها دو راه بیشتر ندارند: و آن سازگاری یا جابجایی است. آنهایی که قادر به هیچ‌کدام نباشند، محکوم به نابودی هستند.[5]

الف) (مهاجرت گونه ها در پاسخ به گرمایش زمین)

یکی از واکنش‌های اصلی موجودات زنده به تغییر اقلیم، جابه‌جایی جغرافیایی است. گونه‌ها برای یافتن شرایط مناسب‌تر دما و رطوبت، قلمرو خود را تغییر می‌دهند. افزایش میانگین دمای جهانی طی چند سال اخیر، حدود 1.1 درجه سانتی‌گراد گزارش شده است و اگر روند کنونی ادامه یابد، تا پایان قرن احتمالا از مرز 2 تا 3 درجه عبور خواهد کرد. چنین افزایشی به ظاهر کوچک، پیامدهای گسترده‌ای بر زیستگاه‌ها دارد.[8]



(شکل ۱) افزایش تاریخی دمای جهانی(2022-1881)

انواع جابه‌جایی در مهاجرت‌ها[2]

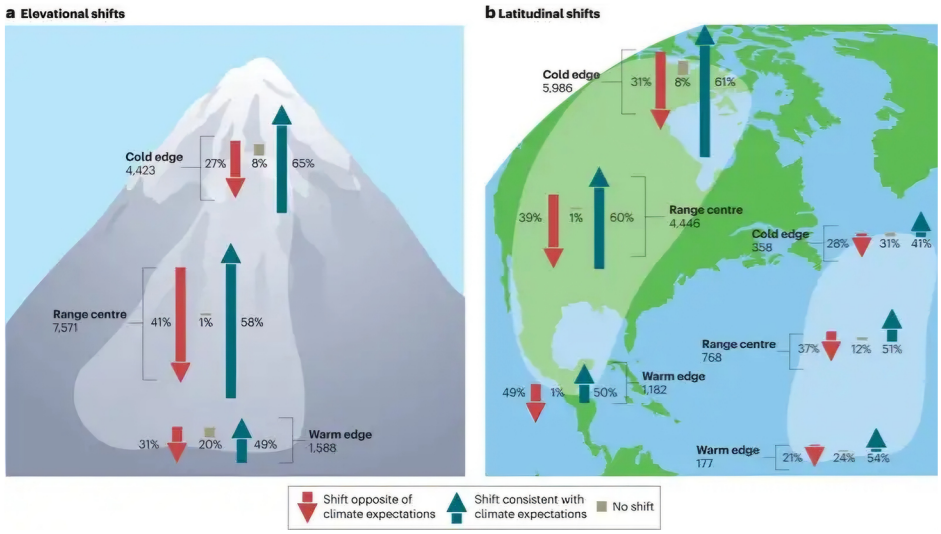
- جابه‌جایی عرضی:

بسیاری از گونه‌ها به سمت عرض‌های جغرافیایی بالاتر حرکت می‌کنند. برای نمونه، بررسی پرندگان مهاجر در اروپا نشان داده است که گونه‌هایی مانند چلچله‌ها و سینه‌سرخ‌ها زودتر از گذشته به سمت شمال بازمی‌گردنند.[6]

- جابه‌جایی ارتفاعی:

در مناطق کوهستانی، گونه‌های گیاهی و جانوری برای فرار از گرما به ارتفاعات بالاتر مهاجرت می‌کنند. گیاهان آلپی در رشته‌کوه‌های آلپ و هیمالیا نمونه‌های بارز این روند هستند.

این جابه‌جایی‌ها در ظاهر راهکاری برای بقاء به نظر می‌رسند، اما پیامدهای اکولوژیک دارند: ورود گونه‌های جدید به زیستگاه‌های بومی می تواند رقابت شدیدی میان گونه‌های مهاجر و بومی ایجاد کند. برخی گونه‌های مهاجر ممکن است به عنوان شکارچی یا رقیب تازه وارد اکوسیستم شوند و تعادل آن را بر هم بزنند.[4] نمونه‌ی بارز آن، گسترش ماهی‌های مهاجم در آب‌های شیرین آمریکای شمالی در اثر تغییر دماست که بقای گونه‌های بومی را تهدید کرده است.



(شکل ۲) جابجایی ارتفاعی(a) و جابجایی عرضی(b)

- **تفاوت در سرعت مهاجرت:**

یک چالش بزرگ این است که سرعت مهاجرت در بین گونه‌ها یکسان نیست. گونه‌هایی با توانایی تحرک بالا (مانند بسیاری از پرندگان یا حشرات پرنده) می‌توانند به سرعت حرکت کنند، در حالی‌که گونه های با تحرک پایین‌تر (مانند بسیاری از گیاهان، خزندگان یا دوزیستان) بسیار کندتر جابه‌جا می‌شوند. این امر می‌تواند منجر به جدایی اکولوژیک شود.[1]

- تله های قدیمی(Climate Traps):

همه‌ی گونه‌ها راه فراری ندارند، گونه‌هایی که در حال حاضر در بالاترین نقاط کوهستانی یا شمالی ترین نقاط قاره‌ها زندگی می‌کنند، جایی برای عقب‌نشینی ندارند و در معرض خطر بیشتری قرار می‌گیرند.

