

بایوکن



✓ فاژدرمانی، جایگزینی برای
آنٹی بیوتیکی

✓ استفاده از پروتئین های نوترکیب
در ساخت انسولین

✓ بلاستما و سلول های بنیادی
پلاتارین

✓ کرونا ویروس ۲۰۱۹، طبیعی
یا ساختکی؟

✓ محور روده-مغز، ارتباط با برخی
بیماری های سیستم عصبی

✓ بررسی مروری بیماری ژنتیکی
پروانه ای

معرفی نشریه

به نام خدا

اول خداوند را سپاس می گوییم که این توفیق نصیب ما شد که قدمی هر چند کوچک در راه علم برداریم؛ سپس از شما خوانندگان و علم دوستان عزیز بابت انتخاب این نشریه کمال تشکر را داریم.

نشریه پیش رو حاصل تلاش مجموعه بزرگ اتحاد زیست شناسان ایران است. این مجموعه شامل گروه های مختلف با اهدافی صنفی و علمی است.

امید است که مورد استقبال شما دانشجویان عزیز واقع شود. اهداف نشریه شامل ارائه جدیدترین و جالب ترین مقالات علمی و بیان ساده علم و به خصوص زیست شناسی و علوم پایه است، که در این روزهای کنونی مورد اجحاف واقع شده. در نهایت از همه دست اندکاران، تیم نویسندها، تیم داوری، تیم مدیریت، ویراستاران و تمام عزیزانی که ما را در این راه یاری داده اند کمال تشکر را داریم.

با تشکر ویژه از
دکتر سجاد بابایی
دکتر اهرابی
خانم دکتر بذرافشان
و خانم دکتر فرازمند

• هیئت تحریریه •

فائزه سرکار خرمی، زهره ابراهیمی، مهرنوش صیغی، مریم مقصود
مریم حریمی، امیر حسنی، محمدثه متقدی، فاطمه سادات علوی

محمد فولادیان، علی رضا سعیدی، سانا ز سلطانی، فاطمه وگندی، زینب ذاکریان
زهره سادات سجادی، محمدثه نیک فلاح لیلی، زهرا براتی، صبا خیرالدین
مهدیه عسگری، ماندانه ابراهیم زاده، فاطمه یوسف صابر، منصوره فهیمی

• مقالات •

• ویراستاران •

محمد مهدی ثابت عهد
ساناز سلطانی
آیلار خلیق اخلاقی
طناز سخاورز
فاطمه عیاس نژاد اصل
حسن حسین پور
محمد رضا فردوست

فاطمه روزبهانی، فائزه شمس الدینی، سینا قبادی
مرضیه قپانچی، فاطمه موسوی، نرگس نصوحیان
پریسا ناصحی، حدیث مغفوری، نیوشاجوادزاده
زهرا دارونی، فاطمه رضایی بدر، سانا ز سلطانی
مارگریتا آدمیان، محمدرضا فرودست، پارمیدامستجابی
شمیم صلواتی، زهرا نیاسری نسلجی، نازنین احمدی
طاهره قربان دایی، شیما خادم حسینی
صدراء دانشوری، ساجده رهبران، فاطمه نجاتی
محمد جواد ضیا، امیر حسین قطب الدین
زهرا السادات موسوی بفرؤئی
شیدا مفرد، محمد پور رجب

مسئول فنی: بهمن مرادی

سردبیر: محمد مهدی ثابت عهد

طرح و صفحه آرائی
فاطمه همراهی، مانیا هاشم زاده

معرفی اعضاء نشریه
BIOCAN
Biologists can...

فهرست

سخن سر دیبر.....
کرونا ویروس ۲۰۱۹، طبیعی یا ساختگی؟.....	۱
استفاده از سلول بنیادی جهت درمان بیماری های عفونی (AIDS).....	۵
پرینت سه بعدی بافت های انسان.....	۶
شناسایی ترکیباتی که فعالیت سلول های بنیادی پوست را تحریک می کنند.....	۸
مهندسی آنژیم برای مبارزه با بیماری میتوکندری.....	۹
زیست شناسی از گفته ها تا واقعیت.....	۱۰
مهندسی بافت و ساخت اندام و نانوذراتی که به عنوان دارو استفاده میشوند.....	۲۰
کنترل ریز گردها و استفاده از روش های جایگزین به جای مالچ پاشی نفتی	۲۲
دریاچه ارومیه.....	۲۵
کارآفرینی.....	۲۷
صاحبه جناب آقای دکتر انعامی.....	۳۰
محور روده-مغز: ارتباط با برخی بیماری های سیستم عصبی.....	۳۶
blastema و سلول های بنیادی پلانارین (Blastema and planarian stem cells)	۴۴
فاز درمانی، جایگزینی برای درمان آفتی بیوتیکی.....	۵۴
بررسی مروری بیماری ژنتیکی پروانه ای.....	۶۰
استفاده از پروتئین های نوتروکیب در ساخت انسولین.....	۷۵

سخن سردبیر

هوالحق؛

هیچگاه فکر برآن نمیرفت که ذره ای اینچنانی مردم
رابه عقب نشینی و ادار کند و جایگزین تاریخی جنگ
های جهانی شود. روزهایی در پیش داریم که زندگی تنها
تحت تاثیر مولکول ها و ریزمولکول هاست و هیچ سیاست
دیگر آنرا پنهان نمیکند.

برآن شدیم تا از خودمان شروع کنیم و علم زیست را
در دانشگاه و خارج از مرزهای آن گسترش دهیم تا دیگر
اتفاقات شگفتانه دنیا دستهایمان را نبندد و دلمان به
آگاهی قرص باشد. ما، جامعه زیست شناسی، اتفاقی از
دانش نمیگوییم و امید به زندگی را سرسبز میداریم.

محمد مهدی ثابت عهد

کرونا ویروس ۲۰۱۹، طبیعی یا ساختگی؟

چکیده

مقدمه

ویروس عامل بیماری کووید-۱۹ برای اولین بار در شهر ووهان چین و در یک بازار فروش حیوانات گزارش شد. طولی نکشید که محققان چینی فهمیدند که این ویروس با دیگر ویروس‌های خانواده کرونا متفاوت است. داده‌های میکروسکوپی و نوع ماده ژنتیک ویروس حاکی از آن بود که این ویروس، نومتولد شده‌ای از خانواده کرونا ویروس‌ها است و آن را سینдром حاد تنفسی^(۱) (sars-cov2) نام‌گذاری کردند. حدود دو سوم از کسانی که مبتلا به این ویروس بودند از همان بازار فروش حیوانات خرید کرده بودند، بازاری که در آن حیواناتی از جمله سگ، خرگوش، خفاش، پنگولین و... فروخته می‌شد. به سرعت دستورالعمل‌های لازم برای مقابله و پیشگیری با این ویروس جدید به سراسر جهان ارسال شد و آمار چین و کشورهای دیگر از مبتلایان و قربانیان این ویروس اذهان عمومی را به سمت آن معطوف ساخت. بیماری حاصل از این ویروس باعث ایجاد علائمی مانند مشکلات تنفسی، سرفه خشک، سر درد و در موارد شدید اسهال و استفراغ می‌باشد. حال بزرگترین سوال مردم و البته محققان و مسئولان این است که آیا این ویروس از عمد ساخته شده یا همانند سارس، مرس، ماربورگ، نیپا و... منشا حیوانی داشته و به انسان رسیده.

با توجه به همه گیری ویروس کووید-۱۹ و به مخاطره افتادن جان افراد در سرتاسر جهان، اذهان عمومی به این می‌اندیشند که این ویروس چگونه وارد زندگی آن‌ها شده و پاسخ این پرسش در دستان کدام مقام مسئول یا کدام دانشمند است؟ در این مقاله تلاش کرده ایم تا به بهترین نحو و ساده ترین کلام، بدون هیچ گونه جانب داری و از دید علمی به این سوال پاسخ دهیم. علاوه بر، این تلاش کردیم که به صورت مختصر به موضوعات مهمی که به فهم بهتر مطلب کمک می‌کند، رسیدگی کنیم؛ مانند نحوه اثر ویروس و بررسی فیزیولوژی خفاش که مشکوک ترین ناقل ویروس به انسان است.

مواد و روش

در این مقاله از نتیجه تحقیقات محققان استرالیایی که در زمینه کشف نحوه اثر کووید-۱۹ در انسان بوده است کمک گرفته شده. این مقاله نخستین تحقیقات ثمریخش در کشف شیوه اثر این ویروس بوده است.

همینطور استفاده از تصاویر آپلود شده در سایت usatoday.com منجر به افزایش کیفیت مقاله شده است.

سایت viralzone.expasy.org که در رابطه با ویروس‌های مختلف اطلاعات دقیقی را در اختیار پژوهشگر می‌گذارد، دسترسی به مطالب را برای نویسنده این مقاله افزایش داده است. در ابتدای ورود به سایت تمام اطلاعات به روز در رابطه با ویروس sars-cov2 مشخص و قابل دسترسی می‌باشد.

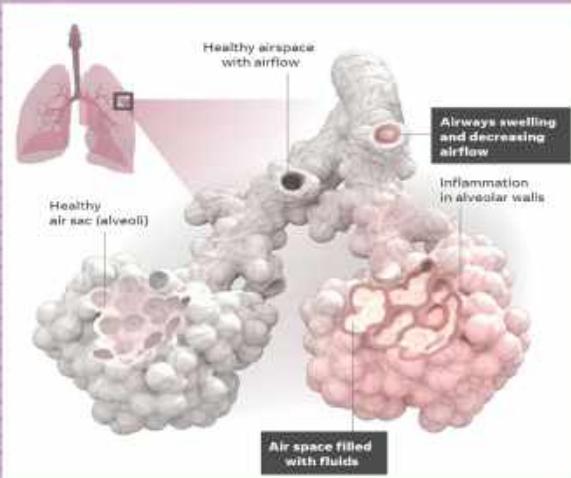
Sars-cov2 ساختار

برای جواب دادن به سوال بالا ابتدا باید ویژگی و ساختار ویروس کووید-۱۹ را شناخت. این ویروس دارای یک توالی نوکلئوتیدی با قند ریبوz می‌باشد که به آن RNA می‌گویند. به طور کلی ژنوم کرونا ویروس‌ها نسبت به سایر ویروس‌های RNA دارای ترکیبی باشد. اطراف این RNA را یک پوشش پروتئینی فراگرفته و در نهایت تمام این ساختار درون کپسیدی از جنس لیپید و پروتئین قرار می‌گیرد. یکی از مهم ترین بخش‌های این ویروس گلیکوپروتئینی به نام SPIKE با به اختصار

اطلاعات بدست آمده در رابطه با فیزیولوژی خفاش منوط به مطالعه فیزیولوژی این پستاندار در سایت Britannica.com بوده است. این سایت که مربوط به دایرة المعارف بریتانیا می‌باشد اطلاعات جامع و مفیدی را در زمینه‌های مختلف علوم در اختیار کاربران خود قرار می‌دهد.

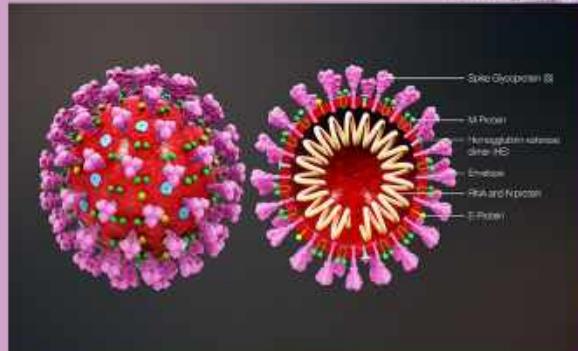
کرونا ویروس ۲۰۱۹، طبیعی یا ساختگی؟

بین بردن سلول از آن خارج شده و به دیگر سلول‌ها حمله می‌کند. اکنون سلول‌های ایمنی بدن در صدد مقابله با این عامل خارجی بر می‌آیند. مهم ترین این سلول‌ها نوتروفیل ها و سلول‌های T (سلول‌های فولیکولی کمک کننده CD4 و CD8) می‌باشند که از سراسر بدن به سمت ریه‌ها می‌آیند و با ترشح آنتی‌بادی‌های مختلف سعی می‌کنند با ویروس مقابله کنند. دو تاز آنتی‌بادی‌هایی که در افراد مبتلا پیدا می‌شوند IgM و IgG این نام دارند. اما کرونا ویروس می‌تواند بر این سلول‌ها اثر گذارد و باعث گیج شدن آن‌ها شود به طوری که سلول‌های ایمنی علاوه بر اینکه باعث نابودی ویروس‌ها می‌شوند به سلول‌های ریه هم آسیب می‌زنند (به نظر می‌رسد که ویروس باعث ایجاد اختلال در عملکرد سایتوبکین‌ها می‌شود که وظیفه ایجاد ارتباط بین سلول‌های ایمنی را بر عهده دارد). در اکثر موارد سیستم ایمنی می‌تواند به ویروس غلبه کند. اما در موارد حاد با به طول انجامیدن روند مبارزه سلول‌های ایمنی و ویروس‌ها، سیستم ایمنی ضعیف شده و باکتری‌ها می‌توانند به قسمت‌های مختلف بدن حمله ور شوند و به راحتی آسیب‌هایی را در نواحی مختلفی همچون کلیه‌ها و دستگاه گوارشی ایجاد می‌کنند و حتی می‌توانند سلول‌های آلوئولی در انتهای نایزک‌ها را از بین ببرند و در این صورت بیمار به دستگاه تنفس مصنوعی نیازمند خواهد شد.



تصویر ۲: سلول‌های آلوئولی در انتهای نایزک‌ها یکی از مهم ترین بخش‌هایی که sars-cov2 باعث آسیب‌ان می‌شود و تبادل گاز‌های تنفسی با خون را مختل می‌کند.

S می‌باشد که دور تا دور این ویروس قرار گرفته است و به وسیله آن می‌تواند به گیرنده‌های مخصوص خود در سطح سلول متصل شود. این گیرنده ACE2 نام دارد و در سلول‌های ریه بیان می‌شود. البته در سطح ویروس پروتئین‌های دیگری مانند پروتئین M و E نیز دیده می‌شود. با اینکه ساختار این ویروس کمی ترسناک به نظر می‌رسد اما مانند سایر ویروس‌ها پوشش لپیدی آن به عنوان نقطه ضعف‌ش طلقی می‌شود و به راحتی با حل‌های آلی و صابون از بین می‌رond.



تصویر ۱): ساختار ویروس کووید-۱۹ و معرفی پروتئین‌های غشایی آن

mekanizm ویروس

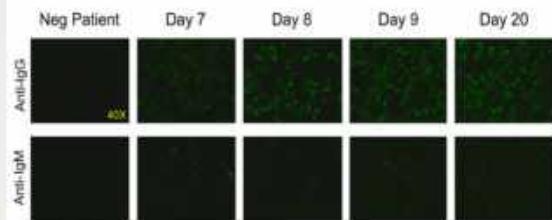
اکنون با ساختار این ویروس آشنا شدیم و بهتر می‌توانیم به بحث فایق آییم. اما قبل از بررسی و تحلیل سوال مطرح شده در عنوان مقاله عملکرد ویروس را نیز بررسی می‌کنیم. ویروس sars-cov2 می‌تواند از طریق قطرات ریز تنفسی از فردی به فرد دیگر منتقل شود. این قطرات با سرفه یا عطسه فرد ناقل یا بیمار در محیط پخش می‌شوند. این ویروس برای ورود به ریه انسان از راه‌های چشم، دهان و بینی استفاده می‌کند مانند بسیاری از ویروس‌های تنفسی دیگر. علاوه بر این توانایی زنده ماندن روی سطوح مختلف از چند ساعت تا چند روز را دارا می‌باشد. پس از ورود ویروس‌ها از طریق منافذ ذکر شده، به ریه می‌رسند و قاعده‌سی‌های اولین سلول اولین سلول‌هایی هستند که توسط sars-cov2 آلوده می‌شوند. ماده ژنتیک ویروس وارد این سلول‌ها می‌شود و با استفاده از آنزیم‌ها و پروتئین‌های سلول تکثیر پیدا می‌کند و پس از تکثیر با از

کرونا ویروس ۲۰۱۹ طبیعی یا ساختگی؟

ویروس، این ویروس از خفash به پنگولین و از پنگولین به انسان رسیده. این موضوع اصلا دور از انتظار نیست زیرا تمام ویروس هایی که ژنوم آن ها از نوع RNA می باشد در حین تکثیر و همانند سازی دچار موتاسیون هایی می شوند و این موتاسیون موجب می شود که برخی از رفتار های ویروس تغییر کند و حتی تبدیل به ویروسی جدید شود یا اینکه برای ادامه حیات خود از گونه ای به گونه ای دیگر نقل مکان کنند و گونه جدید را تحت تاثیر قرار دهند. از طرف دیگر داده های ژنتیکی در رابطه با ویروس کووید-۱۹ به راحتی اثبات می کند که این ویروس از ویروس های کرونای قبلی مشتق نشده است زیرا اگر این موضوع ثابت می شد احتمال مهندسی بودن آن بسیار بالا بود. البته سیستم دیگری نیز در این ویروس تازه دیده می شود و آن مکانیزم پیچیده جدا شدن قسمت های پروتئین ۵ در حین اتصال می باشد که باعث به وجود آمدن دو قسمت ۵۱ و ۵۲ می شود. هنوز مشخص نیست که این مکانیزم چه اثری بر روی انسان خواهد داشت و آیا به عملکرد بهتر ویروس کمک می کند یا یک نقطه ضعف برای آن طلقی می شود. حال این مکانیزم در ویروس های هم خانواده sars-cov2 دیده نمی شود و بازهم می تواند علت ساختگی بودن ویروس را رد کند زیرا طراحی مکانیزمی به این پیجیدگی و پیش بینی اثرات آن بر روی انسان علاوه بر نیاز به دانشی فراتر از دانش امروزی بشر به آزمون و خطای نیازمند است که این موضوع بسیار بعید می باشد.

چرا خفash؟

از گذشته دور تا به الان ویروس های زیادی از گونه های جانوری مختلف به انسان رسیده اند و اسامی تعدادی از آن های نیز در تاریخ ثبت شده است. در میان این جانوران نام خفash بارها به گوش ما خورده است و ویروس هایی چون سارس، هندراء، ابولا، نیپا، ماربرگ و... از این پستاندار پرنده به انسان ها رسیده و آسیب های مختلفی را به نسل بشری وارد کرده است. اما سوالی که برای ما پیش می آید این است که چرا این ویروس های متتنوع از خفash به



تصویر ۳: آنتی بادی های IgM و IgG است که در پلاسماهای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ یافت می شوند. این آنتی بادی ها به وسیله مواد فلورورست رنگ آمیزی شده است و تصاویر آن ها از روز ۷ام تا ۲۰ام پس از ظهور نشانه های بیماری ثبت شده است.

بررسی در مقیاس سلوولی و مولکولی

برای بررسی ساختگی بودن یا طبیعی بودن ویروس دو قسمت مهم آن یعنی ماده ژنتیک و پروتئین ۵ آن بررسی می شود. با بررسی ها در رابطه با این ویروس دریافتند که ژنوم sars-cov2 با ویروس کرونا موجود در خفash ۹۶ درصد شباهت دارد که باعث می شود فرضیه انتقال این ویروس از خفash به انسان قوت بگیرد (البته در این صورت ویروس یا به طور مستقیم از خفash به انسان رسیده و یا ابتدا وارد بدن جانوری دیگر شده و سپس به انسان منتقل شده است). اگر در مقیاس سلوولی و مولکولی به عملکرد کووید-۱۹ توجه کنیم در می یابیم که اتصال پروتئین ۵ به گیرنده ACE2 از طریق ۶ آمینواسید روی پروتئین ۵ انجام می شود. یکی از این ۶ آمینواسید در پروتئین ۵ ویروس سارس نیز دیده می شود. و این نشان می دهد که نحوه اتصال ویروس sars-cov2 و سارس تقریبا با هم متفاوت است در حالی که هر دو گیرنده یکسانی دارند. اما قصه اینجا جالب تر می شود که بدایم ۴ تا از ۶ آمینواسید در پروتئین ۵ کرونا ویروس خفash و هر ۶ آمینواسید در پروتئین ۵ کرونا ویروس پنگولین شبیه به sars-cov2 هستند.

تفسیر و بحث

با توجه به مطالب گفته شده به چندین علت می توانیم ساختگی بودن این ویروس را رد کنیم. از جمله اینکه شباهت بسیار زیاد ویروس به ویروس های پنگولین و خفash قانون انتخاب طبیعی را بیان می کند و به محققان می فهماند که طی انتخاب طبیعی و تغییرات ژنوم

کرونا ویروس ۲۰۱۹ طبیعی یا ساخته‌گی؟

به عنوان مثال از بین بردن جنگل‌های استرالیا و شهر سازی در آن مناطق باعث شد بسیاری از خفash‌ها محیط زیست خود را از دست دهند و به ناچار با انسان‌ها هم‌زیست شوند که نتیجه این هم‌زیستی منجر به انتقال و شیوع ویروس هندرآ شد. همچین شرایطی نیز در کشور مالزی رخ داد که نتیجه آن با انتقال ویروس نیپا به خوک و سپس انسان همراه شد.

نتیجه گیری

به عنوان صحبت آخر از زبان یک بیولوژیست، انتخاب طبیعی از صفات طبیعت است و همه ما جزئی از طبیعت هستیم که دست کم گرفتن قدرت آن می‌تواند عواقبی جبران ناپذیر را به دنبال داشته باشد. همه مانسبت به اعمال خودمان بلکه بر محیط اطرافمان و طبیعت اثرخواهد گذاشت. ما انسان‌ها بارها از تجاوز به محیط زیست گونه‌ها و جانوران دیگر آسیب دیده ایم. همانند شیوع ویروس‌های مختلفی جون ابولا و sars-cov2. البته آسیب‌های مابه گیاهان و جانوران مختلف نیز اثرات بسیار بدی را در زندگی ما ایجاد کرده است که در اینجا فرصت بررسی آن نیست. حال همه ماباید نسبت به حفاظت از طبیعت اطراف خود مسئولیت پذیر باشیم و از نفوذ به محیط زیست جانداران و ایجاد تغییر در آن بپرهیزیم زیرا آسیب به طبیعت آسیب به خودمان و نسل آینده مان است.

منابع:



انسان یا سایر موجودات میرسد؛ یا اگر واقعاً منشا اصلی کووید-۱۹ خفash است چرا خود خفash را آلوده نمی‌کند و برای او خطرنکار است. در ابتدا باید بگوییم که برای اثر گذاشتن یک ویروس بی‌روی یک گونه نیاز به وجود گیرنده مخصوص آن ویروس در آن گونه می‌باشد در غیر اینصورت ویروس عملاً برای گونه مورد نظر بی‌خطر است. اما جواب این سوالات را می‌توان در ویژگی‌های منحصر به فرد این جانور در پرواز نیز بددست آورده زیرا زمانی که خفash پرواز می‌کند برای تامین انرژی پرواز مواد زائدی را تولید می‌کنند که این مواد برای ادامه حیات ویروس‌ها مضر است و آن‌ها از بین می‌برد علاوه بر این دمای درونی بدن خفash‌ها در زمان پرواز به بالای ۴۰ درجه سانتی گراد می‌رسد که این دما برای بسیاری از ویروس‌ها غیرقابل تحمل است ولی می‌توان گفت ویروسی چون sars-cov2 توانسته است خود را در برابر این دما مقاوم سازد و به همین علت است که برای از بین بردن آن به دمایی حدود ۵۶ درجه سانتی گراد نیاز داریم. در نتیجه این ویروس می‌تواند تدبیح ناچیز انسان را تحمل کند. در کنار همه این‌ها ویروس‌ها با ورود به بدن خفash‌ها با یک پاسخ شدید اینترفرونی رو به رو می‌شوند و شناس آنچنانی برای بقا ندارد اما هستند ویروس‌هایی که با همه این موارد باز هم می‌توانند خفash‌ها را مبتلا کنند. خفash‌ها به علت زندگی اجتماعی که دارند ویروس‌های آن‌ها می‌توانند به راحتی از فردی به فردی دیگر یا حتی به گونه‌های دیگر خفash‌ها منتقل شوند.

اگر به جست و جوی علت سرایت ویروس‌ها از خفash به انسان هستید و گمان می‌کنید که تمام این مشکلات زیر سر خفash هاست باید این موضوع را مطرح کنیم که همواره انسان‌ها با کشتن و تغذیه کردن از آن‌ها یا از بین بردن محیط زیست آن‌ها باعث انتقال این ویروس‌ها شده‌اند. به عنوان مثال از بین بردن جنگل‌های استرالیا و شهر سازی در آن مناطق باعث شد بسیاری از خفash‌ها محیط زیست آن‌ها باعث انتقال این ویروس‌ها شده‌اند.