ب) (انقراض گونه‌های حساس به دما) [7،1]

همه‌ی گونه‌ها توانایی مهاجرت ندارند.گونه‌هایی که دامنه‌ی بوم‌شناختی محدودی دارند یا به شرایط محیطی خاصی وابسته‌اند، بیشتر در معرض انقراض قرار می‌گیرند.

- آمفیبیان‌ها:

قورباغه طلایی کاستاریکا به عنوان یکی از نمادهای اثرات تغییر اقلیم شناخته می‌شود. این گونه به تغییرات کوچک در دما و رطوبت حساس بود و اکنون منقرض شده است.[6]

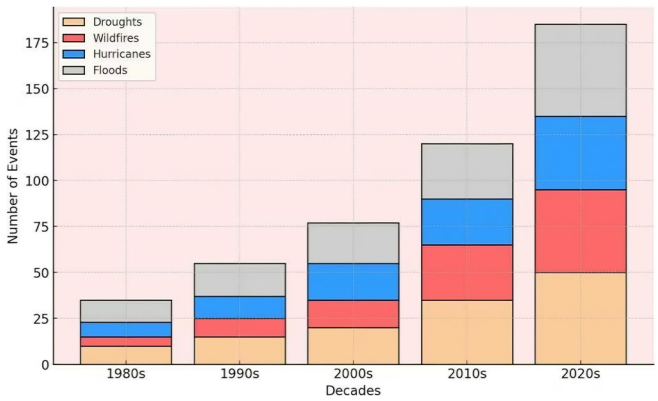
- مرجان ها:

سفیدشدگی مرجان‌ها در اقیانوس‌های آرام و هند به‌طور مستقیم با افزایش دمای آب ارتباط دارد. نابودی صخره‌های مرجانی نه‌تنها گونه‌های همزیست با آنها را از بین می‌برد، بلکه میلیون‌ها انسان وابسته به منابع غذایی و حفاظتی این اکوسیستم‌ها را نیز دچار مشکل می‌کند.[4]

- پستانداران قطبی:

خرس قطبی نمونه‌ای شناخته‌شده است. کاهش یخ‌های شناور موجب شده است مسیر شکار و تولیدمثل این حیوان با خطر جدی روبه‌رو شود.

انقراض این گونه‌ها فراتر از نابودی یک موجود زنده است، هرگونه حلقه‌ای در زنجیره‌ی غذایی است و حذف آن می‌تواند پیامدهای دومینویی برای کل اکوسیستم داشته باشد.[7]



(شکل ۳) نرخ انقراض پیش بینی شده ناشی از تغییرات اقلیمی براساس منطقه و گروه

ج) تغییر در هماهنگی فنولوژیک(Phenological Mismatch)
تغییرات اقلیمی چرخه‌های طبیعی را به هم می‌زند. برای مثال ممکن است زمان شکوفه‌دهی گیاهان به دلیل گرمایش زودتر از موعد رخ دهد، اما زمان مهاجرت حشرات گرده‌افشان(مانند زنبورها) با این تغییر هماهنگ نباشد. این ناهماهنگی موجب کاهش موفقیت تولیدمثلی هم برای گیاه و هم برای حشره می شود که در بلندمدت جمعیت هردو را کاهش می‌دهد.[4]

د) اثر دومینو (اختلال در شبکه ها و زنجیره های غذایی) [1]
مهاجرت نامتقارن و انقراض محلی گونه‌ها اثرات خود را در تمام سطوح اکوسیستم نمایان می‌سازد.

- تغییر در ساختار جامعه‌ی زیستی:

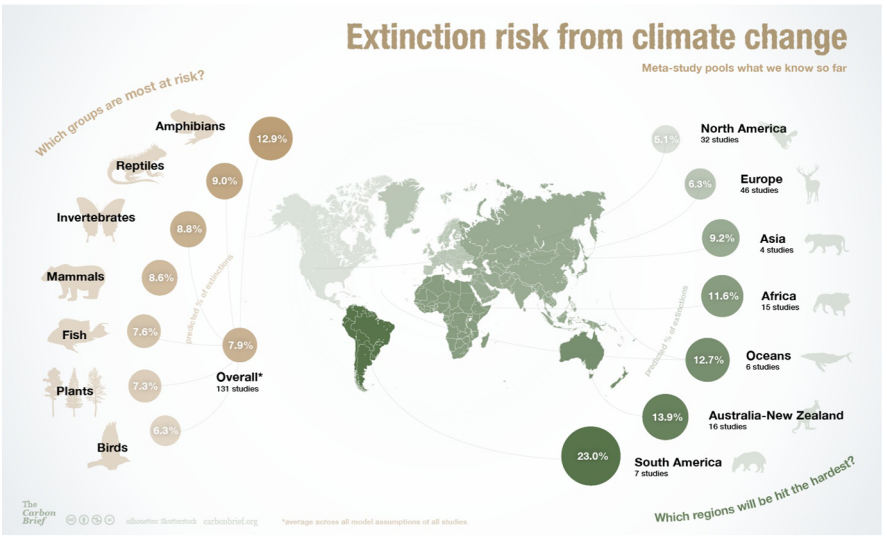
با ورود گونه‌های جدید به یک اکوسیستم (که ممکن است رقبای تازه، شکارچیان جدید یا بیماری‌های نوظهور باشند) تعادل موجود برهم می‌خورد و گونه‌های بومی تحت فشار بیشتری قرار می‌گیرند.

- گسست در زنجیره‌ی غذایی:

از بیـن رفتن یک گونه کلیدی می‌تواند اثرات فاجعه‌باری داشته باشد. برای مثال کاهش جمعیت یک شکارگر خاص ممکن است منجر به افزایش بی‌رویه‌ی جمعیت طعمه‌هایش و در نتیجه، نابودی پوشش گیاهی شود. به‌طور مشابه، انقراض یک گرده‌افشان خاص می‌تواند بقاء بسیاری از گیاهان را تهدید کند.

- کاهش مقاومت و پایداری اکوسیستم:

تنوع زیستی، پایه و اساس اکوسیستم‌هاست، با کاهش تعداد گونه‌ها و از بین رفتن تعاملات میان آنها، اکوسیستم‌ها در برابر مخاطرات بعدی (مانند آتش‌سوزی، بیماری‌ها یا طوفان‌ها) آسیب‌پذیرتر می شوند و توانایی‌شان در ارائه خدمات اکوسیستمی (مانند تصفیه‌ی آب، گرده‌افشانی محصولات کشاورزی) کاهش می‌یابد.



(شکل ۴) افزایش فراوانی رویدادهای شدید آب و هوایی مرتبط با تغییرات اقلیمی

ه) راهکار ها و چشم انداز آینده

باوجود بحران‌های پیش‌رو اقدامات علمی و مدیریتی می‌توانند اثرات تغییرات اقلیمی بر تنوع زیستی را کاهش دهند:

1- پایش مداوم گونه‌ها: استفاده از فناوری‌هایی مانند ماهواره‌ها، حسگرهای زیست‌محیطی و مدل های اکولوژیکی برای پیش‌بینی تغییرات پراکنش گونه‌ها.[5]

2- راهروهای زیستی: ایجاد کریدورهای طبیعی برای اتصال زیستگاه‌ها و تسهیل مهاجرت گونه‌ها[1]

3- مناطق حافظت شده‌ی پویا: طراحی مناطقی که بتوانند با تغییر زیستگاه‌ها منطبق شوند.

4- کاهش انتشار گازهای گلخانه‌ای: مهم‌ترین راهکار بلندمدت کاهش مصرف سوخت‌های فسیلی و توسعه‌ی انرژی‌های تجدیدپذیر است.

5- همکاری بین المللی: کنوانسیون تنوع زیستی(CBD) و توافق‌نامه‌ی پاریس نمونه‌هایی از تلاش های جهانی هستند که باید تقویت شوند.[3]

و) نتیجه‌گیری

پیـوند زیست‌شناسی و محیط‌زیست در موضوع تغییرات اقلیمی بیش از هر زمان دیگری آشکار شده است. مطالعه‌ی مهاجرت گونه‌ها، انتقراض موجودات حساس و تغییرات در زنجیره‌های غذایی نشان می‌دهد که تغییرات اقلیمی صرفا یک بحران محیطی نیست، بلکه بحران زیستی و اکولوژیک است که کل شبکه‌ی حیات را تهدید می‌کند.[4]

حفظ تنوع زیستی به معنای حفظ پایداری حیات بر روی زمین است، همان‌گونه که هر ژن در بدن یک موجود نقشی ویژه دارد، هرگونه نیز در اکوسیستم جهانی نقشی غیرقابل جایگزین ایفا می‌کند. از این رو مقابله با تغییرات اقلیمی نه‌تنها یک وظیفه‌ی زیست محیطی، بلکه ضرورتی برای بقای همه‌ی موجودات زنده از جمله انسان محسوب می شود.[6]

منابع:

1. Bellard, C., Bertels Meier, C., Leadley, P., Thriller, W., & Cour champ, F. (2012). Impacts of climate change on the future of biodiversity. Ecology Letters, 15(4), 365-377.

2. Chen, I. C., Hill, J. K., Ohlemüller, R., Roy, D. B., & Thomas, C. D. (2011). Rapid range shifts of species associated with high levels of climate warming. Science, 333(6045), 1024-1026.

3. IPCC. (2022). Climate Change 2022: Impacts, adaptation, and vulnerability. Contribution of Working Group II to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change. Cambridge University Press.