استفاده از سلول پیوندی چهت در طان بیماری های عفونی (AIDS)



دومین فرد درمان شده:

آدم کاستیلجو ۴۰ ساله معروف به بیمار لندن که در سال ۲۰۰۳ به ویروس HIV مبتلا و در سال ۲۰۱۲ دچار سرطان خون از نوع لنفوم هاچکین شد که در سال ۲۰۱۶ به علت شدت زیاد و خامت حال بیمار برای اقدامات درمانی پیوند سلول بنیادی آماده شد.

پس از عمل پیوند استخوان ردیابی ویروس در خون، CSF بافت های بدن و ... انجام شد و با گذشت زمان کاهش چشمگیر تیتر ویروس در این افراد متوجه عدم توانایی تکثیر ویروس HIV در بدن شدند و البته ممکن است به صورت پنهان در مغز استخوان و .. باقی مانده باشد) و از طرف پروفسور گوپتا (متخصص زیست شناسی از دانشگاه کمبریج که هدایت تیم پژوهشکار بریتانیا را بر عهده داشت) درمان قطعی این ویروس اعلام شد. شاید در آینده با مهندسی ژنتیک و اعمال تغییرات روی سلول های بنیادی بتوان در جهت درمان AIDS قدمی برداشت. چرا که این روش برای درمان میلیون ها نفر در کل جهان نیست و در موارد بد خیمی ها و شرایط خاص به عنوان اخیرین روش درمانی تهاجمی به کار برده میشود.

منابع:



ویروس HIV یکی از خطرات تهدید کننده سلامتی است که جامعه امروزی را درگیر خودش کرده است. AIDS اولین بار در سال ۱۹۸۱ گزارش شد و از آن روز حدود ۲۵ میلیون نفر بر اثر ابتلا به بیماری فوت کردند به غیر از میلیون ها افرادی که همه ساله مبتلا میشوند، عدد ای در برابر ابتلا به ویروس مقاوم هستند. چرا؟

در افراد اروپایی تبار به ویژه اروپای شمالی جهشی به نام CCR5 delta 32 در ژن های آن ها رخ داد که برخی از محققان منشا آن را به واکینگ ها نسبت داده اند که بعدها با تهاجماتشان از شمال به جنوب منتشر شد. برخی از دانشمندان این جهش را به آبله مرغان نسبت میدهند. به این صورت که بیماری از قبل از ایجاد جهش وجود داشته و این جهش برای حفاظت از بدن اتفاق افتاده باشد و در طی نسل ها باقی مانده باشد و به صورت اتفاقی مقاومت در برابر ایدز را نیز سبب شده باشد. (ویروس آبله و ایدز شباهت زیادی با هم دارند) هدف اصلی ویروس HIV سلولهای TCD4+ است که برای آسیب زدن به سلول های باید از طریق گیرنده ها (مثل: CCR5, CXCR4, CD26) که همانند درب ورودی به سلول هستند وارد شود. چنانچه این دربهای ورودی بر اثر جهش دچار اختلال شوند مقاومت در برابر ایدز به وجود می آید. CCR5 به طور کلی در سلول های ماکروفاژ، سلول های دندربیک نتاباخ و سلول های T بیان میشوند. محققان از همین مستله جهت درمان AIDS استفاده کردند.

اولین فرد درمان شده:

فردی به نام تیموتی دی براون معروف به بیمار برلین در سال ۱۹۹۵ به ویروس HIV مبتلا شد و البته چار لوسمی میلئنید حاد (AML) هم بود. تحت عمل پیوند سلول بنیادی خون ساز آلوزنیک با سلول اهدا کننده دارای جهش CCR5 delta 32 بخشی از درمان، قرار گرفت. فرد اهدا کننده ۲ ویژگی کلیدی داشت: ۱. سازگاری ژنتیکی ۲. هموزیگوت بودن برای جهش CCR5 delta 32 زیرا سبب مقاومت در برابر ویروس HIV میشود.

پرینت سه بعدی پائیت طای انسان



شده در آزمایشگاه از اهدا کننده‌ها، یا از بافت‌های خود بیمار (در این صورت غضروف شخصی تری ایجاد می‌شود که احتمال رد شدن آن توسط بدن بیمار را کم می‌کند) گرفته شوند.

چندین تکنیک پرینت وجود دارد و مشهورترین آنها "بیوپرینت مبتنی بر اکستروژن" است. در این روش جوهرزیستی بارگیری می‌شود و از طریق یک دهانه‌ی گرد به سمت چاپگر هدایت می‌شود.

این جوهرزیستی که با قطر حدود ۴۰۰ میکرون از دهانه خارج می‌شود، قادر به ساخت رشته‌های پیوسته‌ای با ضخامت ناخن‌های انسان است.

تصویر یا فایل رایانه‌ای راهنمایی برای محل رشته‌ها روی سطح صاف یا مایع است. این سطوح به نگهداری ساختار در مکان آن، تا زمان تثبیت شدن کمک می‌کند.

این پرینترها خیلی سریع هستند و می‌توانند غضروف را نزدیک به نیم ساعت بسازند.

بعضی از جوهرهای زیستی به سرعت سفت و سخت می‌شوند. ولی بقیه برای تثبیت در ساختارشان به اشعه ، ترکیبات شیمیایی یا نیروهای فیزیکی اضافی نیاز دارند.

اگر روند پرینت موفقیت‌آمیز باشد، سلول‌های مصنوعی بافت رفتاری همانند سلول‌های طبیعی در بافت را پیش می‌گیرند. همانند سیگنال‌های سلولی، تبادل مواد مغذی و...

ما می‌توانیم ساختارهای ساده مثل همین غضروف را پرینت کنیم، اگرچه مثانه‌ی بیوپرینت نیز به طور موفقیت‌آمیز جایگزین شده است همچنین بافت پرینت شده باعث تقویت اعصاب صورت در موش صحرایی نیز شده است.

محققان توانستند بافت شش، پوست و غضروف و همچنین ورژن‌های مینیاتوری کلیه، کبد و قلب را با عملکرد مشابه ورژن اصلی درست کنند اگرچه جایگزینی محیط پیچیده‌ی زیست مولکولی در یک ارگان اصلی، امری پیچیده است.

در روش بیوپرینت بر پایه اکستروژن، در صورت کوچک بودن بیش از حد دهانه، یا فشار بیش

در حال حاضر صدها هزار از مردم در لیست پیوند عضو وجود دارند و منتظر اندامهای حیاتی مثل کلیه، قلب و کبد که می‌تواند زندگی آنها را نجات دهد، هستند. متاسفانه ارگانهایی که قابلیت اهدا شدن داشته باشند به اندازه‌ی کافی وجود ندارند.

چه می‌شد اگر به جای صبر کردن می‌توانستیم اندام مورد نظر خود را از طریق یک برنده تجاری سفارش دهیم؟ این ایده‌ای است که در پسن Bioprinting نهفته است، در حال حاضر شاخه‌ای از طب ترمیمی وابسته به این موضوع است.

اگرچه هنوز امکان پرینت ارگان‌های پیچیده وجود ندارد، ولی بافت‌های ساده‌تر مثل رگ‌های خونی و لوله‌هایی که مسئول تبادل مواد مغذی و مواد زائد هستند، می‌توانند در لیست ما جای‌بگیرند Bioprinting نسبت خیلی نزدیکی با 3D-printing دارد. تکنیکی که از لایه‌های مواد که در بالای آنها قرارداده برای ساختن اجسام سه بعدی استفاده می‌کند.

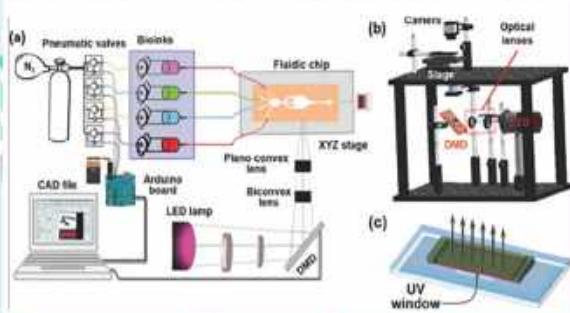
و برای پرینت سه بعدی ارگان‌ها و بافت‌ها به جای استفاده از فلز، پلاستیک یا سرامیک، از جوهر زیستی (مواد قابل چاپ که شامل سلول‌های زنده می‌شوند) استفاده می‌کند. بخش عمده‌ای از این جوهرهای زیستی مولکول‌های غنی از آب هستند که به آنها "هیدروژل" می‌گویند.

ترکیبات آنها شامل میلیون‌ها سلول زنده است: مواد شیمیایی مختلفی که سلول‌ها را وادار به رشد می‌کنند، جوهرهای زیستی که تنها یک سلول هستند و سلول‌هایی که انواعی از ترکیبات مختلف را برای تهیه ساختارهای پیچیده‌تری ترکیب می‌کنند.

فرض کنیم شما می‌خواهید بخشی از غضروف زانو را که مسئول نگهداری ساق و ران برای جلوگیری از ساییده شدن شان است را پرینت کنید. (این سلول‌ها، سلول‌های غضروفی را می‌سازند) شما به یک عرضه‌ی سالم از آن‌ها برای تهیه‌ی جوهر زیستی نیاز دارید.

این سلول‌ها می‌توانند از خطوط سلولی جایگزین

پروینت سه بعدی پاکت های انسان



تصویر ۳: بیوبرینتر تولید کننده بافت های سه بعدی



منابع:

از حد پرینتر احتمال نابودی در صد قابل توجهی از سلول ها در جوهر وجود دارد.

یکی از مهم ترین چالش ها چگونگی برطرف کردن اکسیژن و مواد مغذی برای همهی سلول ها در ارگان های بزرگ است و این علت دست یابی دشوار به بهترین نتیجه و تلاش محققان برای توسعه راه های بیشتر برای ترکیب و به هم پیوستن رگ های خونی در بافت های بیوبرینتی است.

یک پتانسیل فوق العاده برای استفاده از بیوبرینت برای نجات اندام ها و افزایش دانش در رابطه با عملکرد اندام ها نیاز است. تکنولوژی دری گیج کننده از "ممکن بودن" برای ما گشوده است.

آیا ما توانایی مهندسی اندام هایی فراتر از توانایی فعلی بشر داریم؟ یا داشتن ویزگی هایی مثل پوست غیر قابل سوختن؟ چقدر می توانیم با پرینت و جایگزینی اندام ها عمر انسان را طولانی تر کیم؟



تصویر ۱: بیوبرینتر سه بعدی



تصویر ۲: بیوبرینتر سه بعدی



BIOCAN
Biologics can...

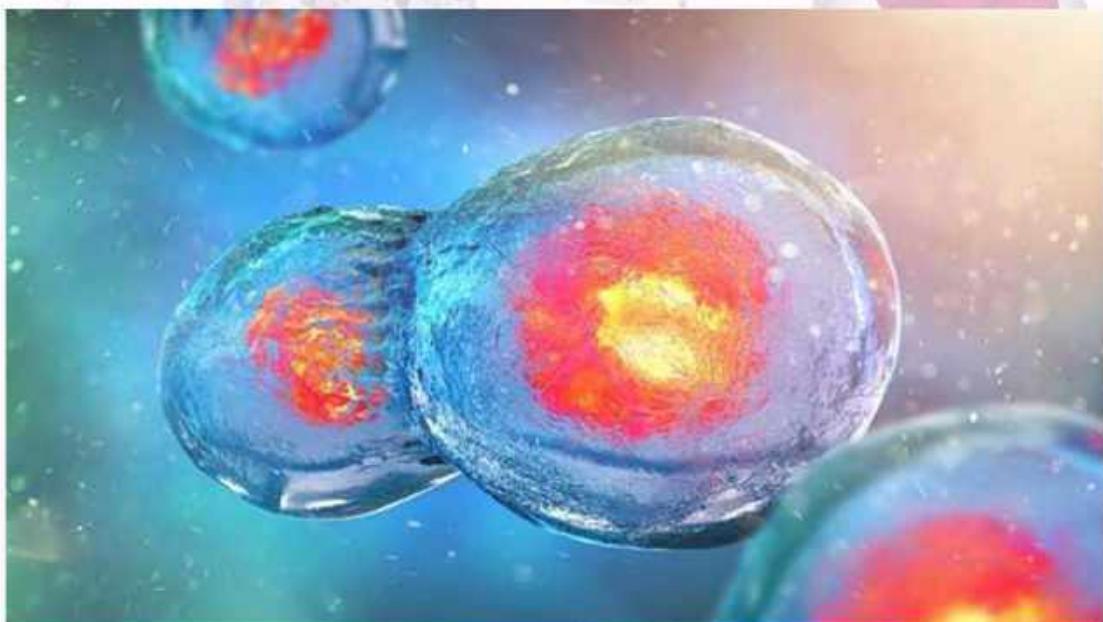
شناسایی توکیباتی که قابلیت سلول طی پیادی پوست را تحریک می کنند

شناسایی دو ترکیب سنتتیک که در ترغیب رقابت سلول های بنیادی نقش دارند می تواند موجب جوان سازی پوست یا تسریع روند ترمیم پوست شود. در بخش دیگری از مطالعه آن ها دو ترکیب ۲۲۷۶۳۲ و apocynin را روی سلول های پوستی تست کردند و نتایج مشتبه را بدست آورده‌اند. استفاده از این داروها روی زخم های عمیق پوستی به طور قابل توجهی زخم را ترمیم کند. در این مطالعه محققین نشان دادند که استفاده از این دو ترکیب موجب تسهیل بازسازی پوستی و کاهش پیری پوست می شود. این دو ترکیب با ترغیب رقابت سلولی بین سلول های بنیادی پوستی موجبات هر چه بیشتر ترمیم پوست را فراهم می کنند.

به عقیده میتوان از این دو ترکیب در تولید محصولاتی مانند؛ کرم یا قرص استفاده کرد و به موجب آن ها مانع از تخریب پوست و پیشبرد فرآیند ترمیم پوست شد.

تحقیقات بیشتر می توانندشان دهد، که آیا چنین فرآیندی «رقابت سلولی» در سایر اندام های بدن که دارای سلول های اپی تلیال هستند نیز اتفاق می افتد، یا خیر.

با شناسایی این رخداد در اندام های اپی تلیال و تحریک رقابت سلولی می توان به حفظ طولانی مدت بافت ها و جلوگیری از پیری آن ها امیدوار بود.



تصویر ۱: شناسایی دو ترکیب سنتتیک که در ترغیب رقابت سلول های بنیادی نقش دارند می تواند موجب جوان سازی پوست یا تسریع روند ترمیم پوست شود.

منابع:



۱- مهندسی آنزیم برای مبارزه با بیماری میتوکندری

كمبودهای ارثی در فسفوریلاسیون اکسیداتیو (OXPHOS) باعث بیماری شدید میتوکندری می شود این آنزیم پنج زیر واحد دارد که توسط ژن های هسته ای و میتوکندری کدگذاری میشود.

در کمپلکس ۱ کاهش در تبدیل NADH به NAD⁺ رخ میدهد در حالی که الکترون ها به یوبیکوتینون منتقل میشوند و پروتون تولید شده در این فرآیند برای تولید ATP توسط کمپلکس ۵ استفاده میشود.

جهش در عملکرد ژن های هسته ای و میتوکندری mtDNA که کدکننده زیر واحد های OXPHOS هستند باعث بیماری های مختلفی میتوکندریای مانند سندروم لیگ (Leigh syndrome) و آنسفالوپاتی . اسیدوز لاکتیک و سندروم سکته مغزی (MELAS) میشود.

عدم عملکرد یکی از کمپلکس ها در انتقال الکترون باعث کاهش سطح ATP و افزایش سطح NADH/NAD میشود که نتیجه این تغییر باعث فعال شدن لاکتات دهیدروژناز سیتوزولی (LDH) میشود که پیرووات را به لاکتات تبدیل می کند و افزایش نسبت لاکتات/پیرووات خارج سلولی و اسیدوز لاکتیک سیستمیک در مبتلایان به بیماری های ارثی میتوکندری و همچنین کاهش گلیکولیز و بیوسنتر سرین و ^{reductive stress} می شود.

سیستم مهندسی آنزیمی طراحی کرده به اسم dual-function enzyme LOXC که به طور برگشت نایذر لاكتات و اکسیژن خارج سلولی را به پیرووات و آب تبدیل میکند.

اولین آنزیم هیرید لاکتات اکسیداز (LOX) از باکتری *Aerococcus viridans* است. باعث تولید پیرووات از لاکتات میشود که وارد سلول میشود و میتواند وارد چرخه تری کربوکسلیک اسید (TCA) بشود یا توسط LDH با اکسیداسیون همزمان NADH و NAD⁺ به لاکتات تبدیل بشود. یکی از مشکلات این سیستم تولید H₂O₂ توسط LOX است برای حل این مشکل آنزیم دوم CAT که مربوط به کاتالاز از اشريشیاکلی تهیه کردند. آنزیم LOXCAT باعث انتقال الکترون ها NADH به اکسیژن و باعث تولید آب میشود.



تصویر(۱): میتوکندری

منابع:





شما برای درمان مشکلات معده از چه گیاهانی استفاده می‌کنید؟

درمان با گیاه رونق زیادی داشد و کتاب‌های معروفی چون "قانون" و "الحاوی" را نوشتند. در قرن سیزدهم میلادی ابن بیطار مطالعات فراوانی در مورد خواص گیاهان دارویی انجام داد و خصوصیات بیش از ۱۴۰۰ گیاه دارویی را در کتاب "الجامع لمفردات الادوية والاغذية" یاد آور شد. پیش‌رفت اروپاییان در استفاده از گیاهان دارویی در قرن ۱۷ و ۱۸ میلادی افزایش یافت و از قرن نوزدهم تلاش برای استخراج مواد موثر از گیاهان دارویی و تعیین مقدار آن برای تجویز و مصرف آنها شروع شد. [۱]

امروزه در جوامع صنعتی و در بسیاری از کشورهای پیشرفت‌های در حال توسعه، استفاده از طب سنتی و مواد طبیعی برای حفظ سلامتی، به دلیل افزایش اعتماد مردم به استفاده از این گیاهان، بسیار چشمگیر است. طبق برآوردهی که توسط سازمان بهداشت جهانی صورت گرفته است، بیش از ۸۰ درصد مردم جهان، برای درمان بیماری‌ها هنوز از داروهای گیاهی استفاده می‌کنند و این در حالی است که تقریباً یک چهارم داروهای تهیه شده‌ی دنیا دارای منشاء گیاهی هستند که یا آنها را مستقیماً عصاره گیری کرده و یا بر اساس ترکیب گیاهی، تهیه شده‌اند و مهمترین علت این استقبال، از یک طرف اثبات اثرات زیان بار داروهای شیمیایی و از طرف دیگر ایجاد آلودگی‌های زیست محیطی که کره زمین را تهدید می‌کند می‌باشد.

[۱] از طرفی برخی بر این باورند که انسان جزوی از طبیعت است؛ پس درمان هر نوع درد و ناراحتی او را نیز باید در طبیعت جستجو کرد، طبیعتی که انواع میوه‌ها و سبزیجات را برای تأمین مواد مورد نیاز بدن و رفع بیماری‌ها، به رایگان در اختیار بشر قرار داده است. [۲] البته باید به این نکته توجه داشت که اگرچه داروهای گیاهی بسیار کم عارضه‌تر از داروهای شیمیایی هستند، باید فراموش کرده که کم عارضه بودن به معنای بی عارضه بودن آنها نیست! [۳]

از دیرباز مردم برای درمان بیماری‌های خود، از مواد موجود در طبیعت استفاده می‌کردند؛ شاید مهم ترین دلایل استفاده از مواد طبیعی بخصوص گیاهان دارویی: کم بودن عوارض آن نسبت به داروهای شیمیایی، ارزان تر و در دسترس بودن آن باشد. بیماری‌های گوارشی از مضلات نظام سلامت در دنیا می‌باشد. از منظر طب ایرانی، معده مرحله دوم هضم را آغاز می‌کند و عملکرد آن نقش مهمی در سلامت یا بیماری انسان دارد.

اما متأسفانه استفاده نادرست از گیاهان دارویی باعث ایجاد معضل بزرگتری می‌گردد، اما نگران نباشید!! ما اینجا هستیم که انواع مشکلات معده را معرفی کرده و بهترین و ثابت شده ترین راه‌های درمان را به شما معرفی کنیم.

صبر کنیدا عجله نکنیدا بهتر هست که قبل از هرچیزی، کمی از تاریخچه طب سنتی و زحماتی که در این عرصه کشیده شده است، بدانیم!!

تاریخچه طب سنتی در جهان:

زمان دقیق به کارگیری گیاهان به عنوان دارو مشخص نیست، اما بر اساس برخی شواهد و سنگ نوشته‌های نظر می‌رسد، مصریان و چینی‌های باستان از جمله اولین افرادی بودند که بیش از سه هزار سال قبل از میلاد مسیح از گیاهان به عنوان دارو استفاده کرده و حتی برخی از گیاهان را بیشتر برای مصرف دارویی کشت می‌دادند. مردم یونان باستان نیز خواص دارویی برخی از گیاهان را به خوبی می‌دانسته اند. بقراط حکیم بنیان گذار طب یونان قدیم و شاگرد وی ارسطو برای استفاده از گیاهان در درمان بیماری‌ها ارزش زیادی قائل بوده اند. بطوریکه یکی از شاگردان ارسطو به نام "تتوفراستوس" مکتب درمان با گیاه را بنیان‌گذاری کرد. در قرن‌های هشتم تا دهم میلادی (حدود دو هزار سال پیش) دانشمندان ایرانی مانند ابوعلی سینا، محمد زکریای رازی و ... به دانش



شما برای درمان مشکلات معده از چه گیاهانی استفاده می کنید؟

معرفی انواع بیماری معده:

انگل معده:

انگل ها در بدن فرد بیمار زندگی کرده و از بدن او تغذیه می کنند و از این طریق مشکلاتی را برای فرد ایجاد می کنند که خوردن غذاهای نامناسب یا همنشینی با شخص مبتلا به انگل علل ابتلاء به این بیماری می باشد. علائم مختلفی برای این بیماری ذکر شده است که از جمله علائم آن میتوان به دل درد، لاغری، آبریزش بینی، استفراغ، گاهی اوقات اسهال خونی، کم خونی و ضعف عمومی، دندان قروچه اشاره کرد.^[۱]

درد معده:

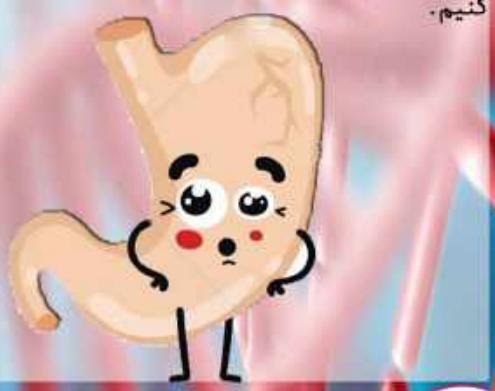
بروز هرگونه درد در ناحیهٔ زیر سینه تا پایین شکم به عنوان درد معده در نظر گرفته می شود. علی که موجب بروز درد معده می شوند عبارتند از: سوءهاضمه، یبوست، درد قاعدگی، مسمومیت غذایی، حساسیت غذایی، نفخ معده، عدم تحمل لاکتوز، زخم معده، بیماری التهابی لگن، فتق، سنگ های صفراء، سنگ کلیه، عفونت ادراری، رفلکس معده به مری^[۱]، التهاب آپاندیس، التهاب لوزالمعده.^[۵] علائم تب، عدم توانایی معده در نگه داشتن مواد غذایی برای چند روز، استفراغ خونی، مدفوع خونی، مشکل در تنفس و دفع ادرار دردناک، زنگ هشدار این مشکل هستند.^[۱]

موارد پرهیز برای درد معده: سیب زمینی سرخ کرده، سیب کال، ادویه جات، غذاهای بسیار داغ یا سرد، نوشابه های گازدار، شکلات و مواد نگی، غذاهایی که ایجاد نفخ می کند.^[۵]

در چین و هند به طور خاص طب گیاهی و سنتی همانند طب بیوشیمیایی رایج و پر طرفدار است و بیشتر داروهای مصرفی در این کشورها گیاهی است. در این کشور ها طب بیوشیمیایی بیشتر برای بیماری های حاد که زندگی بیمار را تهدید می کند استفاده می شود. در غنا بیش از ۸۰٪ داروهای مورد استفاده گیاهی است. حدود ۲۵٪ از داروهایی که در مرکز سلامت بریتانیا استفاده می شود منشأ گیاهی دارد؛ این در حالی است که در آلمان ۹۰٪ پزشکان به طور معمول داروهایی با منشأ گیاهان دارویی مانند زالزالک یا نخل یادبینی برای بیماران خود تجویز می کنند. آلمان مرکز جهانی تحقیقات درباره داروهای با طب گیاهی است.^[۲]

و اما... مبحث شیرین معده جان عزیز دل!
از دیدگاه مکتب طب سنتی ایران بسیاری از بیماری هایی که در قسمت های مختلف بدن ایجاد می شوند می تواند به نوعی ناشی از خوردنی ها، آشامیدنی ها و اختلالات و بیماری های سیستم گوارش باشد. بنابراین بیماری های معده به عنوان یکی از مهمترین و مؤثرترین عضای دستگاه گوارش، از اهمیت خاصی برخوردار می باشد.^[۴]

پس ابتدا بیماری های رایج معده را معرفی می کنیم که به اشتباه خود درمانی نکنیم!!
سپس داروهایی که مردم به صورت سنتی برای درمان استفاده می کنند، خلاصه وار معرفی می کنیم و بعد از آن موارد پر کاربردی که از منظر علم به تأیید رسیده اند بررسی می کنیم.