4. Parmesan, C., & Yohe, G. (2003). A globally coherent fingerprint of climate change impacts across natural systems. Nature, 421(6918), 37-42.

5. Pörtner, H. O., Roberts, D. C., Polychasia, E. S., Moneyback, K., Tignor, M., Alegría, A., ... & Weyer, N. M. (Eds.). (2022). Climate Change 2022: Impacts, adaptation and vulnerability. IPCC Sixth Assessment Report. Cambridge University Press.

6. Root, T. L., Price, J. T., Hall, K. R., Schneider, S. H., Rosenzweig, C., & Pounds, J. A. (2003). Fingerprints of global warming on wild animals and plants. Nature, 421(6918), 57-60.

7. Thomas, C. D., Cameron, A., Green, R. E., Bakkens, M., Beaumont, L. J., Collingham, Y. C., ... & Williams, S. E. (2004). Extinction risk from climate change. Nature, 427(6970), 145-148.

8. Walther, G. R., Post, E., Convey, P., Menzel, A., Parmesan, C., BeeBee, T. J., ... & Bierlein, F. (2002). Ecological responses to recent climate change. Nature, 416(6879), 389-395

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 اساسی ترین واکنش های فیزیولوژیک بدن به آسیب بافتی است که شامل بازسازی ساختار و عملکرد بافت آسیب دیده می شود. هر گونه اختلال در این فرآیند می تواند منجر به ترمیم ناقص، ایجاد اسکار نامطلوب یا حتی تبدیل به زخم مزمن گردد. به همین جهت، شناخت دقیق اجزای بیولوژیکی آن، انواع زخم ها، مراحل ترمیم، سلول ها و مولکول های دخیل و چالش های پیش رو، برای پژوهشگران و پزشکان از اهمیت بسیار برخوردار است.

تعریف زخم، طبقه بندی انواع زخم ها و اهمیت ترمیم زخم

اصطلاح زخم (wound) به معنای هرگونه پارگی یا اختلال در پیوستگی ساختاری و عملکردی بافت زنده است، که می تواند شامل پوست، مخاط، عضله، تاندون، عروق، اندام های داخلی یا سایر بافت های نرم باشد. بر این اساس، حتی آسیب های عمیق که سطح پوششی ظاهرا سالم دارند (مثل هماتوم یا له شدگی عضلانی) نیز در گستره زخم قرار می گیرند(1).

برای فهم بهتر مکانیسم ترمیم، زخم ها از منظر های متعددی طبقه بندی می شوند:

الف) باز و بسته:

زخم باز :(open wound) وقتی سطح پوششی (پوست، مخاط) شکسته شده و بافت زیرین در معرض محیط یا میکرو ارگانیسم ها قرار می گیرد(2).

زخم بسته :(closed wound) سطح ظاهرا دست نخورده است اما بافت های 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 نسبتا منظم و خلاف انتظار طی می شود(3).

زخم مزمن :(chronic wound) زخم هایی که فرایند ترمیم آن ها مطابق یک توالی منظم و به موقع پیش نمی رود. بر اساس تعریف، زخم مزمن¬ به زخم هایی اطلاق می شود که نتوانسته اند در مدت زمانی معمول وارد فاز های ترمیم شوند(3).

ج) بر اساس علت/میزان آلودگی:

در محیط بالینی، زخم ها ممکن است بر اساس منشا (تروماتیک، جراحی، ایسکمیک، التهابی) یا میزان آلودگی (تمیز، تمیز-آلوده، آلوده، عفونی) طبقه بندی شوند، که این امر در پیش بینی 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):

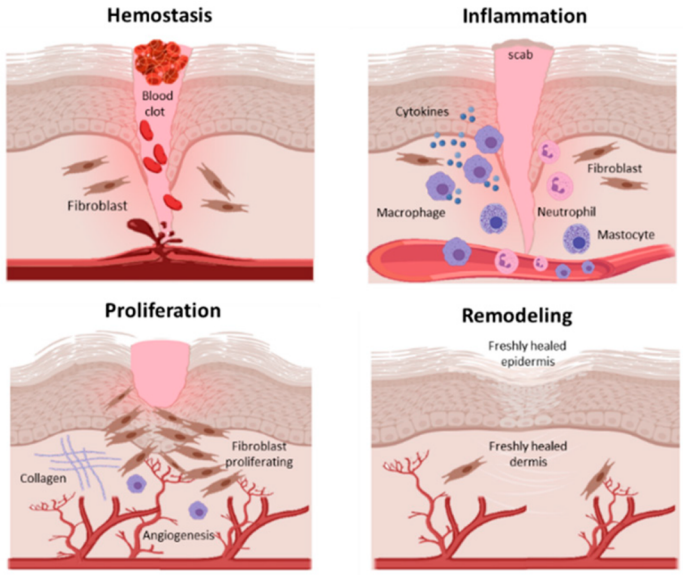
زخم هایی که از قبل حاوی باکتری، چرک یا بافت های مرده هستند و به دلیل زخم های مزمن درمان نشده، تاخیر در مراقبت یا وجود بافت مرده در محل زخم به وجود می آیند. این نوع زخم ها برای درمان نیاز به تمیز کردن، برداشتن بافت های مرده و درمان آنتی بیوتیکی قوی دارند. ترمیم این نوع زخم حدود 20 الی 30 روز زمان می برد 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 (he-mostasis)، فاز التهاب (inflammatory phase) ، مرحله تکثیر (proliferative phase) و مرحله بازسازی (remodeling /maturation)(9). (شکل1)