شما برای درمان مشکلات معده از چه گیاهانی استفاده می‌کنید؟

تحمل مواد غذایی مانند عدم تحمل لاکتوز و فروکتوز، مسدود شدن یا عفونت دستگاه گوارش، یبوست، استرس یا اضطراب، آلودگی به انگل‌های روده ای مانند کرم آسکاریس می‌باشد. علائم آن ممکن است به صورت سنگینی سر دل، احساس تورم، ایجاد درد در اطراف ناف و به طور کلی تجمع گاز در معده و روده که با درد و پیچش همراه است. ظاهر شود.^[۱] موارد پرهیز اعلام شده: خورشت قیمه، رب آلو، سیر ترشی، فلافل، قلیه‌ی گدو، کوکو بادمجان، میرزا قاسمی، مریای زردآلو.^[۵]

سوءهاضمه:

سوءهاضمه عملکردی، نشانه‌ی نوعی اختلال مزمن دستگاه گوارش فوقانی است که نا بهنجاری عضوی یا شیمیایی آن را تبیین نمی‌کند. دیس پپسی عملکردی اگرچه یک بیماری نسبتاً شایع است اما هنوز به طور ناچیز درک شده و بحث‌ها در مورد تعریف و درمان بهینه‌ی این بیماری همچنان باقی مانده است.^[۶]

علی چون: ژنتیک^[۷]، عفونت هلیکوباتر پلوری، التهاب میکروسکوپی اثنی عشر^[۸]، استرس، مصرف سیگار و دخانیات، مصرف الکل، خستگی و کار زیاد، مصرف برخی داروهای^[۱] دارد. علائم هشدار دهنده‌ی آن، تأخیر در تخلیه معده، التهاب معده و اثنی عشر^[۷]، سیری زود رس، درد اپی گاستریت، سوزش، سندروم پریشانی پس از مصرف غذا^[۸]، نفخ، آروغ، ترش کردن^[۱] می‌تواند باشد.

ورم معده یا گاستریت:

یک واژه کلی برای گروهی از مشکلات با یک مورد مشترک است: التهاب پوشش معده، ورم معده یا همان التهاب. اغلب نتیجه عفونت با باکتری‌هایی است که بیشتر زخم معده را ایجاد می‌کند. علائم آن حالت تهوع و احساس پر بودن بالای شکم می‌باشد.

زخم معده: زخمی است که در دیواره معده به وجود می‌آید و نشانه‌ی عملده آن درد و سوزش در ناحیه معده می‌باشد؛ علاوه بر آن احساس سوراخ شدن و سائیده شدن به مدت ۳۰ دقیقه تا ۳ ساعت، سوءهاضمه و احساس گرسنگی، کاهش وزن و اشتها، استفراغ مکرر، وجود خون در مدفوع و کم خونی می‌تواند هشداری برای آن باشد. علل مختلفی چون: سابقه خانوادگی، سیگار کشیدن، مصرف الکل، استفاده از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی مانند آسپرین، خستگی، کار بیش از حد، رژیم غذایی نامناسب، وعده‌های غذایی^[۱]، اختلال در اعصاب، بیماری‌های روانی، غم و غصه.^[۱] می‌تواند داشته باشد.

موارد پرهیزی که برای زخم معده گزارش شده است: آبالو، انار، ترب، دارچین، شوید، وانیل، آش آبغوره، آش رشته، باقلاقاتق، سرکه، کوکو سیب زمینی، نوشابه‌های گازدار، آبگوشت تیلیت، ساندویچ.^[۱]

خونریزی معده:

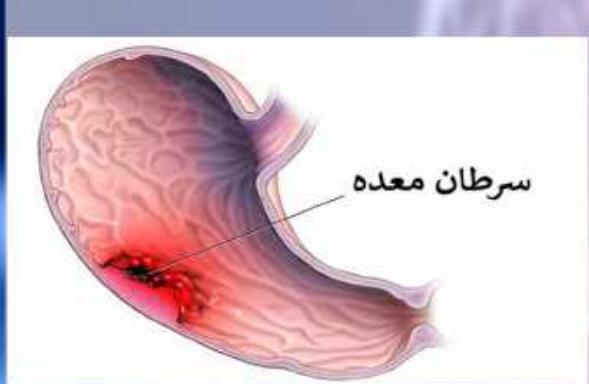
خون‌ریزی از مجاری گوارشی یکی از شایع‌ترین مشکلاتی است که بیماران را به اورژانس می‌کشاند. علل بروز آن می‌تواند: زخم گوارشی، التهاب معده، توده‌های سرطانی و هموروپید باشد. علائم گزارش شده برای آن استفراغ خونی، وجود خون قرمز در مدفوع و مدفوع سیاه رنگ است.

نفخ معده:

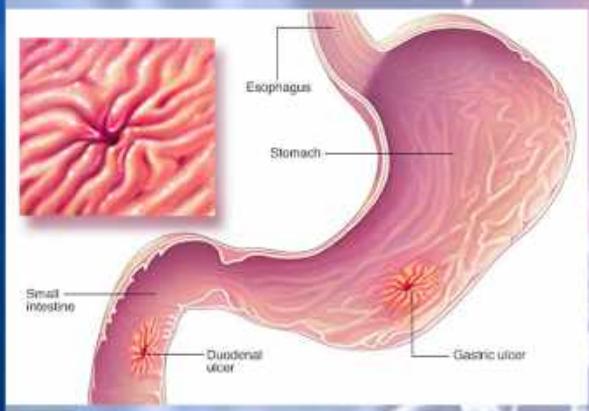
باد شکم به عنوان احساس مداوم انبساط شکم برابر "نفخ" در طب سنتی ایران است. نفخ گازهایی است که در معده و روده جمع می‌شوند و گاهی خیلی دردناک هستند، خصوصاً در کودکان و نوزادان. اعتقاد بر این است که نفخ از میزان دمای معده، رطوبت غذا یا رطوبت غیر طبیعی در دستگاه گوارش و تعامل آنها ناشی می‌شود. علل ایجاد آن: تجمع مایعات و گاز روده، هضم نامنظم، پر خوری، حساسیت غذایی، سندروم روده تحریک پذیر، عدم تحمل مواد غذایی مانند عدم



شما برای درمان مشکلات معده از چه گیاهانی استفاده می‌کنید؟



تصویر ۱: سرطان معده



تصویر ۲: زخم معده



تصویر ۳: رفلکس معده

رفلکس معده: به بازگشت محتویات معده به مری گفته می‌شود که در اصطلاح عامیانه به آن ترش کردن گفته می‌شود. علل آن خوابیدن بلافصله بعد از غذا، استفاده از بالش‌های کوتاه، رژیم غذایی نامناسب و مصرف غذاهای چرب، نعناع، شکلات، قهوه و چای، کاهش وزن، سیگار و الکل است. علائم عنوان شده برای آن: احساس سوزش در قفسه سینه و گلو که پس از خوردن غذا و یا در ساعات پیش از خواب تشدید می‌شود، برگشت محتویات غذایی و در مواردی بصورت سوزش ناحیه حلق و سرفه‌های مزمن می‌باشد.

نکته: رفلکس در بیشتر موارد خوش خیم بوده و با اقدامات ساده قابل کنترل می‌باشد، ولی در موارد شدید، طول کشیده و همراه با علائمی مثل کاهش وزن، گیر کردن غذا در مری، استفراغ مکرر، سیاه شدن رنگ مدفوع و یا سابقه خانوادگی سرطان مری، مراجعه به پزشک و اقدامات تشخیصی تکمیلی مثل آندوسکوپی، ضروری بنظر می‌رسد.^[۹]

سرطان معده:

سرطان معده، چهارمین سرطان شایع دنیاست و رتبه دوم مرگ و میر ناشی از سرطان را به خود اختصاص داده است. در بروز آن عوامل اقتصادی و اجتماعی، رژیم غذایی، عوامل محیطی و ارثی را موثر می‌دانند؛ اگرچه عفونت هلیکوباتر پیلوری یک عامل بسیار مهم در ابتلا به سرطان معده است. ما بروزی مولفه‌های رژیم غذایی، مواد غذایی تملک دار، مصرف گوشت کباب شده، داشتن گروه خونی A، سابقه فامیلی مثبت یومن سرطان معده و متولذین روستا به صورت بارزی با ایجاد سرطان معده مرتبط بود.^[۱۰] در مقابعی زخم قدیمی، استرس شدید نیز از علل آن شمرده شده است. علائم ذکر شده برای آن، درد شکم، استفراغ، دیده شدن خون در استفراغ، مدفوع خونی و سیاه می‌باشد. نکته: خطر سرطان معده با مصرف بالای میوه‌ها و سبزیجات تازه و شاید چای سیز کاهش می‌یابد.^[۱۰]

زیست‌شناسی از گفته‌ها تا واقعیت



درمان مشکلات معده در بین عوام و طب سنتی

در طب گیاهی و سنتی راهکارهای گوناگونی از جمله استفاده از چای و دمنوش‌های متفاوت، استفاده از عرقیات گیاهی، استفاده از میوه‌ها، سبزی، غلات و گیاهان دارویی اشاره شده است. (جدول ۱)

نوع بیماری: انگل معده		
منبع		زوسن درمانی
[12]	چای زرد چوبه، چای بومادران، چای کوهی، چای نعنای	چای و دمنوش
[5]	روزی ۳ بار دم کرده‌ی ۲۰ گرم برگ گرد و در ۴ لیوان آب جوش	
[1]	عرق میخک، عرق مرزه، عرق سیر، عرق ساهسفرم، عرق آویشن، عرق بومادران	عرقیات گیاهی
[5]	عرق زبره؛ عرق باپونه، عرق گاکوئی	
[2]	آب آلو بخارا، بادام	سبوه‌ها
[5]	آب هویج، شربت زرشک، ده گرم پوست زانج ساییده شده همراه آب (صرف تا ۳ روز)	
[5]	روزی حند میقال نخم گلابی کوینده سده	
[5]	صرف لیموترش نازه له سده به حنورت ناسنا	
[2]	باز، سمر خام	سبزیجات
[5]	آب ساهی	
[2]	نخود	غلات و جبوهات
[2]	بیدمیشک، پونه کوهی، رزماری، جوشانده گل فلومن	گیاهان دارویی
[5]	ساهدادنه	

نوع بیماری: درد معده		
منبع		چای و دمنوش
[12]	چای زرد چوبه، چای هل، چای بومادران، چای برگ بو، چای پونه کوهی، چای نعنای، چای زعفران.	
[5]	دم کرده‌ی آویشن شیرازی یا شیرین بیان یا زبره یا گل شاهیستند یا ریشه‌ی ریوند	
[2]	جوشانده گل فلوس	
[1]	عرق نعنای، عرق بیدمیشک، عرق بهار نارنج، عرق شیرین بیان، عرق باپونه، عرق گل سرخ، عرق خار خاسک، عرق ریحان، عرق کرفن، (صرف یکی از عرقیات، یک یا دونوبت در روز)	عرقیات گیاهی
[2]	بادام	سبوه‌ها
[5]	آب پرتقال، آب آناناس، آب سبب	
[2]	نعنای	سبزیجات
[2]	بازیجه، بالشگ، پونه کوهی، پوست ساقه نهرهندی، روغن دارچین، رزماری	گیاهان دارویی
[2]	تحصیه آفتای برگدان	غلات و جبوهات

نوع بیماری: زخم معده		
منبع		چای و دمنوش
[5]	چای زرد چوبه، چای بومادران (چیل روز صبح ناشتا)	
	دم کرده‌ی ۴۰ گرم ریشه‌ی گل ختنی در یک لیتر آب جوش، جوشانده ۲۰ نا ۳۰ گرم گزنه خشک یا تازه در یک لیتر آب که به مدت ده دقیقه دم کشیده و صرف در بین غذا	
[5]	گلاب با شکر، عرق بارهنه‌گ، عرق خرفه، عرق یونجه، عرق کرفن، عرق باپونه گاوی آناناس (جهت کاهش اسید معده)، بادام، خرما	
[2]	آنالاس (جهت کاهش اسید معده)، بادام، خرما	سبوه
[5]	زرشک، پرتقال شیرین، نوت، لیمو ترش و شیرین، هویج، آب سبب، زغال اخنه	
[2]	حناء، پونه کوهی، ریشه گل ختنی، رزماری	گیاهان دارویی
[5]	شربت گل سرخ	
[5]	بالقلاء، بادمجان، کیاپ، خوارک مفرز، شیر، گوشت پرنده، عسل، صرف روزانه ۴ مثقال گز علفی حل شده در آب	خوارکی



درمان مشکلات معده در بین عوام و طب سنتی

نام بیماری: خوریزی معده

[12]	چای زرد چوبه، چای بومادران، چای نuna	چای و دمنوش
[1]	عرق شیرین بیان، عرق رازیانه، عرق چهل گیاه، عرق مورد (صرف یکی از عرقیات به میزان یک فنجان بعد از هر وعده غذایی)	عرقیات گیاهی
[2]	بادام	صبوه
[2]	پونه کوهی، رزماری، جوشانده گل فلوس	گیاهان دارویی
نام بیماری: نفخ معده		
[12]	چای زرد چوبه، چای بومادران، چای زیره سیاه، چای برگ بو، چای گشته، چای بهارنارنج، چای سبز	چای و دمنوش
[5]	جوشانده ریشه چعفری، جوشانده ی 4 مثقال گز علفی و گز خوانساری	عرقیات گیاهی
[1]	عرق نعناء، عرق خواجه باشی، عرق زنبق	
[5]	عرق چهل گیاه، عرق کاکوتی	
[2]	بادام، نارنگی	صبوه
[5]	مریای بالنگ، گلابی، آبلالو، خربزه، گرمک، پرتقال، نارنج، لیمو ترش	
[2]	اسفناج، چفتدر، ریحان، سیر، جوشانده ی تخم شوید، کرفن، گشتیز، نعناء، هویج	سبزی
[5]	بیاز، آب توخون، آب ریحان، آب کرفن بعد از غذا	
[2]	اسطوخودوس، روغن اکالیپتوس، آئیسون، آتفوزه، بادام، باریجه، بالنگ، بومادران، بیدمشک، پونه، پونه کوهی، ترشک بادکنکی، تمور هندی، خردل، دارچین، رازیانه، رزماری، زعفران، زنجبل، زیره سبز و سیاه، جوشانده گل فلوس، عصاره فازیانگی، کاسنی، گل مریم، مریم گلی، وابل، هل میخک هندی،	گیاهان دارویی
[5]	مرزه، مصرف روزانه نیم مثقال سیاه دانه با آب گرم	
[13]	زیره سبز	
[2]	برنج، ماش	غلات و حبوبات
[5]	اشکنه، سکتیجیبن، نبات	خوارکی
نام بیماری: سوء هاضمه		
[12]	چای زرد چوبه، چای بومادران، چای نعناء	چای و دمنوش
[1]	عرق کاکوتی (1 فنجان در نصف لیوان آب سرد بعد از غذا)، عرق مریم نخدوی (1 فنجان در یک لیوان آب سرد بعد از هر غذا)، عرق بومادران (نصف استکان مابین هر وعده غذایی).	عرقیات
[2]	بادام	صبوه
[2]	روغن اکالیپتوس، آئیسون، برگ بو، پونه کوهی، رزماری، جوشانده گل فلوس، کاسنی، مریم گلی، میخک هندی، هل	گیاهان دارویی
نام بیماری: ورم معده یا گاستریت		
[12]	چای زرد چوبه، چای بومادران، چای ختمی، چای نعناء، چای مرزنگوش	چای و دمنوش
[2]	انگور، بادام	صبوه
[2]	پنیرک، پونه کوهی، رزماری، جوشانده گل فلوس	گیاهان دارویی

ژیست شناسی از گفته ها تا واقعیت

درمان مشکلات معده در بین عوام و طب سنتی

نام بیماری: رفلاکس معده

[12]	چای زرد چوبه، چای بومادران، چای نعنای	چای و دمنوش
[1]	عرق نعنای	عرقیات گیاهی
[2]	لیموترش، بادام	میوه
[2]	پونه کوهی، ریشه گل ختنی، رزماری، جوشانده گل فلوس	گیاهان دارویی
نام بیماری: سرطان معده		
[12]	چای زرد چوبه، چای بومادران، چای نعنای	چای و دمنوش
[14]	عرق ریحان	عرقیات گیاهی
[2]	بادام	میوه
[2]	سبز زعینی، سبز	سبزی
[2]	پونه کوهی، رزماری، جوشانده گل فلوس	گیاهان دارویی
[14]	جنا	

نام بیماری: تقویت معده

[12]	چای زرد چوبه، چای بومادران، چای نعنای، چای به لیمو، چای میوه‌ی گل نسترن، چای بابونه، چای زیره ساه، چای گلبرگ، چای آویشن	چای و دمنوش
[2]	انار، آنده نارس، انگور، کشمش، بادام، به، پرتفال، پسته، خیار چنبر، زرشک، رونگ زیتون، گیلاس، نارنج و پوست نارنج	میوه
[2]	بادمجان، ترخون، چعفری، شوید، فلفل سبز، گشیر، نعنای	سبزی
[2]	انیسون، آنقوله، باریجده، باقلاء بالتلگ و برگ و شکوفه‌ی بالتلگ، برگ بو، پونه کوهی، ترشک بادکنکی، خردل، رزماری، زعفران، سدر، جوشانده گل فلوس، قازیانگی، جوشانده گاسنی، کاکوتی کوهی، مرزنگوش، مریم گلی، میخک هندی، هل	گیاهان دارویی
[12]	برنج	غلات و حبوبات
[12]	چای زرد چوبه، چای لیموترش، چای بومادران، چای نعنای، چای زنجیبل، چای گشیر	چای و دمنوش
[2]	بادام، پوست آنده	میوه
[2]	گشیر، هونج	سبزی
[2]	انیسون، باریجده، برگ بو، پونه کوهی، رزماری، جوشانده گل فلوس، عصاره قازیانگی، مریم گلی	گیاهان دارویی

جدول شماره ۱

فکرش را می‌کردید که انقدر تنوع برای درمان مشکلات معده وجود داشته باشد! ۹۹۹ شما اضافه بر این ها چه چیز‌هایی مصرف می‌کنید؟ اصلاً همه این موارد از نظر علمی مورد تأیید هست؟!

بررسی اثر بخشی گیاهان دارویی از دیدگاه بیولوژیکی

از آنجایی که موارد درمانی عوام برای بیماری های معده با طب سنتی هم خوانی داشته و این نشان از تجربه کهن و تجربه‌ی نسل به نسل انسان هاست، می‌توان با توجه به استناد منابع معتبر اعلام شده در این مقاله مرواری به صحت آن پی بردا؛ ولی برای بررسی دقیق تر و محکم تر به بررسی بیولوژیکی چند مورد معروف و پر طرفدار تر بین مردم برای درمان بیماری های معده پرداختیم که در جدول شماره ۲، خلاصه وار به شرح آن می پردازیم:

نام گیاه	بررسی ها	اثر درمانی	منبع
سیرین بیان <i>Glycyrrhiza glabra</i>	با توجه به کاهش میزان بیان زن CXCR4 تحت تاثیر ترکیبات گلیسریتینیک اسید و گلیسریزینیک اسید، شاید بتوان از شیرین بیان به خاطر ترکیباتش، به عنوان ترکیب موثر درمانی در سرطان معده استفاده نمود.	سرطان معده	[15]
	ارزیابی تاثیر گلیسریتینیک اسید و گلیسریزینیک اسید مشتق از عصاره شیرین بیان (که با عوارض کم و خاصیت آنتی اکسیدانی قوی هست) بر رده سلولی آدنوکارسینومای معده، نشان می دهد، که هردو ترکیب دارای اثر کشنده‌ی واپسنه به غلظت و زمان است.	سرطان معده	[16]
	ماست بادمجان حاوی عصاره شیرین بیان ضمن داشتن یک کیفیت حسی مطلوب، می‌تواند در مهار هلیکوباتر پیلوئی موثر باشد. حداقل غلظت بازدارندگی عصاره شیرین بیان به روش میکرودایلوشن علیه هلیکوباتر پیلوئی 7000 ppm و حداقل غلظت کشندگی آن 10000 ppm بود. بیشترین قطر هاله عدم رشد باکتری مربوط به تموثه ماست بادمجان حاوی 0/5 درصد عصاره شیرین بیان بود. با افزودن عصاره شیرین بیان به نمونه های ماست بادمجان، میزان اسیدیته و آب اندازی به طور معنی داری کاهش یافت. افزودن عصاره شیرین بیان موجب بهبود پذیرش کلی حسی تموثه ها شد. در بین نمونه ها، تموثه حاوی 0/5 درصد عصاره شیرین- بیان به عنوان تیمار برتر انتخاب گردید.	گاستریت، سرطان و زخم معده	[17]
زیره سبز <i>Cuminum cyminum L</i>	عصاره متابولی زیره سبز در شرایط <i>in vitro</i> فعالیت ضد هلیکوباتر پیلوئی دارد که یکشی از فعالیت آن می‌تواند مربوط به وجود سایونین در آن باشد.	گاستریت، سرطان و زخم معده	[18]
	خواص آنتی اکسیدان میزان 49/1 IC50 میکروگرم بر میلی لیتر اسنس و همچنین میزان ترکیبات فنولی با 90/22 میلیگرم گالیک اسید بر گرم اسنس تشخیص داده شد.		[19]
زیره سبز <i>Bunium persicum Boiss</i>	اسنس حاصل از زیره سبز بی خطر و به صورت حفاظتی در دوزهای ۴۰، ۸۰ mg/kg/bw از طریق خشی سازی رایکال های آزاد توانست زخم معده ایجاد شده را کاهش دهد و این اثر واپسنه به دوز است.	زخم (اسنس) معده (اسنس) نفح (دمنوش)	[20]

زیست شناسی از گفته ها تا واقعیت

بررسی اثر بخشی گیاهان دارویی از دیدگاه بیولوژیکی

[21]	نفع	عنوان گیاه حنک و تند با خاصیت قایق و هضم برای درمان نفخ توصیه می شود.	عننا	<i>Mentha spicata</i>
[22]	گاستریت، سرطان	اسانس حاوی ترکیبات فیتوشیمیایی آنتی باکتریال می باشد. و بر هلیکوباتر پیلوری اثر می گذارد.		
[23]	وزخم معده	گاستریت، سرطان		
[24]	نفع	ترکیبات موجود در اسانس خاصیت آنتی باکتریال دارند و بر روی هلیکو باکتر پیلوری اثر می گذارند.	عننا فلفلی	<i>Mentha piperita L.</i>
[25]	گاستریت، سرطان	به دلیل وجود گروههای پولگون، منتون و نثومنتون در اسانس که خاصیت ضد باکتریال دارند و بر روی هلیکو باکتر پیلوری اثر می گذارند.	پونه	<i>Mentha pulegium</i>
[22]	نفع	اسانس، شامل تیمول و کامارکول می باشد که خاصیت آنتی باکتریال دارند و بر روی تمام ۱۰ سوبهای گلینیکی جدا شده هلیکو باکتر پیلوری اثر حتی بیشتری نسبت به سایر گیاهان دارد.	آویشن	<i>Thymes</i>
[23]	وزخم معده			
[34]	سوه، هاضمه و نفع			

جدول شماره ۲

نکات تكميلی:

شیرین بیان جان!

آیا می دانستید که در ایران، چندین فراورده دارویی از گیاه شیرین بیان وجود دارد؟! ما به اختصار در جدول شماره ۳ آن ها را معرفی کردیم:

ردیف	نام دارو	شكل دارویی	خواص دارویی	نام شرکت سازنده
۱	رگلیس	قرص	درمان نفع معده و آنتی عسر، ترشح زیاد آسید و نفع معده	ایران داروک
۲	د-رگلیس	قرص	بیشگیری از ابعاد رخم پیشک در مصرف هم زمان با داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی	ایران داروک
۳	لبکوفار	قرص	ضد التهاب گلو، خلط آور و ضد سرفه	گل دارو
۴	گلسترن	قرص	ضد التهاب و مکن درد معده، تسريع در انتقام ورم و زخم های معده و آنتی عسر	گل دارو
۵	منزارین	قرص	بهبود دردهای گوارشی، درمان رخم معده و ضد نفع و ملین	بن منویه
۶	النادین	قرص	درمان التهاب و تحریک مخاط گلو، خلط آور در سرفه های تحریکی	دینه
۷	شیرینوش	شربت	درمان رخم معده، آنتی عسر، گاستریت و گاسترالوزی	گل دارو
۸	رگلیسیدین	قرص	درمان نفع معده، آنتی عسر، گاستریت و گاسترالوزی	دینه

جدول شماره ۳ [۲۶]

عوارض جانبی: مصرف بی روحیه شیرین بیان یا سایر فراورده های آن به سبب تحریک غدد فوق کلیوی و ترشح بیش از اندازه هورمون آلدسترون ممنوع اعلام شده است. این حالت سبب عوارضی چون اختلال در فعالیت های متابولیسمی و بالا رفتن فشار خون می شود. در صورت مصرف بیش از ۲۰ گرم در روز، بروز عوارض نامطلوب بعید نیست. استفاده زیاد از شیرین بیان برای طحال نیز مضر است. مصرف بسیار بالای شیرین بیان ممکن است به بروز فشارخون بالا و حتی سکته قلبی منجر شود. برخی از افراد با مصرف زیاد شیرین بیان چار درد عضله و عدهای دیگر با کوتخت شدن دست و پا مواجه می شوند. مصرف زیاد این ماده سبب افزایش وزن نیز می شود.

ژست شناسی از گفته ها تا واقعیت

بررسی اثر بخشی گیاهان دارویی از دیدگاه بیولوژیکی

موارد منع مصرف: در صورت بالابودن فشار خون یا تاراحتی کلیه، قلب یا کبد باید از مصرف شیرین بیان پرهیز کرد. مصرف این گیاه و فرآورده های آن برای زنانی که در دوران بارداری یا شیردهی اند، منع شده است. البته با رعایت میزان معقول مصرف شیرین بیان میتوان از بروز این مشکلات جلوگیری کرده و از خواص بسیار مفید آن بهره برد. در صورت لزوم مصرف طولانی مدت شیرین بیان، بهتر است آن را با کتیرا ترکیب کرد.^[۲۷]

نعمنا فلفلی

داروهای موجود در جدول ۴ بر پایه نعمنا فلفلی ساخته شده اند:

نام دارو	شکل دارویی	شرکت	اثرات درمانی
کارامین	پودر	گل دارو	درمان اختلالات هضم همراه نفخ
کربوگل	کپسول	گل دارو	ضد نفخ
گاسترولان	قطره	گل دارو	ضد نفخ و ضد اسپاسم دستگاه گوارش
منتاژین	قرص	ابن ماسویه	درمان اختلالات گوارشی

جدول شماره ۴ [۲۴]

هشدار: برای کودکان زیر ۵ سال استفاده نکنید!

آویشن

به ندرت باعث مشکلات گوارشی یا واکنش های آلرژیک می شود. و اغلب همراه شیرین بیان استفاده می شود!

واما سخن پایانی:

خوشحالیم که با همراه بودید. به شما پیشنهاد می کنیم حتماً حتماً قبل از مصرف گیاهان دارویی با متخصص طب سنتی مشورت کنید، چرا که در صورت داشتن بیماری های زمینه ای، ممکن است دچار آسیب های غیرقابل جبران شویدا حتی اگر بیماری خاص نداشته باشد، برای اطلاع از دوز صحیح مصرفی باید با متخصصین مربوط مشورت یا به کتب علمی معتبری مثل گیاهان دارویی (اثر آندره شوالینتر) یا کتب معتبر اطباء معاصر ایرانی، مراجعه کنید تا عوارضی در پی نداشته باشد!

با تشکر ویژه از آقای مهدی سعادت که ما را در جمع آوری و طبقه بندی مطالب یاری کردند.

منابع:





مهندسی بافت و ساخت اندام و نانو ذراتی که به عنوان دارو استفاده می‌شوند

تلاشی بیشتر دریافت بافت زنده نسبت به تعداد افراد اهدا کننده بافت، رنج می‌برند. از دست دادن یا ایجاد نقص در بافت، پدیده‌ای شایع با هزینه درمانی بالاست که میلیون‌ها نفر در سال از آن رنج می‌برند. جایگزینی بافت‌ها و ارگان‌های بدن از دیرباز وجود داشته که با توجه به گسترش روش‌های جراحی در دهه‌های گذشته پیشرفت‌های چشمگیری در کاشت بافت‌های بدن انجام شده است.

ایده‌ایی که در پس مهندسی بافت قرار دارد، ساخت دونوع اتو گرافت مهندسی است. یکی با رشد دادن سلول‌های خودشخص در محیط آزمایشگاه که بر روی یک داربست انجام می‌شود. و دیگری با کشت یک داربست غیرسلولی در داخل بدن تا سلول‌های بدن بیمار، بافت آسیب دیده را با هدایت داربست ترمیم نماید. در هردو مورد، داربست باید همزمان با رشد بافت تخریب شود. بنابراین پس از تکامل و رشد بافت، داربست دیگر وجود نخواهد داشت و بافت تازه تولید شده، می‌تواند مانند بافت از دست رفته عمل کند. در مهندسی بافت ابتدا یک ماده متخلخل به عنوان ماتریکس خارج سلولی یا داربست برای رشد سلول‌های تهیه شده و سپس عوامل رشد بر روی آن قرار می‌گیرد. پس از رشد مناسب سلول‌ها در فضای متخلخل‌ها، داربست از محیط آزمایشگاه به درون بدن موجود زنده منتقل می‌شود. به تدریج رگ‌ها به داربست نفوذ می‌کنند، تابوتاند سلول‌ها را تغذیه نمایند. در بافت‌های نرم بدن الزاماً داربست تخریب شده و بافت جدید جایگزین آن می‌شود. سلول‌های کشت شده می‌توانند سلول‌های ویژه آن بافت و یا سلول‌های بنیادی باشند. امروزه سلول‌های بنیادی یکی از جذاب‌ترین زمینه‌های تحقیق در علم زیست‌شناسی می‌باشد. در حقیقت سلول‌های بنیادی سلولی با ویژگی خاصی است که توانایی خود نوزایی و تمايز به انواع سلول‌های دیگر را داراست؛ این خاصیت سلول‌های بنیادی امکان استفاده از این سلول‌ها را در پژوهشی ترمیمی یا سلول درمانی فراهم می‌کند. مواد توده و مواد حاصل از تخریب یک داربست باید زیست سازگار و قابل

استفاده از پروتزهای غیر زنده مانند قطعات فلزی، عاج فیل و چوب اولین تلاش‌های بشر در استفاده از مواد در پژوهشی ترمیمی بوده است. از گذشته همه محققین به دنبال دست یابی به راه حلی جهت حل مشکلات اهدا عضو بوده اند که در نتیجه آن علمی به نام مهندسی بافت ارائه گردید. مهندسی بافت واژه‌ای با مفهوم گسترده است که مجموعه‌ای از فصول مشترک پژوهشی و مهندسی را در بر می‌گیرد و از سلول‌ها برای بازسازی بافت استفاده می‌کند. چالش‌های مهندسی و بیولوژیکی مهندسی بافت سه جزء اساسی داربست، سلول و سیگنال (مواد غذایی) می‌باشد.

به طور معمول داربست از ماده‌ای زیست تخریب پذیرساخته می‌شود. که تخلخل بالا، زیست سازگاری و عدم سمیت، از خصوصیات مهم آن می‌باشد. به طور کلی سلول تهیه شده در داربست کشت داده می‌شود. و تحت شرایط کنترل شده «درون تن و برون تن»، بافت مورد نظر تشکیل می‌شود. به علاوه مهندسی بافت در تلاش است که ارتباط ساختار و عملکرد را در بافت طبیعی و آسیب دیده شناسایی نموده و با توجه به اصلاح سطح و توده بایو مواد، برهم کنش سلول و بافت توانسته است رشته‌های علمی مختلف از قبیل پژوهشی، مهندسی، پلیمر، الکترونیک، مکانیک و... را در کنارهای بکار بگیرد تا خدمتی بزرگ به بشریت انجام دهد. به لطف این زمینه علمی، محققین به ساخت اعضای بدن مانند؛ کبد، رگ، روده و... دست یافته‌اند. که این امر به معنای تأمین سریع و راحت تر عضو، برای متقاضیان عضو‌های اهدایی در سال‌های آینده می‌باشد.

گسترش مهندسی بافت منجر به ارائه مفاهیمی جدید مانند هیدرولیک، دارو رسانی، چاپ زیستی ۳بعدی و اعضا بر روی تراشه شده است. به طور خلاصه؛ دستاورد همه‌ی این مفاهیم، معرفی محیط‌های کشت سه بعدی، «به جای دو بعدی پتری دیش»، حل مشکلات اهدا عضو، عدم استفاده از حیوانات جهت آزمایشات کلینیکی، کاهش جایگزین نخ‌های بخیه، انواع داروهای هوشمند، و سنسورها می‌باشد. اما متأسفانه تمام روش‌ها از مشکلی مشترک یعنی



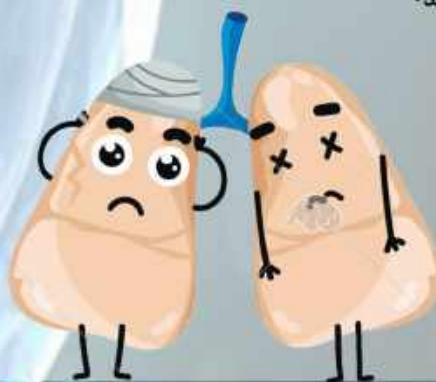
مهندسی بافت و ساخت اندام و نانو ذراتی که به عنوان دارو استفاده می‌شوند



منابع:



پاکسازی و حذف به وسیله بدن باشند. به همان اندازه نیز مهم است که فرایندهای که برای شکل دهی انتخاب می‌شود، بر روی زیست سازگاری و زیست تخریب پذیری مواد اولیه داربست اثر منفی نگذارد. وظیفه عمدۀ یک داربست هدایت رشد و مهاجرت سلول‌های کاشته شده بر روی داربست پیش از پیوند می‌باشد. مطلوب است که سطح از نظر شیمیایی برای چسبندگی و تکثیر سلولی مساعد باشد. قطر بالای حفرات وارتباط زیاد حفرات برای تشکیل بافت و انتقال مواد مغذی و پسماند‌های متابولیک ضروری است. هر چه تخلخل و قطر حفرات افزایش یابد منجر به افزایش نسبت سطح به حجم بیشتر برای چسبیدن سلول‌ها می‌شود. در مهندسی بافت از بسیاری از علوم مهندسی برای نیل و دست یابی به این هدف استفاده می‌شود. بیولوژیست‌های سلولی و مولکولی، مهندسین مواد پژوهشکی، طراحان شبیه‌سازی کامپیوتر، متخصصان تصویر برداری میکروسکوپی و مهندسین رباتیک و نیز یسیاری از تجهیزات پیشرفته نظیر؛ بیو راکتورها که بافت‌ها در آن جا رشد و نموده و تغذیه می‌شوند. همگی به نوعی در تحقیقات مهندسی بافت سهیم هستند. بافت‌های مصنوعی انسان نظیر؛ پوست، کبد، استخوان، ماهیچه، غضروف و تاندون می‌باشد. رگ‌های خونی از جمله مواردی هستند که تاکنون بررسی شده‌اند. هدف اولیه کاشتنی‌های مهندسی بافت، شناسایی، ترمیم و بازسازی عیوب و نارسایی‌های بافتی است که برای آن اصول مهندسی و اصول بیولوژیک با هدف تولید جایگزین‌های کانال بافت‌های انسانی ترکیب می‌شوند.



۴ کنترل ریزگردها و استفاده از روش های جایگزین به جای مالج پاشی نفتی

نام برد.

از جمله طرح های پیشنهادی در راستای کنترل مسئله ریزگرد میتوان به موارد زیر اشاره نمود:

الف. استفاده از نانو مالج: نخستین بار در کشور و در شهر خرمشهر تولید شد. این محصول از ضایعات محصولات کشاورزی تولید می شود. از مزایای این روش میتوان به کاهش سطح تبخیر آب، افزایش رطوبت خاک، غنی سازی و ارتقاء کیفیت و ساختار خاک، بهبود شرایط رشد گیاهان، عدم ایجاد آلودگی ثانویه، طول عمر بالا و قیمت مناسب است.

ب. استفاده از پوشش گیاهی و تولیدگل محمدی: این گیاهان طی یک سال به گلدهی و طی سه سال به اوج باردهی می رسد و طی ۲۰ سال در مقابل کم آبی و شوری مقاومت میکند. این پرروزه در ۲۵ نقطه از نقاط مرزی ایران افغانستان انجام شده است.

ج. مهار کانون های ریزگرد با باکتری های بومی و امکان رشد گیاه روحی سیمان زیستی: به گفته محققان پژوهشگاه ملی مهندسی ژئوتک و زیست فناوری این باکتری های بومی هیچ گونه اختلالی در اکوسیستم منطقه ایجاد نخواهد کرد و امکان رشد گیاه در منطقه را نیز خواهد داد. این باکتری دانه های خاک را به یکدیگر چسبانده و لایه مقاومی را در برابر بادها و طوفان ها ایجاد کنند به نحوی که بعد از این که خاک در معرض این باکتری قرار گرفت مانند سیمان سفت می شود.

د. توسعه کشت گیاهان شور پسند برای کنترل انتشار ریزگردها: توسعه کشت گیاهان شور پسند برای کنترل انتشار ریزگردها و نجات گونه های در حال انقراض با تأکید بر بلوط و پایدار سازی و افزایش ماندگاری مالج های بیولوژیک در اولویت گروه پژوهش، زیر ساخت و توسعه فناوری در ستاد توسعه زیست فناوری معاونت علمی در حوزه بیوتکنولوژی محیط زیست است.

ذ. استفاده از ریگ: به نقل از دکتر کردوانی پاشیدن لایه نازکی از ریگ در کانون های ریزگرد میتواند موثر واقع گردد.

ایجاد کانون های ریزگرد و افزایش غیر متعارف بیابان زایی به علت خشکسالی های شدید، تغییرات اقلیمی، از بین رفتن پوشش گیاهی و... است. همچنین فرسایش بادی به عنوان عامل متمم میتواند به عنوان یک مسئله در هر مکانی که خاک سست، خشک، لخت یا تقریباً برهنه و سرعت باد از سرعت آستانه جهت شروع حرکت ذرات خاک بیشتر باشد به وقوع بیرونید و غیر از مسئله بیماری ها (مشکلات تنفسی، قلبی، چشمی)، خساراتی از قبیل آسیب زدن به ریل، جاده های روستایی، روستاهای و مزارع کشاورزی، خسارات اجتماعی از قبیل لغو پروازها و ... دارد.

مالج (خاکپوش یا پوشش نازنده) به اهداف متفاوتی در مکان های مختلف مورد استفاده قرار میگیرد. به عنوان مثال در اراضی بیابانی جهت تثبیت شن های روان، در جنگل، به هدف حذف یا کاهش رقابت گیاهان علفی و مهاجم، در کشاورزی، به قصد محافظت در برابر بخندان و تبخیر و فرسایش و... انجام میشود.

مالج دارای دو نوع مصنوعی و طبیعی میباشد: طبیعی: لاشه برگ، بقایای گیاهان علفی، کاه، خاک اره، برگ و پوست گیاهان و...

مصنوعی: ماده‌ی چسبنده گرفته شده از مواد نفتی، پوشش های گیاهی ساخته شده از سلوفان، پشم، شیشه، فویل فلزی، کاغذ، خرد، لاستیک، پلاستیک، فیبر و... در کرمان برای کنترل ریزگردهای منشا گرفته از تالاب جازموریان، مالج پاشی (از نوع نفتی) صورت گرفته و منتقدانی داشته است. نظر منتقدان بر این است که به علت داشتن رنگ سیاه، غیر از ایجاد صحنه های نازیبا، نور خورشید را جذب کرده و گرمای بیش از حد سبب تاثیرات منفی بر فاکتورهای بیولوژیک و اکولوژیک و... می شود. از سمتی بیوی بد ترکیبات فرار سرطان زا سبب به خطر افتادن سلامت مردم می شود. همچنین از دیگر معایب استفاده از مالج های نفتی، هزینه های بالای این روش است چرا که بروزه تبدیل نفت به مالج مستلزم استفاده از کارنجات و تمدیدهای سه ساله است.

از دیگر استان های درگیر در مسئله ریزگرد میتوان هرمزگان، خوزستان، ایلام و وسیستان بلوچستان را میتوان

۴- کنترل ریزگردها و استفاده از روش های جایگزین به جای مالج پاشی نفتی



ر.تثبیت بیولوژیک تپه های ماسه ای در خوزستان
با گیاهان علفی: پاشیدن تخم گیاهان علفی مانند
علف سودانی روی تپه های ماسه ای در اوایل
پاییز و آبیاری قطره ای یا اکتفا به
باران.

ز. درخت کاری و بیایان زدایی.



منابع:



تأثیرات سوزاندن زباله ها

وجود ضایعات ناشی از ارائه خدمات درمانی به انسان از جمله فعالیتهای پزشکی، درمان و... یک مشکل عمده بهدشتی است و اثرات منفی آن ممکن است بر جمعیت اثر بگذارد. افزایش مداوم استفاده از منابع دارویی و مواد پزشکی نیز باعث افزایش تولید پسماندهای بیمارستانی با خطر آلودگی محیط زیست همراه و همچنین مضر برای سلامت عمومی است.

این وضعیت منجر به افزایش نگرانی درخصوص ضایعات بیمارستانی شده است به همین علت شیوه های مدیریت پسماند در بیمارستان های مختلف آغاز شده است که باعث کاهش میزان زباله ها با معرفی و جایگزینی فرآیندهای درمانی که کمتر مضر هستند، می شود.

سوزاندن یکی از این فرآیندها است که البته مستلزم تلاش های بسیاری برای اتخاذ مدیریت صحیح آن است. برای مثال جنبه های زیست محیطی به ویژه آن هایی که تاثیر مهمی در محیط زیست دارند باید شناسایی و کنترل شوند.

بنابراین داده هایی که موثر بر محیط زیست هستند، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته اند که آب، انرژی، ضایعات و انتشار آلاینده ها را دربرمی گیرند.

بعد از بررسی های انجام شده نتیجه گیری شد که بیشترین تأثیرات زیست محیطی مربوط به اثرات مثبت روی آب، خاک، هوا، جانوران و گیاهان است و ارزیابی تأثیرات محیطی مطابق این معیارها انجام شد.

بعد از آنالیزهای انجام شده با توجه به معیارهای بالا تأثیرات مرتبط با انتشار گازهای جوی مهم ترین جنبه موثر بر محیط زیست را دارا هستند. به منظور به حداقل رساندن این تأثیرات سیستمی اجرا شده است. این سیستم قادر به نظارت بر انتشار گازها از طریق کنترل مراحل اجرایی که بر فرآیند سوزاندن ضایعات اثر می گذارد، است.

در این روش، این سیستم هشدارهایی صادر می کند که اپراتور از طریق آن، در زمانی که نیاز به اقداماتی برای جلوگیری از تجاوز از مقدار حد مجاز انتشار است، مطلع می شود.

به منظور بهبود روند سوزاندن و به حداقل رساندن تأثیرات زیست محیطی به ویژه انتشار گازهای جوی بیشنهاد می شود که از سطل زباله هایی که مخصوص یک نوع زباله است، به جای استفاده از سطل زباله های چند منظوره استفاده شود. و به این ترتیب قوانین مربوط به سطل زباله ها نیز مطابق با نوع زباله ها رعایت می شود.

منابع:



دریاچه ارومیه

آرتمیا از بین کل جانوران پرسلوی در کره خاکی مقاوم ترین موجود در خصوص زیست در آب با میزان شوری بالاست ولی متاسفانه شرایط موجود دریاچه ارومیه و رسیدن آب آن به حالت فوق اشباع موجب به خطر افتادن حیات آرتمیا نیز شده است.

دریاچه ارومیه از اواسط دهه ۸۰ شروع به خشک شدن کرد. دلایل بسیاری برای خشک شدن دریاچه ذکر شده است از جمله خشکسالی، احداث بزرگراه بر روی دریاچه و استفاده بی رویه از منابع آب حوزه آبریز دریاچه و همچنین بارش کم برف و باران در سال‌های اخیر است.

اما متخصصین داخلی و بین المللی معتقدند که رعایت نکردن در مصرف آب به ویژه در بخش کشاورزی تاثیر به سزاگی در خشک شدن دریاچه ارومیه داشت. براساس توقیفات سازمان ملل برداشت مجاز از منابع آب تجدید پذیر باید حداقل ۴۰ درصد باشد اما در سال ۹۳ ایران بیش از ۲۵ درصد از منابع آبی تجدید پذیر در حوزه آبریز توسط بخش‌های مختلف برداشت شده بود.

در سال ۹۴ از مصارف متعلق به بخش کشاورزی بود این در حالی است بخش کشاورزی تنها ۳۰ درصد از اشتغال و ۱۵ درصد از تولید ناخالص ملی را تأمین می‌کند.

برخی کارشناسان محیط زیست معتقدند در صورت خشک شدن این دریاچه هوای معتدل منطقه تبدیل به هوای گرم‌سیری با بادهای نمکی خواهد شد و زیست‌محیط منطقه تغییر خواهد کرد علاوه بر نمک، بسیاری از آلودگی‌های شامل فلزات سمی ستگین مورد استفاده در صنعت و مواد سمی مورد استفاده در کشاورزی به آبهای سطحی و زیر سطحی مرتبط با دریاچه نفوذ کرده‌اند و در صورت خشک شدن دریاچه بسیاری از مواد سمی هوایی شده و خطرات بیماری‌های تنفسی برای زیست‌بوم و مردم منطقه بوجود خواهد آورد.

بر همین اساس کارگروه احیای دریاچه ارومیه تشکیل شده طرح نجات دریاچه از سال ۱۳۹۲ تا سال ۱۳۹۷ تهیه شد که در مصوبه ۸ تیرماه سال ۹۳

در حال حاضر، گرمایش یکی از مهمترین مسایل زیست محیطی به شمار می‌رود. داده‌ها و یافته‌های موجود نشان می‌دهند بحران محیط زیست، برآیند تحولات مدرنیته، انقلاب صنعتی و تقویت و گسترش اندیشه‌های سوداگری‌انه بوده، به گونه‌ای که طی این مدت، شیوه بهره‌برداری انسان از محیط مناسب با نگرش توسعه‌گرا، نیازهای فزاینده و ابزارهای پیشرفت‌هه از منابع محدود تغییر کرده که نتیجه آن‌ها، آلودگی و آشفتگی تعادل محیط زیست بوده است برآیند این کنش‌ها، دگرگونی‌های گسترده در اوضاع طبیعی زیست کره است که شاخص‌ترین آن‌ها گرمایش کره زمین است.

طی دهه‌های گذشته، تغییر اقلیم و گرمایش از پدیده‌های مهم و جالب توجه مجتمع علمی و حتی عوام بوده است. لذا ریدابی تغییر عناصر جوی و اقلیمی مورد توجه محققان مختلف قرار گرفته است.