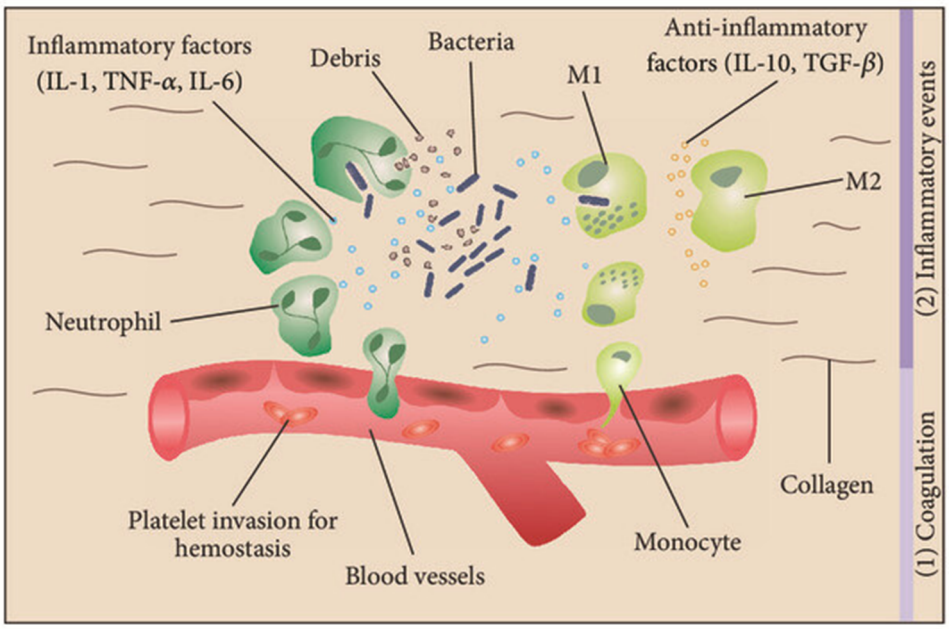
شکل (۱)

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 عملا آغاز فاز التهابی را تنظیم می کند. پلاکت‌ها 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 نوتروفیل‌ها طی 24 تا 48 ساعت نخست شروع می‌شود. نوتروفیل‌ها در پاسخ به سیگنال های کموتاکتیک مشتق از پلاکت‌ها، 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. نوتروفیل‌ها 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-β و FGF مسیر ورود زخم به فاز تکثیری را فراهم می کنند. آن ها مهاجرت فیبروبلاست‌ها، 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 کمکی 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 می‌شود(11). (شکل2)

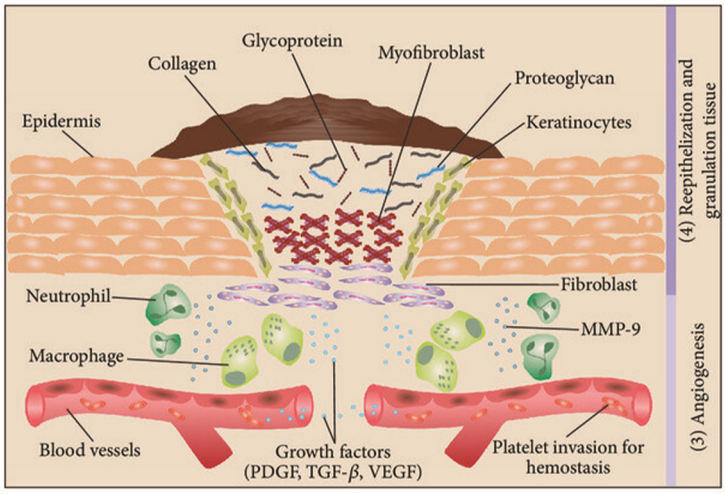


شکل (۲)

۳. مرحله تکثیر

مرحله تکثیر تقریبا از روز چهارم پس از ایجاد زخم آغاز می‌شود. با فروکش کردن التهاب، انواع مختلف سلول ها وارد فاز فعال سازی، تکثیر و مهاجرت می شوند تا بازسازی بافت آسیب دیده امکان پذیر گردد. ایـن مرحله با فعالیت هماهنگ فیبروبلاست ها، کراتینوسیت ها و سلول های اندوتلیال مشخص می شود و نتیجه آن شکل‌گیری بافت گرانولاسیون (granulation tissue) است. فیبروبلاست ها در این مرحله نقش محوری دارند و با تولید ماتریکس خارج سلولی اولیه، داربستی موقتی برای ادامه ترمیم فراهم می کنند(12).