در سال‌هایی نه چندان دور و قبل از کاهش چشم گیر آب دریاچه ارومیه، این پارک ملی میزبانی میهمان نوازی برای هزاران پرنده مهاجر، از جمله فلامینگو و پلیکان بود. اما پس از اتفاقات سال‌های گذشته و کاهش شدید آب این دریاچه، غلظت نمک این آب افزایش یافت. این امر منجر به کریستالیزه شدن و بلور بستن بال و پر پرندگان می‌شد و در نهایت در سال‌های اخیر، مهاجرت این پرندگان به دریاچه متوقف شده بود. اما در پی بارش‌های اخیر در این منطقه و افزایش حجم آب دریاچه، شرایط زیست محیطی برای بازگشت فلامینگوها به این دریاچه زیبا مهیا شده است.

به گزارش خبرنگار گروه استان‌های باشگاه خبرنگاران جوان از ارومیه: خشکسالی حاکم بر دریاچه ارومیه، تبخیر بالای آب، تغییر وضعیت زیستی دریاچه، مدیریت ناصحیح در استفاده از منابع آب‌های سطحی و زیرزمینی، احداث سد ها به همراه دخالت عوامل انسانی از اهم دلایل به خطرافتادن حیات دریاچه ارومیه و تنها موجود زنده آن آرتمیا به شمار می‌رود.

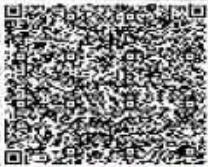
دریاچه ارومیه

رود، تلخه رود، گادر، باراندوز، شهرچای، نازلو و زولا
تغذیه می‌شود.

گفتنی است که در دریاچه ارومیه ۳۱۱ گونه گیاه، ۵ گونه نرمتنان، ۲۲۶ گونه پرنده، ۲۷ گونه خزنه و دوزیست و ۲۴ گونه پستاندار شناسایی شده است به همین دلیل به عنوان پارک ملی معرفی شده است. لازم به ذکر است که به دلیل شوری بیش از حد آب دریاچه هیچ نوع ماهی در آن زندگی نمی‌کند، اما زیستگاه گونه سخت پوست آرتمیا است که جمعیت این گونه به دلیل خشکسالی‌ها از سال ۲۰۱۳ در خطر انقراض قرار دارد.

دریاچه ارومیه یک پارک ملی و یکی از بزرگ‌ترین سایت‌های موجود در ایران است که به عنوان ذخیره گاه زیست کره یونسکو نیز معرفی شده است. تعداد زیادی تالاب‌های اقماری آب شیرین و لب شور در اطراف این دریاچه واقع شده‌اند. از تالاب‌های اقماری اطراف دریاچه نیز در اثر اجرای طرح‌های زیربنائی، تغییر کاربری زمین، آسودگی و کاهش جریان‌های ورودی آب آسیب دیده‌اند. این مشکلات، تنوع زیستی این مجموعه تالابی را که از اهمیت بین‌المللی برخوردار بوده و برای جوامع محلی فوائد متعددی دیگری را نیز فراهم می‌کند؛ تهدید می‌کنند. دریاچه ارومیه، به عنوان یکی از مهم‌ترین تالاب‌های ایرانی ثبت شده در کنوانسیون رامسر بنا به دلایل از جمله اجرای پروژه‌های توسعه‌ای اقتصادی، نظیر احداث بزرگراه شهید کلانتری روی دریاچه، سدهای متعدد مخزنی روی رودخانه‌های تغذیه‌کننده آن با مشکل خشک شدن مواجه شده است. به نظر می‌رسد انجام پروژه‌های اقتصادی واجد آثار شدید زیست محیطی در دریاچه ارومیه مغایر تعهد به استفاده معقول از دریاچه و سایر اصول و قواعد عام حقوق بین‌المللی محیط زیست می‌باشد ایران بایستی در بهبود وضعیت دریاچه ارومیه از ظرفیت‌های داخلی و بین‌المللی موجود استفاده نماید.

منابع:



هیات وزیران این طرح را برای اجرا توسط ۲۱ دستگاههای اجرایی مصوب کرد و ۲۲ راهکار و ۹۰ طرح اجرایی را با طیف وسیعی از اقدامات سازه ای و غیر سازه ای آغاز کردند.

گفتنی است که هدف بلند مدت از طرح نجات دریاچه ارومیه احیای اکولوژیکی دریاچه تا سال ۱۴۰۴ است همچنین تهیه نقشه ۱۰ ساله احیا است. هدف کوتاه مدت تثبیت وضعیت دریاچه بود که از ابتدا تلاش برای تثبیت روند کاهش سطح تراز دریاچه ارومیه بود. روندی که از سال ۷۴ با شیب متوسط ۴۰ سانتی متری در ۷ سال آغاز شد و تا سال آبی ۹۲ و ۹۳ ادامه داشت.

همچنین یکی دیگر از طرح‌هایی که برای نجات دریاچه ارومیه مطرح شد انتقال آب از حوضه‌های آبریز دیگر از جمله رود ارس بود که انتقال آن می‌توانست به پر شدن دریاچه ارومیه کمک کند به رغم برنامه‌ریزی‌های صورت گرفته، وضعیت دریاچه ارومیه وخیم‌تر شد. در ۲۹ مهر ۱۳۹۶ تراز سطح آب این دریاچه ۱۲۷۰.۲۵ متر اعلام شد. این تراز نسبت به روز مشابه در سال ۱۳۹۵ ۲۳ سانتی متر و نسبت به میانگین دراز مدت ۴.۵ متر کاهش نشان می‌داد. اما در بهمن ماه سال ۹۷ سطح تراز دریاچه ارومیه با رقم ۱۲۷۰.۸۰ سانتی متری در بالاترین سطح قرار گرفت یعنی حدود ۴۰ سانتی متر بیش از سال ۹۶ و ۲۰ سانتی متر از بهمن ماه ۹۳ است.

با اقدامات طرح نجات دریاچه ارومیه برخلاف روند گذشته شیب تراز سطح دریاچه مثبت اعلام شده و براساس مهمترین راهکارهای کارگروه احیای دریاچه ارومیه اثرات سوء ناشی از اضافه حجم آبیاری در مزارع کشاورزی از قبیل شور شدن و ذهاب دریاچه است. گفتنی است که با توجه به بارندگی‌های بهار ۹۸ این دریاچه نیز از آبهای سر ریز سدها و سیلاب‌ها تغذیه شده است.

همچنین دریاچه ارومیه، بزرگ‌ترین دریاچه داخلی ایران و بزرگ‌ترین دریاچه آب شور در خاور میانه، و ششمین دریاچه بزرگ آب شور دنیا است. آب این دریاچه بسیار شور بوده و بیشتر از رودخانه‌های زرینه‌رود، سیمینه

کارآفرینی



معنای کارآفرینی!



کارآفرینی به معنی حقیقی و علمی خود، تعاریف مختلف و متنوعی دارد.

می‌توان گفت نخستین گام برای شناخت و درک هر مفهوم یا پدیده، ارائه تعریف واضح و روشن از آن می‌باشد. کارآفرینی یکی از مفاهیم مطرح در حوزه علوم انسانی است و از آنجا که مفاهیم علوم انسانی همانند مفاهیم علوم تجربی قطعی و واحد نیست، ارائه یک تعریف مشخص برای واژه‌های آن که مورد تائید همگان باشد، کاری بسیار دشوار و حتی غیر ممکن است.

بهتر است که بگوییم به تعداد صاحب نظران حوزه کارآفرینی، برای واژه کارآفرینی تعریف وجود دارد. بنابراین وجود تفاوت‌ها و مغایرتها در تعریف کارآفرینی؛ از یک سو نشان دهنده گستردگی و اهمیت آن است. از سوی دیگر بیانگر پویایی موضوع است که زمینه ارائه مدل‌ها و تئوریها و نظرات متفاوت را فراهم آورده است.

کانتیلون در تعریف کارآفرین می‌آورد: فردی است که ابزار تولید را به منظور ادغام آنها برای تولید محصولاتی قابل عرضه به بازار ارائه می‌کند.

علت اهمیت کارآفرینی!



کارآفرینی را به این دلیل که جامعه را به سمت تغییرات تکنیکی و مبتکرانه سوق داده و باعث رشد اقتصادی می‌شود و همچنین چون کارآفرینی دانش جدید را به خدمات و محصولات جدید تبدیل می‌کند حائز اهمیت است.

اهمیت کارآفرینی و نقش کلیدی آن در پیشرفت جوامع، موجب شده است که بسیاری از دانشگاه‌های کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه، بهره گیری از کارآفرینی را مورد توجه قرار دهند و در این مسیر با تدوین استراتژی‌ها، سیاست‌ها و برنامه‌های علمی، در جهت بسط و تقویت روحیه و رفتار کارآفرینی در دانشجویان بکوشند. پرورش ویژگی‌هایی نظیر خلاقیت، خوش بینی به آینده، خطرپذیری، آینده نگری، مهارت‌های رهبری، استقلال طلبی

اساس کارآفرینی!



کسب مهارت‌های مختلف، می‌تواند فرصت‌های کارآفرینی پیش روی دانشجویان را افزایش دهد.

عصر جدید، عرصه رقابت بر سر منابع و سرمایه هاست، کشورهای بزرگ صنعتی که فاتحان این عرصه اند بهره وری از منابع و سرمایه‌ها را در سرلوحة کار خود قرار داده اند و در پرتو وجود افراد تحصیلکرده و متخصص، چرخ‌های رشد و توسعه را به حرکت در آورده اند و به ابداعات و نوآوری‌هایی دست یافته‌اند. دسترسی به این از نوآوری‌ها که اقتصاد کشورهای توسعه یافته را خلاقيت و نوآوری، عشق به کار و تلاش مستمر، پویایی، مخاطره پذیری، آینده نگری، ارزش افرینی، آرمان گرایی، فرصت گرایی، نیاز به پیشرفت، مثبت اندیشه، زیر بنا و اساس زندگی کارآفرینانه می‌باشد.

در زندگی کارآفرینانه هدف اصلی از کار و فعالیت ارضاء حس کنگناوی، تحقق بخشیدن به آرمان‌ها، آزاد سازی انرژی‌های ذهنی و تبدیل آنها به ایده‌های عملی و نهایتاً خلق ارزش است و همه چیز تحت الشاع آرمان شخصی قرار می‌گیرد.

کارآفرینی و بیکاری!



خوشبختانه چند سالی است که تدبیر کارآفرینی به عنوان علامت دفاع و درمان بیکاری و اشتغال زایی در چهره دولتمردان و دلسوزان نظام جمهوری اسلامی به خوبی و واضح مشهود است. در این میان فرصت طلبان و رانت خواران اقتصادی حضور دارند، که حضور آنان سیلی‌های زیادی به تدبیر داران واقعی نظام و کارآفرینان اقتصادی و اجتماعی جامعه زده اند.

کارآفرینی تنها خلق محصول یا خدمتی جدید نیست بلکه خلق محصول جدیدی است که متناسب با نیازهای بازار و تقاضای موجود باشد و بتوان آن را به جامعه ارائه نمود. فرد کارآفرین کسی است که توانایی تشخیص و ارزیابی فرصت‌های کسب و کار دارد و می‌تواند منابع لازم را جمع آوری

کارآفرینی



مدل کسب و کار چیست؟

برای اینکه کاری را راه اندازی کنیم بهتر است کمی در مورد اصول و مدل کسب و کار بدانیم. کسب و کار در واقع چارچوبی برای خلق پول و ثروت است. این چارچوب نشان می‌دهد که یک کسب و کار چه مجموعه فعالیت‌هایی را، چگونه و در چه زمانی می‌باید انجام دهد تا مشتریان از آن چه که از کسب و کار انتظار دارند بهره مند شوند و کسب و کار نیز به سود دست یابد تعریف مدل کسب و کار غالباً با دشواری همراه است. زیرا همانگونه که در بحث تعریف کسب و کار گفته شد، در زمینه‌های متفاوت کسب و کار معانی متفاوتی نیاز آن برداشت می‌شود و ارائه یک تعریف یکسان در همه کسب و کارها محدود نیست.

در واقع میتوان چنین بیان داشت که مدل کسب و کار روش یا پردازشی که به وسیله آن یک کسب و کار تولید پول می‌کند یا روشی که یک کسب و کار از فرآورده‌ها و یا سرویس‌های خود ارزش اقتصادی تولید می‌کند.

اولین قدم برای کسب و کار میتواند یک طرح باشد، زیرا ایجاد یک طرح برای کسب و کار رضایت‌بخش و ضروری، اما تحدی‌پر در دسر است.

مطمئن باشید زمانی را که برای نوشتمن و ایده پردازی طرح و مدل کسب و کار خود صرف می‌کنید به هدر نخواهد رفت و در آینده نزدیک فواید آن را احساس خواهید کرد و به وضوح خواهید دید که چگونه بر تصمیم گیری‌های شما تاثیر خواهد گذاشت.

گام‌های شروع یک کسب و کار:

همواره شروع یک کسب و کار جدید بالاسترس همراه است. بهترین کاربرای شروع یک کسب و کار جدید این است که درابتدا بایک کارآفرین یا صاحب کسب و کار مشورت کرد.

از آن جایی که هیچ فرمول ثابت و دقیقی برای شروع یک کسب و کار وجود ندارد، گام‌هایی که در ادامه مختصرابیان می‌کنیم، می‌توانند کمک بسیار خوبی برای افراد باشد.

کرده و از آنها بهره برداری نموده و عملیات مناسبی را برای رسیدن به موفقیت پی ریزی کنند.

توسعه فردی چیست؟

توسعه فردی، تلاش و سرمایه‌گذاری برای رشد مهارت‌های فردی است. این فرآیند مربوط به یک زمان خاص نیست، زیرا فرد میتواند در شرایط مختلف سنی، تحصیلی و موقعیتی این مهارت‌ها را گسترش دهد؛ همچنین گسترش این مهارت‌ها باعث رشد فردی و پیشرفت در زندگی اجتماعی او می‌شود.

داشتن برنامه ریزی دقیق در این راه کمک می‌کند تا فرد در مورد استعدادهایش آگاهی دقیق تر پیدا کند، آنها را بهبود دهد و برای استفاده از نهایت توانایی‌های خود تلاش کند.

توسعه فردی روشی برای افراد است، تا بتوانند با توجه به اهداف و انتظارات خود از زندگی، مهارت‌ها و استعدادهای نهفته خود را کشف کنند.

جنبه‌های توسعه فردی:

مهارت توسعه فردی شامل ۳ جنبه مبادله، الف. بهبود و توسعه جسمی

ب. بهبود و توسعه ذهنی

ج. بهبود و توسعه روحی و روانی است

پایه و اساس رسیدن به هر موفقیتی، توسعه فردی است. رسیدن به موفقیت و توسعه فردی در یک روز اتفاق نمی‌افتد؛ بلکه باید برای آن به خوبی برنامه ریزی شود، سپس آن را اجرا کرد.

برخی از راه کارها توسعه فردی عبارت اند از:

-ایمان

-ارتباط با خانواده

-دوستی‌های پایدار و موثر

-تفريحات مناسب تمرکز

-نظر خواهی از دیگران

-انتقاد پذیری

-توجه به برنامه ریزی برای آینده پذیرش

شکست‌ها

کارآفرینی



گام پنجم: کوچک شروع کنید و برمشتی خود تمرکز داشته باشید.

شروع کار باید در مقیاس کوچک باشد، دلیل آن نیز کاهش ریسک، کاهش ضرراحتمالی و همچنین از دست رفتن منابع مالی است. هیچ وقت مشتری را فراموش نکنید و برآن تمرکز داشته باشید. استفاده از شبکه‌های اجتماعی برای دریافت بازخورد مشتری و تحلیل رفتار آن‌ها بسیار مفید است.

گام ششم: تیم کسب و کار خود را انتخاب کنید. این گام یکی از مهم ترین عوامل در موفقیت یک تجارت است. نحوه همکاری باید بصورت شفاف توضیح داده شود، در غیر اینصورت به دلیل عدم تعادل بین وظایف و افراد تیم، آن تیم به سمت ورشکستگی خواهد رفت.

گام هفتم: برنده خود را تبلیغ کنید. برنده، لوگو، تبلیغات و یک شعار قدرتمند از مهم ترین موارد شروع یک کسب و کار جدید است. شعار کسب و کار شما می‌تواند به هدف والای کسب و کار توان اشاره کند یا تمایز با رقبا را در خود بگنجاند برای انجام تبلیغات سعی کنید از هزینه زیادی استفاده نکنید. برای تبلیغات از یک طرح بازیابی موثر باید استفاده شود. در صورت عدم اجرای این نکات کسب و کار بصورت ناشناخته باقی می‌ماند، حتی اگر نسبت به رقبا دارای مزیت‌های بیشتری باشد.

گام هشتم: کسب و کار خود را توسعه دهید. راه اندازی کسب و کار و فروش اولیه نقطه آغاز کار یک کارآفرین است. رونق کسب و کار نیاز به زمان و تلاش بسیار دارد. ارائه دادن برخی از محصولات و خدمات رایگان به سازمان‌ها به شما کمک می‌کند که در نهایت گسترش گسترش بیشتری داشته باشید.

منابع:



گام اول: ایده‌ی خود را مرحله به مرحله بهبود دهید.

داشتن ایده برای شروع لازم است اما ضروری نیست. سنجیدن تمامی جوانب و آگاهی از وضعیت آن کسب و کار، چگونگی فروش سریع تر و ارزان تر نسبت به سایر محصولات بازار، و چگونگی ارائه ایده خود بسیار مهم است. زیرا در این صورت اطلاعاتی بدست آورده و ایده خود را بهینه می‌کنید. نتیجه گیری سریع برای افرادی که ایده عالی دارند، گاهی سبب شکست آن‌ها می‌شود.

گام دوم: طرح کسب و کار خود را بنویسید. یک طرح کسب و کار به شما کمک می‌کند تا مسیر کاری که می‌خواهید انجام دهید شفاف تر شود. انجام تحقیقات بازار و شناسایی مشتریان بالقوه وبالفعل بخشی از طرح کسب و کار بوده و درک نقاط قوت وضعف و همچنین مهارت‌های موجود از دیگر فواید طرح کسب و کار است.

گام سوم: موارد مالی و کسب و کار جدید را ارزیابی کنید.

شروع هر کسب و کار جدید دارای هزینه است. اغلب کارشناسان براین باورند که دلیل شکست بیشتر کسب و کارها از عدم برنامه ریزی در منابع مالی نشأت می‌گیرد. برای تأمین مالی چند راه وجود دارد، از جمله؛ درخواست وام از بانک‌ها یا ادارت کوچکی که از کسب و کار حمایت می‌کنند، جذب سرمایه گذار و یا ایجاد کمپین تبلیغاتی انتخاب منبع مالی برای شروع کار و برنامه ریزی مالی به نوع کسب و کار و نوع استراتژی فرد وابسته است.

گام چهارم: ساختار قانونی کسب و کار خود را مشخص کنید.

تعیین ساختار قانونی کسب و کار برهمه چیز تأثیردارد. تعیین ساختار قانونی می‌تواند مسائل حقوقی و قانونی را شفاف سازد و شخصیت کسب و کار را شکل می‌دهد. باید توجه داشت که تعیین ساختار قانونی کسب و کار علاوه بر نظام بندي قانونی تأثیرات مثبت روانی بر روی افراد و مشتریان دارد.

اصحیه چهار آنکه دکتر انعامی

سلام و عرض ادب جناب آقای دکتر انعامی، خیلی خوشحال هستیم که این فرصت را در اختیار ما گذاشتید که به مصاحبه با شما بپردازیم و اطلاعاتی را به دست آوریم و آن را در اختیار جامعه زیست شناسان قرار بدهیم.

● لطفاً خودتان را معرفی کنید و درباره سوابق تحصیلی و کارینتان مختصر برای ما بگویید.

من در شهر مشهد به دنیا آمدم و تحصیلاتم تا دبیرستان در همانجا بود. وارد دانشگاه شدم و تا سال ۷۱ درسم را خواندم و سال ۷۱ برای سربازی وارد دانشگاه شاهد شدم و رسماً کارم را در دانشگاه شاهد بعد از پایان سربازی ام شروع کردم. اول مدت کوتاهی در دانشکده پزشکی عضوهیئت علمی بودم و آنجا درس اپیدمیولوژی را تدریس میکردم و بعد وارد دانشکده‌ی علوم پایه شدم و تدریس درس جانورشناسی را به همراه درس‌هایی مثل انگل شناسی، اینمنی شناسی و اخیراً اینمنی زیستی آغاز کردم و بالته با دیگر دانشکده‌ها مانند دانشکده پرستاری، هنر و کشاورزی همکاری داشتم و سال‌های سال درس هایشان از قبیل بیوشیمی و جانورشناسی و میکروبیولوژی را ارائه می‌دادم.

از نظر تحقیقاتی اولین کاری که بعد از فارغ التحصیلی ام انجام دادم یک طرح استانی بود. در استان خراسان، در قالب دو بخش یکی ارزیابی میزان اینمن سازی افراد در مقابل بیماری هاری بود و دومی استفاده از روش‌هایی مثل تله گذاری (که در آن زمان تازه ابداع شده بود) برای واکسیناسیون سگ‌ها در طبیعت که بسیار کار خوبی بود و در قالب مقاله هم به کنگره‌ی بیماری‌های مشترک تبریز ارائه و منتشر شد. اینکار چندین سال طول کشید و طبیعتاً باعث همکاری من با سازمان دامپزشکی و اداره‌ی دامپزشکی شد.

بعد از آن کارهایی در زمینه انگل شناسی، تغذیه، استفاده از منابع جایگزین غذایی برای تغذیه‌ی دام با استفاده از باقی مانده‌های حاصل از استخراج روغن از دانه‌های روغنی، کلزا و زیتون کار کردم و چندین مقاله دادم. با شورای ملی زیتون، شرکت و توسعه‌ی دانه‌های روغنی و با دانشگاه فردوسی مشهد هم همکاری‌هایی داشتم.

● چه شد که این رشته را انتخاب کردید؟ براساس علاقه بود یا خانواده و دوستان مشوق شما بودند؟

سال ۶۵ با قبولی در رشته دامپزشکی وارد دانشگاه ارومیه شدم. راستش تا آن زمان شناخت خاصی نداشم و چون زمان جنگ بود و وضعیت قبولی به طوری بود که قبول شدن خیلی سخت بود و کسی خیلی فکر نمی‌کرد که چه رشته‌ای قبول می‌شود و عموماً هم اینطوری است که این علاقه‌ها بعدها به وجود می‌آید.

اصحیه چاپ آنلاین دکتر اعلانی

● وضعیت رشته زیست جانوری را در کشور چگونه ارزیابی می‌کنید؟ پاید بگویم که در کل دنیا رشته‌ی زیست شناسی یکی از مهمترین رشته‌های علوم پایه به حساب می‌آید و بخش عمده‌ای از پیشرفت‌های علوم پزشکی مدیون تلاش‌های زیست شناسان است. خودتان هم می‌دانید که خیلی از افرادی که در حال حاضر آنها را به عنوان کاشفین و به هر حال نام‌آوران عرصه ای علم می‌شناسیم، چه در ایران چه خارج، پایه‌ی (Base) علوم طبیعی یا زیست شناسی داشته‌اند و این برای رشته‌ی زیست شناسی یک افتخار است. حال نسبت به سال‌های گذشته وضعیت بهتر شده است اما قبلاً بسیار مهجور بود. می‌دانید که یکی از مهمترین جوایز نوبل به بخش فیزیولوژی و پزشکی اعطای می‌شود. می‌دانیم که زیست شناسی خودش از شاخه‌هایی مثل فیزیولوژی، میکروبیولوژی، ایمونولوژی، بافت شناسی، پاتولوژی، هماتولوژی و مواردی از این قبیل تشکیل شده و در سال‌های گذشته هم تمایل آن به سمت علوم سلوکی مولکولی و کاربردهای آن در تشخیص و در بیماری‌ها بسیار افزایش پیدا کرده است. طبیعتاً شرایط در ایران هم مستثنی نیست و اهمیت علوم زیستی و زیست شناسی و همچنین شاخه‌های مختلف آن بیش از پیش شناخته شده و به باری خدا خواهد شد.

● به نظر شما شناخت جانوران چه کمکی به آینده بشر می‌کند؟

جانوران از سایر ارکان و اجزای تشکیل دهنده زیست بوم ما جدا نیستند. طبیعتاً نگاهی که ما به جانوران داریم میتواند بسیار تاثیرگذار باشد. یک موقعی است که ما جانوران را به عنوان ابزار یا به عنوان وسیله‌ای برای افزایش کیفیت و بهبود زندگی خودمان نگاه می‌کنیم. اما یک موقع آن‌ها را به عنوان بخشی جدایی ناپذیر از اکوسیستم مورد توجه قرار میدهیم و هرگونه تهدید در مورد وضعیت آن‌ها را تهدیدی برای تنوع زیستی محسوب می‌کنیم. این دو دیدگاه متفاوت نسبت به یک موضوع هستند و ماسعی می‌کنیم بیشتر نگاه مردم را به این معطوف کنیم که چقدر جانوران میتوانند در بهبود شرایط زندگی ما انسان‌ها نقش داشته باشند؛ چه نقش‌های مستقیم که از طریق مصرف محصولات آن‌ها یا استفاده بی‌واسطه از آن‌ها در حمل و نقل در کشاورزی، فعالیت‌های ورزشی... شکل بگیرد و یا اینکه به صورت غیرمستقیم از طریق استفاده و کمک گرفتن از حیوانات آزمایشگاهی که منجر به پیشرفت علم می‌شود به طوری که بسیاری از دستاوردهای امروز را مدیون بهره گیری از جانوران هستیم.

● با توجه به اpidemi بزرگی که امروزه جهان را درگیر کرده (covid-19) سخن‌هایی درباره مشترک بودن این بیماری بین حیوان و انسان زده شده است. لطفاً در این مورد و بیماری‌های مشترک بین حیوان و انسان برایمان بگویید.

در مورد کووید ۱۹ میدانید که به هر حال عضوی از خانواده کرونایروس‌ها به عنوان ویروس جدید آن را می‌شناسند. نوعی ویروس نو ظهور هست که براساس آخرین اخبار و اطلاعاتی که از WHO و CDC به دست مارسیده، تاکنون هیچ گونه شواهدی دلیل بر احتمال انتقال ویروس از حیوان به انسان وجود ندارد. تنها یک مورد از مثبت شدن نمونه گرفته شده از یک ببر در باغ وحشی در امریکا گزارش شده است. البته ممکن است که سطح بدن حیوانات هم مثل سایر اشیاء و اجسام سطوحی در نظر گرفته بشوند که تماس با



اصحیه چتاب آنلاین دکتر اعلانی

مثل گوساله ها که ارتباطی شاید مستقیم با این نوع از کرونا که عارضه تنفسی ایجاد می کند، نداشته باشند. در رابطه با اینکه آیا نو ظهور ها منشا جانوری دارند، باید یادآوری کرد که ویروس ها برای ادامه بقای خود نیاز به یک پایگاه زنده دارند. این پایگاه زنده می تواند جانور باشد یا می تواند انسان باشد و بعضاً می تواند از اجزای تشکیل دهنده محیط زیست مانند خاک و آب در شرایطی خاص باشد که طبیعتاً می توانند تا مدتی ویروس ها را حفظ کنند. اگر از نظر تنوع، پراکندگی و گستردگی زیاد جانوران به موضوع نگاه کنیم، آن ها میتوانند یکی از منشاء های بیماری های نوظهور در نظر گرفته شوند. در مورد این ویروس خاص میتوان گفت که هم چون مرس، سارس و ... مخزن های جانوری دارد.

در رابطه با بیماری های مشترک هم باید بگوییم، بیماری های قابل انتقال بین انسان و دام را بیماری های مشترک یا زئونوز می نامند و از جنبه اقتصادی و بهداشت انسانی دارای اهمیت فراوانی هستند. بنا بر آمار سازمان بهداشت جهانی ۲۵ درصد مرگ و میر انسانی در جهان در رابطه با بیماری های مشترک انسان و دام است حال آنکه این میزان در کشورهای در حال توسعه یک سوم است.

● آیا این موضوع که ۷۵ درصد از بیماری های جهان منشا جانوری دارند درست است؟

گزارش شده است ۷۵ درصد بیماری های انسان و حیوانات مشترک هستند از جمله تب مالت یا بروسلوز، سیاه زخم یا شاربن، CHF یا تب خون ریزی دهنده کریمه کنگو، سل بیماری های مشترک انسان و دام، بیماری های قابل انتقالی هستند که به لحاظ تاثیرگذاری گسترده در جنبه های مختلف در سطح جامعه، اهمیت فراوانی دارند. تقریباً از ۱۴۰۰ عامل بیماری زایی انسانی بیش از ۸۰۰ مورد زئونوز بوده که ۱۸۰ گونه ای آن در ۳ دهه اخیر ظهر یافته اند و جالب اینکه ۱۳۰ مورد از انها عامل RNA ویروسی دارند.

ما می دانیم که حیوانات در بسیاری از بیماری ها می توانند به عنوان مخزن یا RESERVIOR عامل بیماری ایفای نقش کنند و در این صورت عامل مهمی در حفظ ویروس در طبیعت به حساب بیایند. در این گونه موارد، عامل، بدن آن حیوان، در واقع مخزن را به عنوان محل زندگی و تکثیر خود آن انتخاب می کند و می تواند در داخل بدن آن موجود زنده بماند بدون اینکه باعث ایجاد بیماری یا بروز نشانه های آن بیماری در آن فرد شود. ما معمولاً ۳ گروه مخزن داریم:

-مخزن های انسانی

-مخزن های جانوری

-مخزن های غیر زنده

نکته ای که در رابطه با مخزن باید به آن اشاره کنیم، این است که وجود مخزن و شناسایی آن در مقابله با انتشار بیماری، اهمیت زیادی میتواند داشته باشد. یعنی اگر ما بتوانیم در یک بیماری، مخزن را شناسایی کنیم، طبیعتاً گام بزرگی در مقابله با بیماری ها برداشته ایم.

اصحیه چاپ آنلاین دکتر انعامی



● حیوانات تا چه اندازه می‌توانند ناقل ویروس و عاملی

خطروناک برای نسل بشر باشند؟

هر موجود زنده ای می‌تواند عامل خطروناکی باشد و این بستگی به نگاه ما دارد. اگر از نظر خطر برای محیط زیست، سلامتی و تنوع زیستی باشد، خطروناک بودن انسان در درجه اول قرار می‌گیرد اما اگر نگاه ما از سمت انسان باشد، طبیعتاً رتبه اول را به حیوانات می‌دهیم. یعنی به نقش انسان در تخریب محل زندگی و جلوگیری از تداوم حیات حیوانات توجهی نمی‌کنیم. این دو دیدگاه مختلف در بین فلاسفه وجود دارد. اینکه ما به عامل بیماری‌زا و سایر موجودات چطور نگاه کنیم، اینکه از چشم انسان نگاه کنیم یا همه را در عرض هم نگاه کنیم، دو موضوع متفاوت است.

● آقای دکتر چه راهکارهایی برای مقابله و کنترل بیماری‌های مشترک بین انسان و حیوان پیشنهاد می‌کنید؟

مهم ترین توصیه ای که می‌توان داشت این است که کنترل بیماری‌هایی که به عنوان بیماری‌های مشترک در نظر گرفته می‌شوند قطعاً از طریق واکسیناسیون دام‌ها صورت می‌گیرد. یعنی کم‌هزینه‌ترین و موثرترین روش اعمال روش واکسیناسیون در دام‌های ما هست و بعد از آن شناسایی کانون‌های بیماری وظیفه اپیدمیولوژیست هاست. در اپیدمیولوژی فرد به جامعه به عنوان بیمار نگاه می‌کند. یعنی نگاه می‌کند که یک جامعه در چه زمانی در چه شرایطی و در بین چه افرادی بیماری را نشان می‌دهد. طبیعتاً داشتن اطلاعات از اپیدمی بیماری و اطلاعات دموگرافیک از بیماری می‌تواند ما را بسیار هدایت کند. برای مقابله هر چه موثر تر با بیماری اگر ما روش انتقال بیماری را بدانیم و راه انتقال را مسدود کنیم طبیعتاً توانسته ایم جلوی انتقال بیماری را بگیریم.

● نظریه ای در حال گسترش در جوامع امروزی و قرن ۲۱ است که مخالف با کشتار حیوانات و گوشت خواری است و این را عاملی برای تخریب محیط زیست (افزایش گاز CO_2 و...) میداند. تا چه حد با این نظریه موافقید؟

ما گاهی اوقات احساسی برخورد می‌کنیم یعنی صفر و صدی می‌بینیم سیاه و سفیداً در مورد کشتار حیوانات باید دو موضوع را از هم تفکیک کنیم. گروه هایی از حیوانات هستند که اصولاً برای مصارف خاصی پرورش داده شدند. گاو، گوسفند، مرغ و حیوانات آزمایشگاهی را برای تولید مواد غذایی و کار آزمایشگاهی پرورش می‌دهند. این‌ها این وظیفه برایشان تعریف شده است.

این یک بحث است و اما یک بحث هم نگاه به حیوانات در شرایط طبیعی زندگی خودشان است. باید این دو را باهم قاطی کرد. می‌دانیم که طول زندگی حیوانات در حالت محصور و کنترل شده اصطلاحاً می‌گویند در قفس *Captivity*. طولانی تر از شرایط طبیعی است. چون در محیط طبیعی در معرض بسیاری از عوامل خطروناک می‌توانند باشند اما در شرایط تحت پرورش طبیعتاً شرایط به صورت بهینه تعریف می‌شود پس یادمان باشد که دام‌هایی که برای استفاده از محصولاتشان مستقیم یا غیرمستقیم پرورش داده می‌شوند خوب کشتار آن‌ها نمی‌توان گفت جایز است ولی نمی‌تواند حساسیتی را برانگیزد. مهم این است که از کشتار حیوانات در طبیعت جلوگیری

اصحیه چهار آنکوئر انعامی

کنیم. گاهی اوقات ما این طرف را می‌بینیم اما طرف مقابل را نمی‌بینیم. از بین بردن حیوانات و به هم زدن نظم تنوع زیستی در طبیعت می‌تواند اثرات زیان باری را به دنبال داشته باشد که ما توجه‌مان بیشتر به سمت آن قضیه است.

● امروزه در دنیا از حیوانات تاریخته برای اهداف پزشکی، درمان بیماری‌ها و بهبود تولیدات دامی استفاده می‌شود، که البته انتقادات زیادی هم به آن وارد شده، نظر شما چیست؟

تاریخته‌ها ارگانیسم‌هایی هستند که ژن‌های جدیدی را با هدف ایجاد و یا اصلاح صفات مطلوب دریافت کرده و تولید می‌شوند و تاکنون شواهد جدیدی مبنی بر اثرات نامطلوب بر انسان، متعاقب مصرف آنها شکل نگرفته است و مثل بسیاری از یافته‌های پزشکی نیاز به گذشت زمان دارد و نمی‌توان به صورت مطلق آن را نفي کرد.

حرکت به سمت تولید محصولات تاریخته اجتناب ناپذیر است با توجه به سرعت کند رشد محصولات غذایی و سرعت سریع رشد جمعیت در جوامع مختلف این فاصله مدام در حال گسترش است و باید تمام اقدامات لازم را برای نفعی تمام نقاط مبهم و منفی متمرکز کنیم تا راه برای استفاده بهینه از محصولات تاریخته باز شود که نقش دانشگاه‌ها مراکز علمی و پژوهشی بسیار موثر است.

● چه توصیه‌ای به دانشجویان و علاقه مندان حوزه کارآفرینی زیستی و... دارید؟

از به هم پیوستن علم و فن، کارآفرینی شکل می‌گیرد. برای هدایت علوم زیستی به سمت هرچه تجاری سازی شدن و صنعتی تر شدن مثل تولید سختافزارهای آزمایشگاهی، توسعه داروهای بیوتکنولوژی وغیره که همین جنبه‌های کارآفرینی زیستی در آمریکا توانست از ۶۳ درصد و ۵۵ درصد تجارت جهانی را به ترتیب در اختیار خودش قرار دهد و پس از آن اروپا و ژاپن در مقام دوم و سوم قرار می‌گیرند.

یکی از شاخه‌های مهم کارآفرینی زیستی، زیست فناوری صنعتی است که در کشاورزی، بازیافت مواد زیستی، سوخت‌های سنتی، مواد شیمیایی تجدیدپذیر، تولید پلیمرهای زیستی و تولید آنزیم‌ها کاربرد دارد. برای نهادینه ترشدن کارآفرینی زیستی چند عامل از جمله کارآفرین نیاز داریم که دانشگاه‌ها باید کارآفرین تولید کنند. نیاز به فناورها داریم و همچنین به مشارکت شرکت‌ها، اصحاب سرمایه، دولت و مردم. یک دانشگاه کارآفرین لازمه‌ی کارآفرین شدن جامعه و علوم است و تاکید چنین دانشگاهی بر تقویت روش‌ها و آموزش‌های کارآفرینانه است.

● در پایان اگر حرفی، توصیه‌ای، سفارشی دارید خوشحال می‌شویم بشنویم؟

من همیشه می‌گویم آنچه که دانشجویان را به ویژه در رشته‌های تجربی و علوم زیستی لازم می‌دانم نسبت به آن اطلاع داشته باشند و بیاموزند هنر خوب دیدن است؛ خوب بینیم و به پدیده‌های پیرامونمان به خوبی توجه کنیم. نگاه متفاوت افراد به پدیده‌های پیرامونی، وجه تمایز دانشمندان از سایر افراد جامعه است. همان طور که میلیون‌ها نفر قبل از نیوتن صحنه افتادن سیب را بر زمین دیدند. اما فقط یک نفر به دلیل توانایی در خوب دیدن شرایط محیطی توانسته به آن عامل فرو افتادن سیب پی ببرد، پس

اصحیه چهار آنکوئر انعامی

خوب ببینیم و به درستی فکر کنیم.

ونکته ای که حتما باید به آن اشاره کنم این است که افرادی که علاقه مند به تحقیقات زیست شناسی هستند باید همواره دو اصل را مورد توجه قرار دهند:

الف. توجه به اصول ایمنی زیستی یعنی تلاش در جهت به حداقل رساندن مخاطرات ناشی از مواجه با عوامل زیستی

ب. توجه به اصل اخلاق زیستی

باید گفت که ما در عصری که زندگی می کنیم، تمدن نوین در حال تکوین است و انسان های بی بصیرت در همه جا سعی دارند، آن را سرکوب نمایند. این تمدن با خود اشکال جدید خانواده، کار و عشق ورزیدن و زندگی، نظام جدید اقتصادی، تعارضات جدید سیاسی و از همه مهم تر آگاهی دگرگون کننده ای به همراه خواهد آورد. عناصر این تمدن نوین امروزه وجود دارند. میلیون ها فرد هم اکنون زندگیشان را با نوای فردا هماهنگ کرده اند و سعی دارند دنیا بی که به آنها حیات بخشیده است، از نو زنده کنند.

این توصیه را فراموش نکنید که هیچ کسی جز خودتان قادر به تعیین و تغییر سرنوشت شما نیست پس قدر خودتان را بدانید که شما دانشجویان از سرمایه های این مملکت هستید.

چکیده

محور روده-مغز یک سیستم ارتباطی دو طرفه بین سیستم عصبی مرکزی و لوله گوارش محسوب می‌شود و مناطق شناختی و عاطفی-هیجانی مغز را به عملکردهای روده مرتبط می‌سازد. تحقیقات اخیر اهمیت و تاثیر میکروبیوتای روده را در ارتباطات این محور نشان می‌دهند. میکروب‌های روده حداقل از طریق سه مکانیزم موازی، با سیستم عصبی مرکزی در ارتباط است. این مکانیزم‌ها شامل مکانیزم‌های های ایمنی می‌باشند. تغییر عصبی، اندوکرین و بیام در میکروبیوتای روده می‌تواند سیستم عصبی مرکزی و محیطی را تحت تاثیر قرار داده و در نتیجه عملکرد مغز را تغییر دهد. اطلاعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که افزایش درگیری با بیماری‌های تحلیل برنده عصبی از مشکلات گوارشی و تغییرات هیستوپاتولوژیکی در لوله گوارش نیز رنج می‌برند که احتمالاً سال‌ها قبل از برخی بیماری‌های عصبی به وجود آمده‌اند. تغییر در میکروبیوم روده در نتیجه‌ی بسیاری از های مرتبط با سیستم عصبی بیماری بیماری همچون آلزایمر، پارکینسون، اضطراب و افسردگی، اوتیسم و بیماری‌های التهابی عصبی دیده می‌شود. در این مقاله در رابطه با فیزیولوژی محور روده-مغز و دلالت آن در بیماری‌های تحلیل برنده‌ی عصبی در انسان و مدل‌های حیوانی بحث کرده و روش‌های درمانی مرتبط را بررسی می‌نماییم.

کلید واژه‌ها:

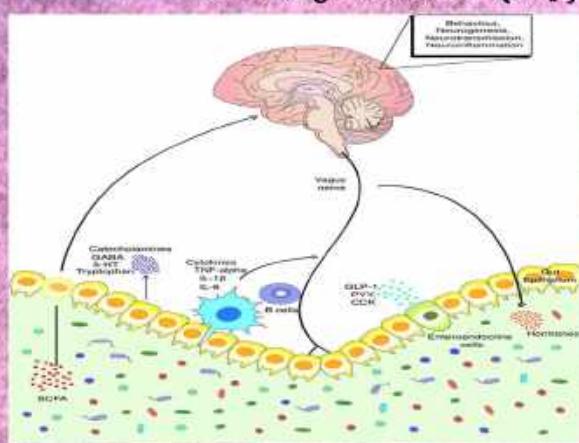
محور روده-مغز، آلزایمر، پارکینسون، افسردگی، اوتیسم

Abstract

The gut-brain axis (GBA) is a bidirectional communication system between the central nervous system (CNS) and the gastrointestinal tract, linking emotional and cognitive centers of the brain with peripheral intestinal functions. Recent advances in research have described the importance of gut microbiota in influencing these interactions. Gut microbes communicate to the central nervous system through at least three parallel and interacting channels involving nervous, endocrine, and immune signaling mechanisms. Changes in gut microbiota can modulate the peripheral and central nervous systems, resulting in altered brain functioning. Various epidemiological data show that human patients with neurodegenerative diseases have concurrent intestinal lesions, and histopathological changes in the gastrointestinal (GI) tract occurs decades before neurodegenerative changes. Gut microbiome alterations have also been reported in many neurodegenerative diseases including Alzheimer's (AD) and Parkinson's diseases as well as anxiety and depression, autism and inflammatory central nervous system diseases. This article reviews the physiology of the gut-brain axis and its involvement with neurodegenerative diseases in humans and animal models to assess the potential for microbiota-targeted therapies.

Keywords: Gut brain-axis, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Depression, autism spectrum disorder

می‌کنند؛ البته برخی از این مولکول‌ها از سد روده عبور کرده، وارد گردهش خون سیستمیک می‌شوند و ممکن است از سد خونی-مغزی نیز عبور کنند. اما همچنان این سوال مطرح است که آیا این مولکول‌ها مستقیماً به مناطق مغزی می‌رسند و یا صرفاً پاسخ‌های مغزی را از طریق عصب واگ یا آوران‌های نخاعی القا می‌کنند؟ علاوه بر تولید این متابولیت‌ها که فعال کننده مکانیزم سیگنالینگ داخلی سیستم عصبی مرکزی هستند، میکروبیوتا می‌توانند برخی مولکول‌های فعال عصبی از جمله (اما نه فقط) اینها گابا، سروتونین، نوراپی‌نفرين و دوبامین را تولید یا به تولید آنها کمک کنند (شکل ۱) (۴، ۵).



شکل ۱. مسیرهای کلیدی محور میکروبیوتا-روده-معز

تغییر در میکروبیوتای روده می تواند سیستم عصبی محیطی و مرکزی را تعديل کند و در نتیجه عملکرد مغز را تغییر دهد. رژیم غذایی هم می تواند مشخصات میکروبیوتای روده و در نتیجه رفتار را دگرگون کند. شواهد بدست آمده از مطالعات حیوانی نیز از تاثیر میکروبیوتای روده بر رفتار عاطفی-هیجانی، پشتیبانی می کنند. بررسی ها نشان می دهند که باکتری های روده بر شیمی و رشد مغز تأثیر می گذارند. به نظر می رسد سیستم عصبی روده (از جمله عصب حسی واگ) قادر به تمایز بین باکتری های غیر بیماری زا و بالقوه بیماری زا بوده و ممکن است نقش مهمی در میانجی گری تاثیر میکرووار گانیسم های روده بر رفتار داشته باشد. میکروبیوتای روده می تواند از پیشرفت بیماری های سیستم عصبی مانند مالتیپل اسکلروز (MS)، اوتیسم، آلزایمر، اسکیزوفرنی و پارکینسون پیشگیری کند؛ همچنین از طریق سیستم عصبی روده ای، تولید منابولیت ها

محور روده-مغز (GBA) از ارتباطات دو طرفه بین سیستم عصبی روده و سیستم عصبی مرکزی تشکیل شده است که در واقع همان پیوند مراکز عاطفی و شناختی مغز با کارکردهای محیطی روده است. این شبکه ارتباطی دو طرفه شامل سیستم عصبی مرکزی (CNS) یعنی مغز و نخاع، سیستم عصبی اتونوم (ANS)، سیستم عصبی روده (ENS) و محور هیپوتalamوس-هیپوفیز (HPA) است. در تحقیقات اخیر اهمیت میکروارگانیسم‌های روده در تأثیرگذاری این تعاملات نشان داده شده است. به نظر می‌رسد تعاملات بین میکروارگانیسم‌های روده و GBA دو طرفه بوده و به واسطه پیام‌هایی از میکروارگانیسم‌های روده به مغز و از مغز به میکروارگانیسم‌های روده و با استفاده از ارتباطات عصبی، غدد درون ریز و دستگاه ایمنی هومووال شکل می‌گیرد(۱).

حدود ۱۰۰ تریلیون باکتری در بدن بزرگسالان تخمین زده می شود، ۸۰٪ از آنها (تقریباً ۵ برابر بیشتر) از سلول های بدن و شامل ژئومی ۱۵۰ برابر ژئوم (ما) در روده وجود دارد (۲). میکروبیوم روده میزبان بیش از ۱۰۰ گونه باکتریایی است که در فیزیولوژی طبیعی تأثیر می گذارد و حساسیت میزبان به بیماری را تغییر می دهد. این باکتری ها عمدتاً بی هوایی بوده و در محیط روده غالب هستند؛ سایر موارد از جمله ویروس، تک سلولی ها، جلبک ها و قارچ ها نیز در این محیط نقش دارند. این میکرو اگانیسم ها را که به صورت همزیست در روده انسان زندگی می کنند، میکروبیوتای روده می نامند. میکروبیوتای روده با رشد انسانی و تحت تأثیر فاکتور های مختلف نظری استرس تغییر می کند. نوزادان میکروبیوم اولیه را از مادران دریافت می کنند. پس از یک سال، نوزادان مانند بزرگسالان میکروبیوم روده ای بی جایده ای تشکیل می دهند. ترکیبات میکروبی روده ثابت نیستند و با افزایش سن تغییر می کنند (۳).

ارتباط دو طرفه در این محور به واسطه برخی مولکول های مشتق از میکروبیوم شامل اسیدهای چرب کوتاه زنجیر و اسیدهای صفراءوی ثانویه و متاپولیت های قریبتوفان، صورت می پذیرد. این مولکول ها سیگنال هایی را عمدتاً از طریق تعامل با سلول های اندازگرین و سیستم ایمنی مخاطی منتشر

از آن که Sudo و همکارانش در سال ۲۰۰۴ برای اولین بار نشان دادند که عدم وجود میکروبیوتای طبیعی روده در اوایل زندگی، اثرات قابل توجهی بر پاسخ به استرس در بزرگسالی دارد، تحقیقات در این زمینه شدت گرفت. بررسی‌های بعدی تغییرات مرتبط بیشتری را مانند تغییر در میزان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، کاهش بیان گیرنده‌های سروتونین در هیپوکامپ و کاهش بیان ژن پلاستیسیته سیناپسی مشخص کرد. این موارد تاثیر گسترده و قوی میکروبیوم را روی فنتوپیک CNS را آشکار می‌کند (۴).

بحث: آلزایمر و محور روده-مغز

منشاً اصطلاح آلزایمر به سال ۱۹۰۶ برمنی گردد؛ هنگامی که پژشک المانی به نام آلزایمر، این بیماری را در فردی به نام "آگوست دی" تشخیص داد. آلزایمر یک بیماری تحلیل‌برنده‌ی عصبی رایج در کهن سالی است و با تجمع پیتدهای آمیلوئید بتا در بافت مغز و هیپوکامپ همراه می‌باشد. از علائم بازار این بیماری می‌توان به تضعیف پیش رونده حافظه، اختلالات شناختی و توهمن اشاره کرد (۸).