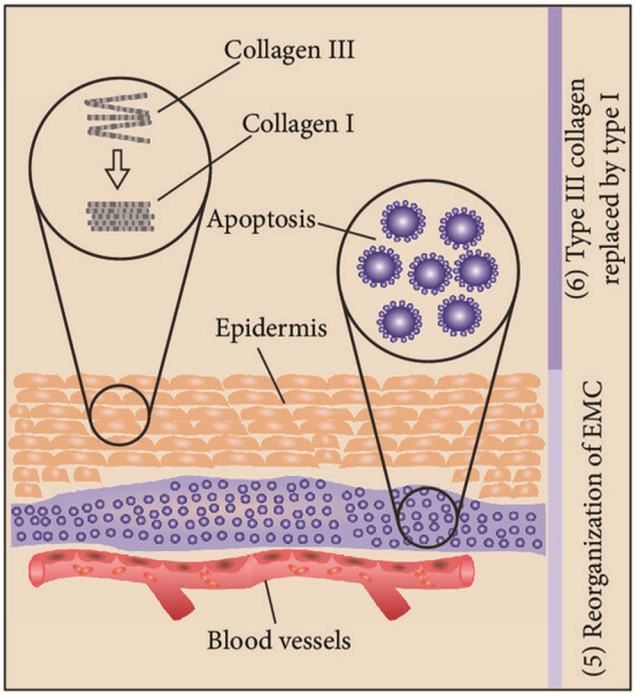
سلول های اندوتلیال از طریق فرآیند رگ زایی (angiogenesis)، یعنی تشکیل مویرگ های جدید از عروق موجود، خون رسانی و اکسیژن رسانی ضروری را برای بافت در حال ترمیم تأمین می کنند. هم زمان، کراتینوسیت ها از لبه های زخم مهاجرت کرده و با تقسیم سلولی، سطح زخم را بازپوشانی می کنند؛ فرایندی که اپیتلیال سازی (epithelialization) نام دارد. در ادامه این مرحله، بخشی از فیبروبلاست‌ها تحت تأثیر سیگنال هایی مکانیکی و بیوشیمیایی به میوفیبروبلاست ها تمایز می یابند؛ سلول هایی با توانایی انقباض که با کشیدن بافت اطراف، موجب کوچک شدن اندازه زخم می شوند(13). تشکیل بافت گرانولاسیون زمانی رخ می دهد که فیبروبلاست ها به ماتریکس موقت مهاجرت کرده و با تکثیر، اجزای اصلی ماتریکس خارج سلولی شامل کلاژن، پروتئوگلیکان ها 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 می سازد. 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 می دهد(14). (شکل3)



شکل (۳)

۴. مرحله بازسازی

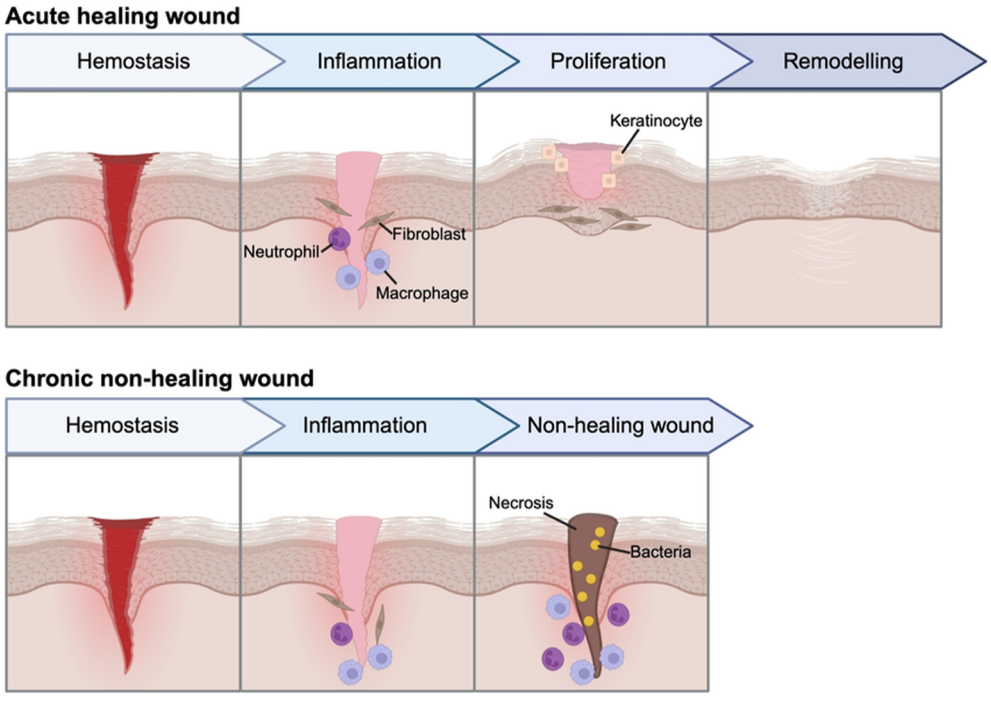
مرحله بازسازی آخرین مرحله ترمیم زخم است که تقریبا از 3 هفته پس از آسیب آغاز می شود و می تواند بین 1 تا 2 سال ادامه یابد. در این مرحله، بافت های جدید تشکیل شده در مرحله تکثیر بازسازی می شوند تا انسجام و استحکام بیشتری پیدا کنند. ویژگی های اصلی این مرحله شامل بازسازی کلاژن و انقباض زخم است. فیبروبلاست 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 می‌شود. 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، فیبروبلاست‌ها 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) (شکل5)



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 ایـن 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-α , IL-1β 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 ترمیمیM2 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-1β , IL-6 ,IFN-γ, TNF-α 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 هایM2 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 M2وECM) و رگ زایـی (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-α) 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 Metalloproteinasesو 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 آن ها در ترمیم زخم بود(19, 21).

2. سلول های ساختاری (غیرالتهابی)

سلول هایی مانند کراتینوسیت ها، فیبروبلاست ها و سلول های اندوتلیال علاوه بر نقش ساختاری در تنظیم پاسخ ایمنی و پیشبرد ترمیم زخم نیز نقش بسزایی دارند(20, 21).

1.2 کراتینوسیت ها

سلول های اصلی اپیدرم (از سلول های اپیتلیال) هستند و مستقیما در اپیتلیالیزاسیون مجدد (Re-epithelialization) در فاز تکثیر نقش دارند(19). در فاز التهاب با ترشح سیتوکین ها و فاکتورهای رشد متعدد از فیبروبلاست ها و ماکروفاژ ها(مانند EGF) و IL-8 تکثیر و مهاجرت کراتینوسیت ها را تحریک می کنند. کراتینوسیت ها و سلول های آسیب دیده با تولید کموکاین CCL2 سبب فراخوانی مونوسیت های CCR2+به محل زخم می شوند. این مونوسیت ها با شناسایی کموکاین مربوطه به ماکروفاژ بدل میشوند. کراتینوسیت ها در مرحله تکثیر برای حرکت به ناحیه زخم، با کمک آنزیم MMP1 راه خود را به سمت لبه های زخم باز می کنند (20, 21).

2.2. سلول های اندوتلیال

این سلول ها لایه ای بین جریان خون و بافت زیرین را تشکیل می دهد و نقش اساسی در هموستاز و رگ زایی دارند. رگ زایی مهم است زیرا تامین و انتقال اکسیژن و مواد مغذی به سلول های فعال تکثیر شونده مهم است. رگ زایی توسط کموکاین های دارای موتیف ELR (ELR+ chemokines) تقویت می شود. سلول های پوشاننده رگ های خونی (ECs) تکثیر و حرکتشان به سمت مقصد توسط فاکتور های رشد مانند PDGF , FGF, VEGF تعدیل می شود(19, 20).

3.2.فیبروبلاست ها و میوفیبروبلاست ها

فیبروبلاست ها و میوفیبروبلاست ها سلول های 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 فیبروبلاست ها با فاکتور های رشد و سیتوکین های مختلفی تحریک می شود. آن ها ماتریکس خارج سلولی (ECM) (یک شبکه سه بعدی از پروتئین ها و مولکول ها ست.) از نوع VEGF را سنتز می کنند که عمدتا شامل کلاژن است.(19, 21) میوفیبروبلاست ها توسط سیتوکاین TGF-β1 به میوفیبروبلاست تمایز می یابند. میوفیبروبلاست با فنوتیپ انقباضی انقباض زخم و باز سازی را تنظیم می کنند. آن ها کلاژن نوع I و III را رسوب می دهند. پس از ترمیم فعالیت میوفیبروبلاست ها متوقف شده و بخش عمده آن با آپوپتوز حذف می شود. عدم تنظیم این فرایند یا بقای میوفیبروبلاست ها منجر به اسکار بیش از حد (Fibrosis) مانند کلوئید (Keloid)شود(19, 20, 21).

3. فرایند ترمیم زخم همانطور که دیدیم به طور اساسی توسط مولکول های سیگنالینگ مانند فاکتور های رشد(GF)، سیتوکین(Cytokine) ها و کموکاین(Chemokine) ها کنترل می شود.

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

VEGFو 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-β 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-β 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 IL-1β, TNF-α 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-β 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-1, IL-8 (CXCL1) IL-2, در جذب نوتروفیل ها نقش دارند. IL-8 همچنین مهاجرت کراتینوسیت ها را تحریک میکند(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-κB اثر گذار باشد. NF-κB یک از اصلی ترین تنظیم کننده های ژن پیش التهابی است.