هرچند پژوهش‌ها درباره آلزایمر و میکروارگانیسم‌های روده در آغاز کار قرار دارد اما بر اساس تحقیقات موجود می‌توان گفت در بسیاری موارد آلزایمر از روده شروع می‌شود و به عدم تعادل میکروارگانیسم‌های روده مربوط است. مطالعات در حیوانات عاری از میکروب یا اصطلاحاً germ-free مقایسه با حیواناتی که در معرض الودگی‌های میکروبی پاتوزن، آنتی‌بیوتیک‌ها، پروبیوتیک‌ها و سایر میکروبیوتا هستند، نقش میکروبیوتای روده را در پاتوزن‌آلزایمر و درمان آن نشان می‌دهد (۸).

سالخوردگی باعث تسهیل رشد میکروب‌های هوایی و سبب واکنش‌های التهابی وسیعی می‌شود. اینگونه باعث اختلال در سد خونی-مغزی شده و نقشی اساسی در ایجاد آلزایمر بازی می‌کند. مطالعات، ارتباطات گوناگونی بین میکروارگانیسم‌های روده و آلزایمر نشان داده‌اند که بسیاری از فاکتورها از عمل سد روده‌ای جلوگیری کرده و به نوعی نفوذ پذیری آن را تغییر می‌دهند. بدین ترتیب مقادیر قابل توجهی از آمیلوئیدها و لیپوپلی‌ساکاریدها به بیرون نشست می‌کنند. این اتفاق می‌تواند به مسیرهای پیام‌رسانی

تحریک سلول‌های انترواندوکراین و سیستم ایمنی، عملکرد سیستم عصبی مرکزی را تنظیم می‌کند. تغذیه نامناسب، استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها، استرس، اضطراب و افسردگی موجب برهم خوردن تعادل میکروبیوتای روده (Dysbiosis) می‌شوند که عاملی مهم در تشدید بیماری‌های سیستم عصبی است (۶).

از آنجا که سیستم عصبی ارتباطات دو طرفه ثابت با سیستم ایمنی بدن دارد، اثرات باکتری‌ها بر روی سیستم عصبی نمی‌تواند از اثرات آنها بر سیستم ایمنی بدن جدا شود. این نوع ارتباط عصبی و ایمنی عمیقی داشته باشد. با توجه به وجود گیرنده‌های فراوان و مختلف برای میکروب‌ها در روده، میکروبیوتای روده نقش مهمی در تقویت سیستم ایمنی ایفاء می‌کند. اخیراً با وجود میکروبیوتا، واژه‌هایی همچون سوپرارگانیسم انسانی پدید آمده که به معنی ترکیبی از سلول‌های انسانی و میکروبی است (۷). لازم به ذکر است که میکروبیوتای روده روی شکل گیری، توسعه و عملکرد سلول‌های ایمنی موجود در CNS، به خصوص میکروگلیاهای اثربخش می‌باشد. موضوع غالب توجه این است که از بین بردن باکتری به کمک آنتی‌بیوتیک در موش بالغ SPF منجر به تابالغ شدن میکروگلیا می‌گردد؛ البته این اثر از طریق کلینی‌سازی مجدد میکروبیوتا به حالت طبیعی بازگردانده می‌شود. بدین ترتیب لزوم وجود سیگنالینگ میکروبی فعلی جهت حفظ بلوغ میکروگلیا در دوران بزرگسالی مشخص می‌گردد (۴).

مطالعات اخیر بسیاری به بررسی این مدار عصبی و میزان نفوذ میکروبیوتای روده در سیستم عصبی مرکزی و رفتار و همچنین پتانسیل درمانی پروبیوتیک‌ها برای طیف وسیعی از اختلالات ایمنی بدن پرداخته‌اند. محصولات میکروبیوتا و متابولیت‌ها نیز ممکن است مزایای متابولیکی مانند کاهش وزن بدن، بهبود کنترل قند خون و بهبود حساسیت به انسولین را از طریق سیستم عصبی روده - مغز را به همراه داشته باشند (۷).

تاکنون مطالعات متعددی در مدل‌های حیوانی مورد صورت گرفته است تا تأثیرات میکروبیوتای روده را روی محور این محورشناسایی کند. پس

اتفاق می‌افتد. میکروارگانیسم‌های روده می‌توانند به راحتی قیبر موجود در دانه‌های قهقهه را هضم کرده و از انرژی حاصل از آن برای رشد خودشان استفاده کنند و در همین حال نسبت باکتری‌های ایجاد کننده التهاب را کم کنند؛ به علاوه میکروارگانیسم‌ها جسم بهره‌برداری پلی فنول‌های قهقهه را به مقدار قابل توجهی افزایش می‌دهند زیرا می‌توانند پلیفنول‌ها را به مولکول‌های کوچک قابل هضم برای بدن تبدیل کنند. بدین صورت میکروارگانیسم‌های سالم ریسک ابتلا به آلزایمر را کاهش می‌دهند. مطالعات دیگر نشان داده‌اند که میوه و سبزیجات به دلیل وجود آنتی‌اکسیدان‌ها و ویتامین‌ها و همچنین رزیم‌های حاوی حبوبات، ماهی و روغن‌های گیاهی به دلیل وجود آنتی‌اکسیدان و امکاً ۳ در کاهش ریسک ابتلا به آلزایمر تاثیر دارند. همچنین رزیم‌های کم کالری سرعت پیشرفت دهن مغز را کاهش می‌دهند(۱۱).

پارکینسون و محور روده-مغز

بیماری پارکینسون (PD) دومین بیماری شایع تحلیل‌برنده عصبی پس از آلزایمر است که معمولاً با از دست رفتن تدریجی نورون‌های دوپامینزیک واقع در جسم سیاه متراکم (SNpc) و عقده‌ای قاعده‌ای همراه می‌باشد. اگرچه پارکینسون را بیشتر با علائم اختلالات حرکتی می‌شناسند، اما بیماران پارکینسونی دچار اختلالات شناختی، افسردگی، درد، حس بویایی تضعیف شده و مشکلات گوارشی نیز هستند (۱۲). شواهد بسیاری نشان می‌دهند که التهاب عصبی و فعالیت سلول‌های گلیال نقش مهمی را در پاتوژنز پارکینسون بازی می‌کنند. مولکول‌های سیگنانالیگ پیش‌التهابی شامل سیتوکین‌ها (مانند برخی ایترولوکین‌ها)، آنزیم‌ها (مثل نیتریک اکساید سنتاز NOS) و استرس اکسیداتیو عوامل مهم و موثر در تحلیل عصبی و مرگ سلولی در پارکینسون هستند. از طرفی مطالعات جدیدتر تجمع گسترده‌ای از اجزای سیتوپلاسمی به نام اجسام لونی (lewy bodies) یا نوریت‌های لونی در سلول‌های عصبی SNpc را از مشخصه‌های نوروپاتولوژیک این بیماری می‌دانند. اجسام لونی بیشتر از آلفا-سینوکلین تشکیل می‌شوند. در حقیقت این ماده یک پرووتئین ذاتاً بی‌نظم

مرتبط با پاتوژنز بیماری و آزاد شدن سیتوکین‌های پیش-التهابی کمک کند. این مواد مستقیماً از طریق سد خونی مغزی به مغز رسیده و باعث التهابات نورونی و آلزایمر می‌شوند. به همین ترتیب اختلالات روانشناختی مهمی نظری افسردگی، اوتیسم و پارکینسون در ارتباط با باکتری‌های همزیست مختلف ایجاد می‌شوند(۱۰، ۹).

از طرفی میکرو اورگانیسم‌های روده تحت تاثیر غذاهایی که می‌خوریم قرار می‌گیرند بنابراین رزیم غذایی را معمولاً به عنوان یکی از عوامل ایجاد آلزایمر در نظر می‌گیرند. امکاً ۳ یکی از مواد حیاتی برای عملکرد مغز و نورون هاست که کمبود این ماده در بدن می‌تواند باعث بیماری‌های نورونی نظری آلزایمر شود. آزمایشات نشان داده است که امکاً ۳ موجود در خون افراد مبتلا به آلزایمر کمتر از افراد سالم است و از طرفی وجود امکاً ۳ بیشتر در رزیم غذایی می‌تواند خطر ابتلا به آلزایمر را کاهش دهد. اسیدهای چرب موجود در رزیم غذایی یکی از منابع اصلی دریافت کریں برای میکروارگانیسم‌های روده است که این میکروارگانیسم‌ها می‌توانند با تغییر اسیدهای چرب در روده باعث تغییر ترکیب اسیدهای چرب بدن شوند. همچنین در میزان جذب اسیدهای چرب مختلف از روده نیز تاثیر دارند. از طرف دیگر اسیدهای چرب موجود در رزیم غذایی می‌توانند به صورت مستقیم یا غیرمستقیم ترکیب میکروارگانیسم‌های روده را تنظیم و در مقاومت سیستم ایمنی بدن تاثیر بگذارند. بنابراین از یک طرف میزان امکاً ۳ موجود در رزیم غذایی می‌تواند با تغییر ترکیب میکروارگانیسم‌های روده بر عملکرد مغز تاثیر بگذارد و از طرف دیگر روده سالم و میکروارگانیسم‌های روده ای سالم به افزایش جذب امکاً ۳ و کاهش ریسک آلزایمر کمک می‌کنند(۱۱).

برخی مطالعات به نقش محافظت کننده قهقهه بر روی مغز تأکید دارند؛ زیرا قهقهه سرشار از پلی فنول‌های آنتی‌اکسیدان است که در کاهش میزان استرس‌های اکسیداتیو مسبب آسیب‌های مغزی و در نتیجه کاهش احتمال آلزایمر نقش دارند. تحقیقات اخیر نشان داده است که تاثیر قهقهه احتمالاً در سطح میکروارگانیسم‌های روده

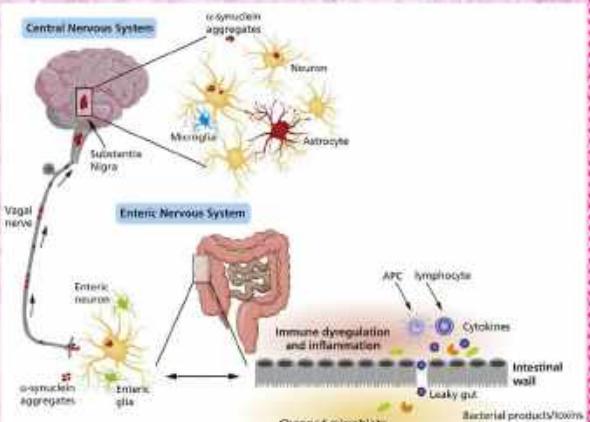
است. نتایج آن‌ها نشان می‌دهد که میکروب‌های روده ممکن است در بروز سینوکلینوپاتی هایی مانند پارکینسون نقش محوری داشته باشند. براساس این یافته‌ها آمیلونیدهای میکروبی تولید شده توسط بrixی از اعضای میکروبیوتای روده می‌توانند در فضای خارج سلولی آزاد و توسط سلول‌های همسایه از جمله نورون‌ها جذب شوند و باعث ایجاد تجمعات اسیب زا آلفا-سینوکلین در بدخشی مسیرها گردند (۱۲).

باکتریوفاژها ویروس‌های انگلی باکتری‌ها بوده و تنظیم کننده‌های مهم برهم کنش بین میزان و میکروبیوم هستند. فاژها علاوه بر هدف قرار دادن باکتری‌ها می‌توانند با ایفای نقش مستقیم بر فرآیندهای التهابی روده بر سلامتی انسان تأثیر بگذارند و باعث تغییر شکل آلفا-سینوکلین شوند. یک مطالعه جدید نشان داده که اختلاف معنی‌داری بین فاگوبیوتای روده بیماران مبتلا به پارکینسون و افراد سالم وجود دارد کاهش باکتری لاكتوکوکوس *Lactococcus* که تنظیم کننده نفوذپذیری روده و تولید کننده دوپامین است، در بروز علائم اولیه پارکینسون با منشا روده نقش دارد. فاز درمانی اخیراً به عنوان یک راهکار ضد میکروبی جایگزین در کانون توجه قرار گرفته است که ممکن است در مبارزه با این بیماری از طریق دستکاری میکروبیوم کمک کند (۱۴).

افسردگی و محور روده مغز

موضوع اختلال افسردگی یکی از دلایل ناتوانی، ناخوشی و مرگ و میر در جهان است. در حال حاضر بیش از ۳۵۰ میلیون نفر در جهان به افسردگی دچارند و هر یک نفر از پنج نفر احتمالاً در یکی از مراحل این اختلال است. طبق مفاهیم جدید علوم روانشناسی و زیست‌شناسی، افسردگی فقط یک بیماری ذهنی نیست بلکه یک بیماری فیزیولوژیک نیز محسوب می‌شود. از تغییرات فیزیولوژیک مغز در اختلال افسردگی می‌توان به عدم تعادل پامرانس‌های عصبی، نوروئنرژ ناکارآمد، عدم نوروپلاستیسته و مدارهای نورونی غیرطبیعی نام برد. افسردگی اختلالی است به شدت ناشی از ژنتیک و اطلاعات محیط پراسترس می‌باشد؛ در حقیقت اطلاعات ژنتیکی و ویژگی‌های روانشناختی فرد، داشتن استرس و

فیزیولوژیکی قادر ساختار سه بعدی پایدار می‌باشد. این ماده می‌تواند به عنوان یک اتصال دهنده به مولکول‌های مختلفی متصل شود و برهمکنش‌های غیرطبیعی را به وجود آورد که منجر به پیش برد بیماری پارکینسون شود. به غیر از CNS، تجمع فیبریل‌های آلفا-سینوکلین در سایر بافت‌های عصبی (سیستم عصبی خودمختار و ENS) نیز در بیماران مبتلا به پارکینسون دیده می‌شود که ممکن است با علائم غیر حرکتی بیماری مرتبط باشد. این یافته‌ها باعث شد تا Braak و همکاران در سال ۲۰۰۳ طرحی را برای مراحل پیشرفت بیماری ارائه دهند که طبق آن تجمع آلفا-سینوکلین با الگوی مشخصی از مناطق حاشیه مغز به مرکز منتشر می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که آلفا-سینوکلین به صورت واپسی به میکروتوبول‌ها در طول اکسون حرکت می‌کند و در محل مورد نظر تجمع می‌یابد. اگرچه تجمع آلفا-سینوکلین‌ها در ENS افرادی که به طور عادی پیر می‌شوند دیده می‌شود (شکل ۲) (۱۳).



شکل ۲. تصویر شماتیک از تجمع آلفا-سینوکلین و انتشار آن از ENS به مغز

در مدل‌های *in vitro* نشان داده شده است که انبیاشت آلفا-سینوکلین‌ها در ENS می‌تواند حاصل تغییرات میکروبیوم روده باشد. جالب اینجاست که Sampson دستکاری ژنی در موش‌ها بیان آلفا-سینوکلین‌ها را افزایش داده و ثابت کردند که وجود میکروبیوتا روده برای ایجاد تغییرات بافتی و اختلالات حرکتی مشابه پارکینسون ضروری

فقط بر ذهن و سیستم پاسخ به استرس مؤثر است بلکه میکروب‌های روده را نیز از بین می‌برد و باعث اختلال محور روده-مغز می‌شود. کاهش میزان سروتونین هیپوکمپ، کاهش mRNA BDNF، کاهش سطح اینترلوکین ۱۰ در گردش خون و غیرطبیعی شدن میکروب‌های روده همگی از جمله مواردی هستند که در اثر القای استرس باعث افسردگی می‌شوند^(۱۷).

رزیم غذایی نیز یکی از مهم ترین عوامل تاثیرگذار بر میکروبیوم روده است. بسیاری از رزیم‌های غذایی ناسالم شامل غذاهای فرآوری شده، غذاهای پرچرب و دارای قند بالا و مواد افزودنی، میکروب‌های طبیعی بدن را از بین می‌برند و احتمال ابتلاء به افسردگی را افزایش می‌دهند. بنابراین عوامل محیطی زیادی بر میکروب‌های روده مؤثر هستند که اکثرها از سبک زندگی مانشی می‌شوند. شیوه زندگی از طرق مختلف بر مغز ما تاثیر گذاشته و باعث بیماری‌های مانند افسردگی و دیگر اختلالات ذهنی و مغزی می‌شود^(۱۸).

اوتیسم و محور روده-مغز

اختلال طیف اوتیسم در واقع در افراد مختلف دارای علائم گوناگون، گستره و با عمق متفاوت است و به همین علت، «طیف» نامیده می‌شود. اما مشخصه اصلی کودکان اوتیستیک عدم توانایی آن‌ها در درک تعاملات اجتماعی است. آن‌ها ناتوان از درک احساسات، افکار دیگران و بیان احساسات خود در کلمات و یا بهوسیلهٔ چهره هستند و موقعیت‌ها و قوانین اجتماعی را متوجه نمی‌شوند. بسیاری از افراد اوتیستیک حتی وجود اذهان (افراد) دیگر و وجود دنیایی خارج از خود را درک نمی‌کنند^(۱۸).

تاکنون علت واحد و مشخصی برای اوتیسم کشف نشده است. ارتباط معناداری با نحوهٔ تربیت کودک ندارد، درنتیجه عامل اوتیسم یک عامل زیستی تلقی می‌شود. عملکرد مغزی خاصی در افراد اوتیسم دیده می‌شود. بیش از چند صد زن مرتبط با اوتیسم شناخته شده است که بیشتر آن‌ها مرتبط با انعطاف‌پذیری سیناپس‌ها(synapse plasticity) و رشد مغز در دوران جنینی و نوزادی است. آنجه که توجه تحقیقات اوتیسم را به سمت محور روده-مغز جذب می‌کند، مشکلات گوارشی آنان است. علاوه

مخصوصاً استرس زود هنگام بسیار موثر است^(۱۵). بر پایه آخرین مطالعات نشان داده شده است که میکروب‌های روده نیز احتمالاً نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی افسردگی دارند. عواملی چون استرس روانی و بیماری‌ها می‌توانند یک یا چند مسیر را در محور روده-مغز مختل کنند و در نهایت افسردگی را باعث شوند. همانطور که پیش‌تر اشاره شد طبق فرضیه میکروبیوتا، میکروب‌های روده می‌توانند از طریق محور روده-مغز بر مغز و رفتار اثر گذارند. غیرطبیعی بودن ترکیب میکروب‌های روده یک فاکتور کلیدی پنهان در محیط و زندگی است و تنظیم سطح میکروب‌ها می‌تواند روشی جهت درمان و جلوگیری از افسردگی باشد^(۱۵).

تحقیقات در بیمارستان‌ها روی بیماران نشان داده است که میکروبیوتای روده افراد افسرده به طور قابل توجهی نسبت به افراد سالم متفاوت است. براساس برخی مطالعات تنوع و غنای باکتری‌ها و پروبیوتیک‌ها در این افراد کاهش می‌یابد. برای مثال فراونی باکتری‌های جنس لاكتوباسیلوس Lactobacillus بیفیدوباکتریوم Bifidobacterium در این بیماران کاهش قابل توجهی را داشته است^(۱۶).

تفییر در میکروبیوتای روده می‌تواند از طریق برخی داروها نیز رخ ۵۰٪ آنتی بیوتیک‌ها به میکروبیوم آسیب می‌زنند و به این ترتیب احتمال وقوع افسردگی را افزایش می‌دهند. با اینکه آنتی بیوتیک‌ها نقش حیاتی را برای سلامت انسان بازی می‌کنند؛ اما علاوه بر پاتوژن‌ها میکرووارگانیسم‌های سودمند را نیز از بین برده، عملکرد محور روده-مغز را مختل کرده و افزایش بیماری‌های مختلف و اختلالات مغزی را سبب می‌شوند. تعداد زیادی از مطالعات انسانی نیز نشان داده‌اند که استفاده از آنتی بیوتیک‌های ریسک ایتلابه اختلالات ذهنی و روانی مانند افسردگی را افزایش می‌دهند. ریسک ایتلابه عوامل مختلفی از جمله دوز مصرفی و مدت زمان استفاده بستگی دارد^(۱۷).

استرس باعث بر هم خوردن تعادل میکروبی روده می‌شود و از این طریق در القای افسردگی نقش دارد. تحقیقات در این زمینه بیشتر بر روی حیوانات انجام گرفته است. استرس مزمن نه

مانع از آزاد شدن وزیکول‌های سیناپسی حاوی انتقال دهنده‌های عصبی می‌شود. در نتیجه سیناپس‌ها انحطاط می‌یابند که با رفتار ضد اجتماعی در اوتیسم مرتبط است.

بخی از گونه‌های این جنس ایندول تولید می‌کنند؛ ایندول در روده جذب می‌شود، پس از آن در کبد به سولفات ایندوکسیل تبدیل می‌شود. ایندوکسیل سولفات‌ممکن است منجر به تجمع چندین انتقال دهنده عصبی در مغز شود، و این انتقال دهنده جریان در سد خونی-مغزی را مسدود می‌کند.

بخی از گونه‌های Clostridiaceae علاوه بر ایندول، به تولید متابولیت‌هایی مانند فنل و p-cresol معروف هستند. p-قائیر مهاری بر آنزیم دوپامین-بتا هیدروکسیلاز دارد و از این طریق متabolism مهم انتقال دهنده عصبی دوپامین مهم در مغز را تنظیم می‌کند. میزان غیرطبیعی دوپامین با ظهور اوتیسم در ارتباط است. از آنجا که p-cresol فقط در دستگاه گوارش تولید می‌شود، بروز آن در مغز با افزایش نفوذپذیری روده مرتبط است. علاوه بر این، مشخص شده است که میزان p-cresol در رفتار اوتیسم و شدت بیماری موثر است.

نفوذپذیری روده در افراد اوتیستیک بیشتر است. تغییر در ترکیب میکروبیوتا نیز می‌تواند منجر به نشت روده یا افزایش عبور متabolit‌ها شود. متabolit‌های باکتری‌های کلستریدیوم از جمله LPS و یا آگزوتوكسین و پروپیونات می‌توانند باعث بروز التهاب مغزی شوند که خود بر ایجاد رفتار ضد اجتماعی نقش دارد. همچنین ایجاد التهاب میتواند با ایجاد اختلال در فعالیت سد خونی-مغزی باعث تجمع فلزات سنگین در بافت مغز شود.

با توجه به اینکه تا به امروز هیچ درمان مطلوبی در مورد اختلال طیف اوتیسم وجود ندارد. بنابراین، درک محور روده-مغز و نقش احتمالی آن در روند این اختلال می‌تواند روشی مؤثر و امیدوارکننده برای بهبود علائم بیماری باشد (۱۹).

بر دیسپیوز، مشکلات دستگاه گوارش در افراد اوتیستیک چهار برابر بیشتر از جمعیت عامدی است. طیف گستردگای از علائم دستگاه گوارش مانند یبوست، اسهال، نفخ، درد شکم، استفراغ، مدفوع بد بو، بوی بد دهان و آرزوی‌های غذاخورد در این افراد وجود دارد. در افراد اوتیستیک دارای علائم گوارشی، در مقایسه با بیماران اوتیستیک بدون علائم گوارشی، علاوه بر تعامل اجتماعی کمتر، مشکلات اضطرابی، رفتار پرخاشگرانه و اختلال در خواب بیشتری وجود دارد (۱۸). تفاوت‌های قابل توجهی در مغز و دستگاه گوارش افراد اوتیستیک وجود دارد:

بررسی بیان زن‌ها در مغز این افراد نشان می‌دهد که پروتئین CLDN 15 که پروتئین مهمی جهت تشکیل اتصالات محکم و چسبندگی سلول‌های اندوتیال مغز است، کمتر از حد بیان می‌شود.

افراد اوتیستیک متabolism تغییر یافته و جذب دی‌ساکارید را در روده‌ی خود نشان می‌دهند. در این افراد بیان زن مربوط به انتقال هگروزها در ایلکوم کاهش یافته و جذب آنها کمتر شده و مونو و دی‌ساکارید‌های بیشتری وارد روده بزرگ می‌شوند. در نتیجه، باکتری‌هایی که این قندهای کوچک را تجزیه می‌کنند، سود برده و به باکتری‌هایی تجزیه کننده پلی‌ساکارید چیزی می‌شوند که باعث ترکیب دگرگون شده‌ی میکروبی در لوله‌ی گوارشی می‌شود (مقادیر بیشتر قند موجود در روده بزرگ می‌تواند منجر به اسهال اسمزی شود یا این قندها می‌توانند به عنوان بسترهای تولید گازها باشند).