با اصلاح رونویسی ژنتیکی از طریق فعال سازی مسیرهای 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 می‌شود و زخم ها به حالت مزمن در می آیند. ایـن اختلال معمولا ناشی از سه عامل کلیدی است: تشکیل بیوفیلم های میکروبی، هیپوکسی بافتی و ایجاد اسکارهای پاتولوژیک.

تشکیل بیوفیلم میکروبی

بیـوفیلم ها، جوامع میکروبی سازمان یافته ای هستند که باکتری هایی مانند Staphylococcus aureus، Pseudomonas aeruginosa، Acinetobacter baumannii و Klebsiella pneumoniae در 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 می‌شود. 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 می‌کند، 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 می‌شود 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. ایـن 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-1α می‌شود، 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 پاتولوژیک

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 β 1 و TGF β2، 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).

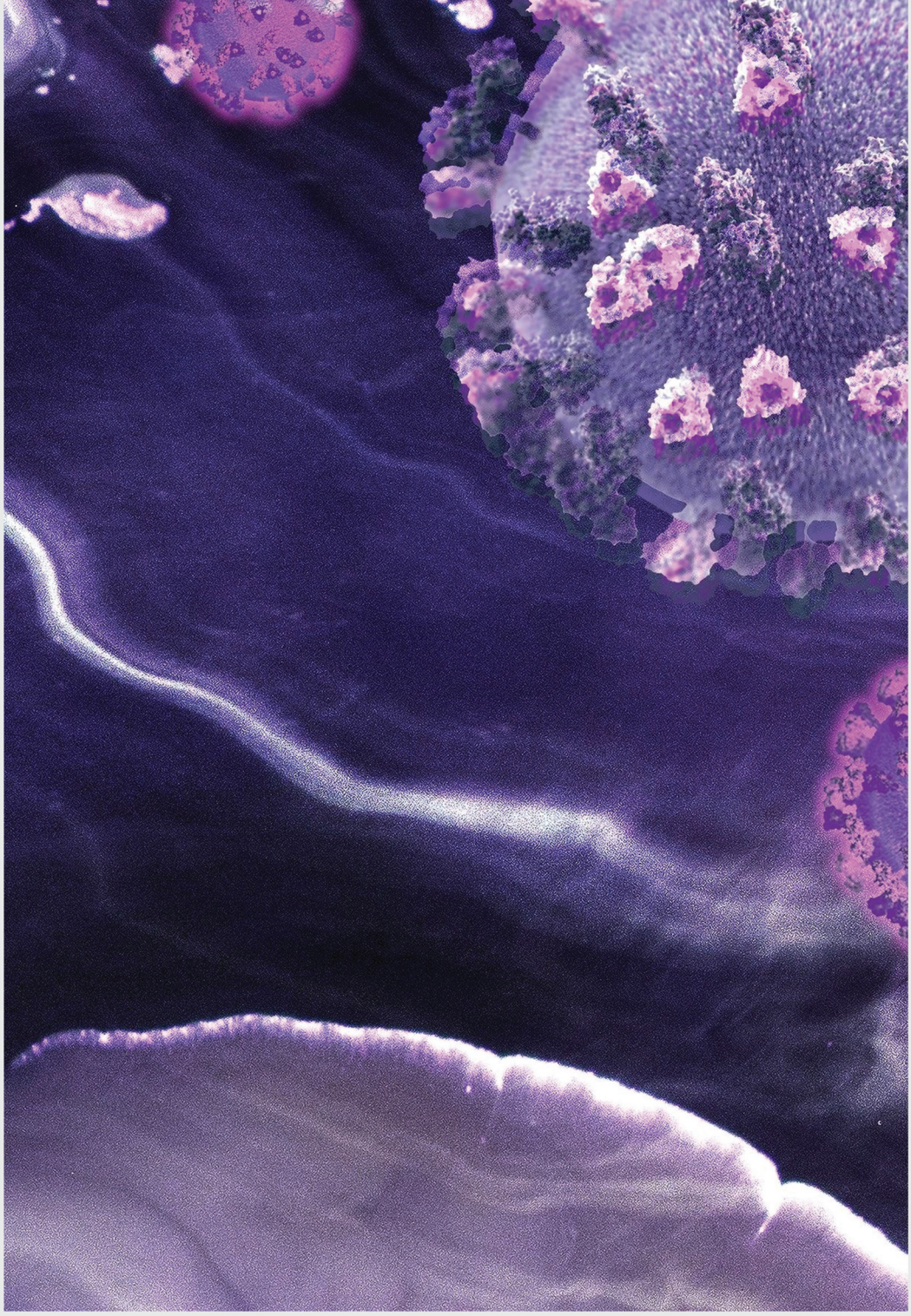
نتیجه گیری

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. ایـن 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 کاملا 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 بیوفیلم 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 فیبروژنیک مانند TGF-β 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 بیوفیلم 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, Saparov 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. Biomedicines. 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. Kazemeini 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).



پـل های ارتباطی :

Zhivarpr@gmail.com | Shahedbiology