در افراد اوتیستیک تنوع باکتریایی به کل کاهش یافته است و نسبت باکتری‌های Firmicutes نسبت به باقی نیز کم شده است، در مقابل، با کاهش باکتری‌های بیفیدو باکتریوم، فراواتی باکتری‌های کلستریدیوم افزایش یافته چرا که رشد کلستریدیا توسط بیفیدو باکتریوم مهار می‌شود. میزان باکتری‌های کلستریدیوم شدت رفتار اوتیستیک در افراد ارتباط دارد:

کلستریدیوم تتنانی-نوروکسینی تولید می‌کند که از سد روده عبور می‌کند و از طریق عصب واگ می‌تواند به کل CNS منتقل شود. نوروکسین

طبیعی و غنی علاوه بر تأثیر مستقیم روی سلامت گوارشی، در پیشگیری و درمان‌های مکمل بدخی بیماری‌های مهم سیستم عصبی نیز نقش عمده‌ای دارد (۲۰).

منابع:



نتیجه‌گیری

حدود ۱۰۰ سال پیش Metchnikoff احتمال داد که ممکن است ریشه بسیاری از اختلالات مغزی در میکروبیوم روده نهفته باشد؛ هرچند مطالعه جدی در زمینه محور روده مغز و بیماری‌های سیستم عصبی قدمت چندانی ندارد. با این حال تحقیقات نتایج خوب و ارزنده‌ای را در زمینه پیشگیری و درمان نشان می‌دهند. پیری عامل اصلی خطر در ایجاد بیماری‌های تحلیل عصبی است و به تأخیر انداختن روند پیری، در مدل‌های حیوانی یکی از روش‌های درمانی محسوب می‌شود. پیری همچنین با التهاب عصبی و اختلال در مکانیسم‌های هموستانیک محافظت کننده در برابر تغییر شکل پروٹئین، کاهش عملکرد میتوکندری و غیره همراه است و روده که یکی از دروازه‌های اصلی تعامل محیط زیست با مغز است میتواند عامل افزایش حساسیت به این عوامل باشد. میکروبیوم دارای یک اثر محافظتی در برابر بروز این اختلال است، بنابراین، اتخاذ اقدامات پیشگیرانه برای اطمینان از یک میکروبیوم سالم در طول زندگی می‌تواند به طور بالقوه خطر ابتلاء به بیماری‌های همچون پارکینسون و آلزایمر را کاهش دهد. علاوه بر این رژیم غذایی نامناسب، سبک زندگی ناسالم، استفاده گسترده از آنتی بیوتیک‌ها، که باکتری‌های روده ای را به طور نامتناسبی از بین می‌ببرد، می‌تواند به صورت برگشت ناپذیری باعث تغییر میکروبیوم شده و باعث بیماری‌های مختلف سیستم عصبی شود و حتی عواقب ناشناخته‌ای را در دراز مدت داشته باشد. مداخلات درمانی نیز در این حوزه با استفاده از پروبیوتیک‌ها، پری‌بیوتیک‌ها و سین بیوتیک‌ها انجام می‌پذیرند هرچند که همواره به پروبیوتیک‌ها توجه بیشتری شده است. باکتری‌های پروبیوتیک‌ها از طریق تعامل مفید با میکروبیوتای روده و تعدیل التهاب مشتق از روده، عملکرد دستگاه عصبی مرکزی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. از آنجا که درمان پروبیوتیک پاسخ اینمی ضد التهابی محیطی را ایجاد می‌کند، این احتمال وجود دارد که ممکن است برای بیماران پارکینسونی و آلزایمری نیز مفید باشد. در مجموع داشتن یک میکروبیوم

چکیده

از دیرباز توانایی نامحدود بافت‌های از دست رفته در نتیجه پیری و آسیب مورد توجه و بررسی بوده است. بیش از ۲۵۰ سال است که پلاتاریا به دلیل داشتن توانایی خارق العاده در بازسازی و ترمیم قسمت‌های مختلف بدن بوسیله یک جمعیت از سلولهای بنیادی پرتوان به نام نثوبلاست مورد توجه می‌باشد. نثوبلاست‌ها سلولهای بزرگ با هسته‌های بزرگ و فرار داده شده در نزدیکی غلاف مزودرمی به نام صفاق هستند. به دلیل در دسترس بودن ژنوم توالی یابی شده و تکوین تکنولوژی‌های مداخله گر از این موجودات به RNA جدید مانند عنوان مدلی مناسب برای مطالعه ترمیم و بیولوژی سلولهای بنیادی استفاده شده است. پلاتاریاهای در پژوهش‌های مرتبط با مکانیسم‌های بازسازی بافت، سرطان و پیری کمک می‌کند. در این مقاله به شرح منشا فیلوزنتیک نثوبلاست‌ها، ترمیم و زیست‌شناسی سلولهای بنیادی پلاتاریاهای، بلاستما و ویژگی‌های آن می‌پردازیم.

کلید واژه‌ها:

پلاتارین، بلاستما، نثوبلاست، ترمیم، سلولهای بنیادی پلاتارین

Abstract

From long time ago, unlimited ability of missing tissues as a result of aging and hurt has been considered. Planarians have been known for over 250 years for its remarkable ability to regenerate and repair various parts of the body by a mass of pluripotent stem cell called neoblast. Neoblasts are cells with large nucleus located near the peritoneum (mesodermic sheath). These planarians have been used as an appropriate model for the study of repair and biology stem cell, because of the availability of sequenced genomes and the development of new technologies such as interfering RNA. Planarians are used in the researches related to mechanisms of tissue regeneration, stem cells, and effects of various drugs, cancer, and aging. In this article, we describe the phylogenetic origin of neoblast, planarians stem cell biology and repair, blastema and its properties.

مقدمه

پلاتارین های آب شیرین، کرم های پهن از شاخه (Platyhelminthis) و رده (Turbellaria) اند که از حدود ۲۰۰ سال قبل وارد علم زیست شناسی شده اند. ویژگی منحصر به فردی که پلاتارین ها را این اندازه مورد توجه محققان زیست شناسی تکوینی قرار داده است، وجود خزانه ای از سلول های بنیادی همه توان به نام نتوبلاست در بدن آنهاست که تقریباً تمامی ویژگی های خاص پلاتارین ها (مورفولوژی، توان ترمیم و...) به سبب داشتن این سلول های بنیادی است (۱).

در این پلاتارین ها انواع سلول ها، توسط نتوبلاست ها توانایی جایگزین شدن دارند. نتوبلاست ها که ۳۰-۲۰٪ بدن یک کرم بالغ را تشکیل می دهند، به عنوان تنها سلول های تکثیر شونده در بدن پلاتاریا تعریف شده اند. توزیع این سلول ها در طول مزانشیم صورت گرفته است (۸).

تولید سلول های جدید و جایگزینی آن ها با سلول های ازدست رفته و یا قدیمی می تواند مقابله با شرایط نامناسب و بی غذایی را برای رشد و یا عدم رشد و حفظ هوموستازی فراهم کند.

در فرایند ترمیم پلاتاریا یک توده تمایز نیافته به نام بلاستما (Blastema) از طریق تکثیر سلول های نتوبلاست و یا تمایز زدایی سلولهای تمایز یافته در منطقه آسیب دیده ایجاد می شود که درنهایت قسمتهای از دست رفته جبران و ترمیم می شوند. کرم های پهن پلاتاریا به دلیل پتانسیل ترمیم خارق العاده، شرایط نگه داری آسان و دارا بودن ژنهای مشترک با مهره داران، از جمله انسان، مورد توجه ویژه و روز افزون محققین قرار گرفته اند (۳).

روش جستجو

همانطور که مشاهده می شود با توجه به مطالعه در دسترس بودن یکسری از منابع معتبر در زمینه بلاستما، پدیده ترمیم و سلول های بنیادی در پلاتارین ها، برآن شدیم که با استفاده از مباحث مختلف و مرور یکسری از مقالات، کتب و سایت های معتبر بتوانیم جمع آوری خوبی داشته باشیم. مقاله و منابع بر اساس

کلید واژه هایی مانند بلاستما، ترمیم پلاتارین ها، نتو بلاست ها و منشا پیدایش آنها و تحقیقات و فوائد مرتبط با پلاتارین ها بوده است و با کمک Google scholar, Pubmed, Research gate سایت هایی مانند Sci-Hub, Nature انتخاب شده اند. این منابع با جستجو و تلاش تیم، برای گردد آوری مطالب، پیدا و مشخص شدند.

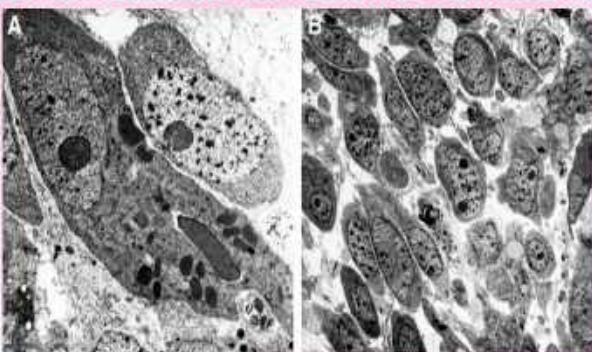
تیم تحقیق کننده با بررسی حدود ۶۰ منبع و مقاله گوناگون و با انتخاب ۱۴ منبع جامع و مرتبط از این بین، توانستند مباحث را گلچین بکنند و با توجه به تلاش در گردد آوری و نگارش مطالب فوق، در مدت زمان کافی و مطلوب، موفق شدند با مرور و تسلطی که بر بخش هایی از هر منبع داشتند، مباحثی منسجم و خلاصه را به گونه ای ارائه دهند که باعث درک بهتر موضوع از طرف مخاطب گردد.

در ادامه می توان اشاره کرد که به دلیل وجود آزمایشات و پژوهش هایی که به صورت عملی و بالینی در منابع فوق، مورد تحقیق قرار گرفته اند، توانستیم در بعضی موارد، مطالب را به صورت تصویر و متن برای نشان دادن ژمره آزمایشات به نمایش درآوریم.

تاریخچه

از نظر تاریخی، فلاسفه، طبیعت شناسان و زیست شناسان به ترمیم بخش های مفقود شده بدن پس از آسیب زخم به عنوان ترمیم و احیا اشاره کرده اند. گرچه امروزه هنوز معتبر است که مفهوم احیاء طی سالها گسترش یافته است و مجموعه متنوعی از پدیده ها را در بر می گیرد. دانشمندانی بودند که سعی در اصلاح دقیق مفهوم بازسازی با استفاده از اصطلاحاتی که باعث ایجاد تمایز بین بازسازی نیاز به تکثیر سلولی و بازسازی نیاز به ترمیم بافت می شود، داشتند. سلولهای بنیادی به دلیل توانایی تمایز به انواع مختلف سلول، پتانسیل بالایی را برای داروهای ترمیمی دارند. اگرچه طور گستردگی در درمانهای پزشکی مورد استفاده قرار می گیرند.

منشأ اصطلاح "نتوبلاست" اگرچه در بیشتر بررسی ها و کتاب های درسی بیانگر این است که Harriet Randolph این اصطلاح را برای اشاره به سلول های کوچک، تمایز نیافته و جنین مانند یافت شده در برخی



شکل ۱: میکروگراف های الکترونی نثوبلاست های پلانارین ها: یک neoblast تنها در کنار یک سلول متفاوت در پارانشیم Schmidtea mediterranea را نشان می دهد. B. گروهی از نثوبلاستها در منطقه postblastema از ۳ روز بازسازی mediterranea را نشان می دهد. به فضای خالی بین سلولی باید توجه داشت که حرکات نثوبلاست را آسان می کند.

سیتوپلاسم آنها به دلیل وجود مقادیر زیاد RNA و ribozyme به راحتی با بیشتر رنگ های اساسی لکه دار می شود ، به شدت بازوپیل است. آنها در سراسر پارانشیم به جز در ناحیه سر بالای چشم و حلق توزیع می شوند. نثوبلاست ها تنهانه نوع سلول در پلانارین هایی است که قادر به تکثیر هستند ، سلولهای بنیادی انواع مختلف سلولهای متمایز شده ، سلول های جوانه ای موجود و منبع کلیه سلولهای بلاستما در طول بازسازی هستند (۴) .

اهمیت پلانارین ها در تحقیقات مدرن

از دیرباز توانایی ترمیم نامحدود بافت های از دست رفته در نتیجه ی پیری و آسیب، مورد توجه و بررسی بوده است. بیش از ۲۵۰ سال است که پلاناریا به دلیل داشتن توانایی خارق العاده در بازسازی و ترمیم قسمت های مختلف بدن، به وسیله یک جمعیت از سلول های بنیادی پرتوان به نام "نثوبلاست"، مورد توجه می باشد. از ویژگی های کلیدی نثوبلاستها داشتن ظرفیت نامحدود برای خود تجدیدی، قدرت پرتوانی و توانایی سلول های حاصل برای تفسیر پیام های تمایزی است تا بتواند پاسخ صحیحی در جایگزین کردن ساختارهای ازدست رفته ایجاد کند. این ویژگی ترمیمی در بین جانوران دارای تقارن دوطرفی ، مختص کرم های پهنه پلاناریا است. از این رو پلاناریا می تواند به عنوان مدلی مناسب جهت مطالعه رفتار سلول های بنیادی بالغ در

از انواع کرم های خاکی ایجاد کرد ، اما این نادرست است. در واقع ، او ابتدا اصطلاح نثوبلاست را در یک مقاله مقدماتی کوتاه معرفی کرد ، و یک سال پس از آن در مقاله ۱۸۹۲ ، به سلول های بزرگی با هسته های بزرگ و هسته های قرار داده شده در نزدیکی غلاف مزودرمی به نام صفاق در Schmidtea mediterranea از oligochaete Lumbriculus مراجعه کرد. اوین سلولها را که قبل از این سلولهای جنینی ابتدایی شناخته می شدند ، به عنوان سلولهای تخصصی جنینی برای تشکیل بافت مزودرمیک جدید بلافاصله پس از شکافت "کرم" در نظر گرفت . بر این اساس ، وی در نظر داشت که هر لایه جوانه زنی باعث ایجاد بافت های مربوطه در قسمت احیا شده می شود. بنابراین ، نثوبلاست در oligochaetes مشتقات مزودرم را داد. وقتی او اصطلاح نثوبلاست را به سلولهای مشابه ، حتی اگر کوچکتر از سلولها در پلانارین بود ، تمدید کرد ، هیچ اشاره ای صریح به مشتقات لایه جوانه ای آن نکرد.

نثوبلاست پس از معرفی میکروسکوپ الکترونی

تا زمان ورود میکروسکوپ الکترونی و تکنیک های بهتر ثابت ، و از آنجا که سلولهای پارانشیم دارای چندین فرآیند در هم آمیخته بدون محدودیت مشخص در میکروسکوپ نوری هستند ، پارانشیم به عنوان یک توده همگام سازی در نظر گرفته می شد که در آن سلول های سرگردان کوچک وجود دارند (شکل ۱). همانطور که قبل از نیز اشاره شد ، این سلول ها پس از مطالعات Harriet Randolph، نثوبلاست نام گزاری شدند. نثوبلاست پلانارین معمولی ، یک سلول (۷-۱۲ میلی متر) است که شکلی مثل دوقلوی گرد شکل دارد، با یک هسته بزرگ تخمک دار ، یک لبه کمی از سیتوپلاسم ، یک نسبت نوکلئوسیتوپلاسمی بالا و اغلب دارای یک filopodia منفرد(برآمدگی های غشایی نازک است که به عنوان آتن برای سلول است تا محیط اطراف را بررسی کند) است (۴) .

پلاتاریا را به مدل حیوانی محبوب در فارماکولوژی و علوم سمنشناستی تبدیل کرده است (۲۱۳).

بسیاری از پروتئین‌های پلاتاریا مشابه پروتئین‌های انسانی هستند و بسیاری از ژن‌های پلاتاریا شناخته شده‌اند که با بیماری‌های انسان مرتبط اند. به عنوان مثال با وجود درجه نسبتاً بالای حفاظت‌شده‌ی بین پروتئین‌های عصبی در پلاتاریا و مهره‌داران، پژوهش در مورد پلاتاریا می‌تواند منتج به فعال نمودن ترمیم شبکه‌های عصبی پستانداران که توانایی ترمیم بسیار محدودی دارند، گردد. امید است با استفاده از این شباهت‌ها در ژن‌ها و پروتئین‌ها در آینده‌ای بیماری‌ها ارائه شود (۸).

نکته قابل توجه، در بازسازی قسمت‌های از دست رفته (مانند CNS، عضله، دستگاه گوارش، سیستم حسی و اپیتلیوم) تعدیل در رشد است، تا قسمت‌های بازسازی شده به تناسب اندازه بدن ساخته شوند و با اندازه بدن مطابقت داشته باشد. علاوه بر این، پلاتاریا بالغ توانایی تنظیم اندازه بدن خود را با توجه به وضعیت متابولیک دارد. به عنوان مثال، کرم‌ها در هنگام در دسترس بودن غذا رشد می‌کنند و در صورت عدم وجود آن، در فرایندی که به عنوان "degrowth" شناخته می‌شود، اندازه خود را کاهش می‌دهند. فرایند پیری در پلاتاریا بسیار قابل توجه است زیرا نتیجلاست‌ها بطور منظم جایگزین سلولهای پیر در اندامهای مختلف می‌شوند. بنابراین، بافت آنها به طور مداوم تجدید می‌شود. بنابراین پلاتاریا یک مدل عالی برای مطالعه تنظیم بازسازی بافت، تمایز سلولها و پیری است.

طبق پژوهش‌های صورت گرفته پلاتاریاها می‌توانند یاد بگیرند. بنابراین، پلاتاریا یک سیستم مدل منحصر به فرد برای مطالعه همزمان حافظه و احیا در یک جاندار است. این نوع سیستم، زمینه‌ای ایده آل برای توصیف تأثیر سلول‌های بنیادی ساده، بر حافظه ذخیره شده در مغز انسان فراهم می‌کند. که با رویکردهای فعلی در درمان بیماری‌های تخریب‌کننده مغز انسان و یا تشریح مکانیسم‌هایی برای ایجاد خاطرات بر روی بافت مغز

حال in vivo مورد استفاده قرار گیرد. این واقعیت که پلاتاریا می‌تواند بخش‌های بزرگی از بدن خود را بازسازی کند، آن‌ها را به یک مدل برگسته برای مطالعه احیا و شکل‌گیری، در بافت‌های پیچیده تبدیل کرده است. این روند می‌تواند از بیماری‌ها در چشم‌انداز درمان انواعی از بیماری‌ها پیش‌نیاز کارهای آینده در پژوهشی ترمیمی باشد. به علاوه، مکانیسم‌های مولکولی تنظیم کننده پرتوانی در پلاتاریا، سلول‌های بنیادی جنینی و زاینده پستانداران، در طول تکامل کاملاً حفظ شده و مشترک می‌باشند. در نتیجه پلاتاریا مدل مناسبی جهت مطالعات سلول‌های بنیادی انسانی است.

رنوم پلاتاریا گونه Schmidtea mediterranea به طور کامل توالی یابی شده است و امکان مطالعات مولکولی و ژنتیکی را فراهم می‌سازد. تکنیک‌های مختلفی از جمله RNAi، فن Brdu، ایجاد تداخل ژنی باواسطه دو رشتای و هیبریداسیون برای مطالعه عملکرد ژنی در پلاتاریا وجود دارد (۸).

سیستم عصبی مرکزی پلاتاریاها (CNS) به طور گستردۀ مورد مطالعه قرار گرفته است. در سیستم عصبی پلاتاریا، نورون‌ها شباهت‌های نزدیکتری به نورون‌های مهره‌داران نسبت به بی‌مهرگان، دارند. جالب است که مهمترین سیستم‌های انتقال دهنده عصبی یافتشده در مهره‌داران، در سیستم عصبی مرکزی پلاتاریا CNS یافت شده است. از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است زیرا محافظت تکاملی را در بسیاری از گیرنده‌های عصبی (مانند، گیرنده استیل کولین، گیرنده فاکتور رشد فیبروبلاست و گیرنده نترین)، مولکول‌های عصبی (مانند، اسید آمینوبوتیریک اسید و FMRFamide. مثل پپتیدها) و مولکول‌های هدایت رشد آکسنون (مانند، نترین و گیرنده roundabout نشان میدهد (۲).

نتیجه‌های عملکردی و رفتاری اخیر نشان می‌دهد که این حفاظت تکاملی، در سطوح ساختاری و فیزیولوژیکی است. که فرستی را برای مطالعه الگوهای عصبی و رفتار پس از دستکاری ژنتیک مولکولی، دارویی و جراحی ارائه می‌دهد که بر آن حفاظت مولکولی CNS نشان می‌دهد که پلاتاریاها الگویی مناسب برای آزمایش اثرات و مکانیسم داروها هستند. به علاوه، طیف وسیعی از پاسخ‌ها از سوی پلاتاریا در برابر ترکیبات مختلف شناسایی و بررسی شده است. که این ویژگی‌ها

سمندر، بافت های موجود در ناحیه اندام از یکدیگر تمایز می یابند، یعنی خصوصیات فردی خود را از دست می دهند و به ظاهر جنینی بر میگردند. تحت تاثیر بازگرداندن الیاف عصبی، آنها یک بلاستما ایجاد می کنند، یک تپه سلول شبیه به جوانه اندام اصلی است، که از آن ها اندام جایگزینی به تدریج پدید می آید(۷).

در بعضی از گونه ها با توانایی تولید مثل غیر جنسی، سرعت تولیدمثل در یک منطقه پس از حلق که در آن شکافت رخ می دهد، افزایش می یابد و سپس با حرکت به سمت دم این سرعت کاهش می یابد. در بعضی از گونه ها مثل قدامی اتفاق می افتد اما بازسازی دم هم در قسمت قدامی و هم در قسمت خلفی امکان پذیر است. عدم توانایی بازسازی سر از نواحی خلفی در D.lacteum به احتمال زیاد در بافت های تمایز یافته است نه در سلول های بازسازی کننده. به علاوه قطعه های جانبی بافت D.lacteum در مقایسه با قطعه های هم اندازه و شبیه حاصل از midbody نمی تواند گیرنده های نور را با سرعت بازسازی کند. بنابراین سرعت بازسازی گیرنده های نور هم در نواحی خلفی و هم در نواحی جانبی میتواند آرام صورت گیرد(۷).

مطالعات انجام شده توسط Child و همکارانش منجر به فرضیه هایی با شیب متابولیسم به عنوان عوامل تعیین کننده قطب رشد شد. این فرضیه ها هنوز به طور کلی قابل اجرا نیستند. قطبیت بافت های پلاتاریا برای حمایت از فرضیه الگوهای توسعه شامل مورفوژنتیک مورد استفاده قرار گرفته اند اما ویژگی های مولکولی بافت های پلاتاریا که توسط منحنی های فرکانس منعکس شده، کشف نشده ای در مورد چگونگی تعیین قسمت ایجاد کننده سر یا دم وجود ندارد(۷).

ج. چیزی که بلاستما بازسازی می کند

بلاستمای یک پلاتاریای سر بریده، یک سر جدید ایجاد می کند؛ با این وجود بلاستمای یک جانور با سر و midbody، فقط یک سر جدید ایجاد می کند. بنابراین بلاستمای پلاتاریا

بازسازی (احیا) شده، مرتبط است (۲).

بلاستما

بلاستما تجمعی از سلول های تمایز نیافته است که قابلیت تقسیم و تمایز سلولی را مشابه سلولهای جنینی دارند. سلولهای بلاستما ژن هایی مثل OCT4 و SOX2 را که مشخصه سلول های بنیادی جنینی هستند، نشان داده اند(۵).

به تعبیر دیگر بلاستما یک توده سلولی ناهمگن است که از طریق مهاجرت و تکثیر به طور موقت در محل آسیب دیده ایجاد می شوند تا تحت تاثیر ریخت زایی اندام از دست رفته را تشکیل دهد. این توده سلولی ناهمگن لزوماً با epidermis پوشانده شده است.

بلاستما باعث گسترش حالت مورفوژنز می شوند و بنابراین پایه ای برای مقایسه بین گونه های پاسخ های مجرزا هر گونه در مقابل آسیب را فراهم می کند. این چارچوب مفهومی به ویژه زمانی مهم است که احیای epimorphic پستانداران و تنوع در توانایی احیا بین گونه های نزدیک به هم یا در یک اندام فردی بررسی می شود. در این موارد حضور یا عدم حضور بلاستما می تواند توضیحی برای موفقیت یا عدم موفقیت احیا باشد(۶).

ویژگی ها و تمایز بلاستما

الف. قطبیت بافت

وقتی که یک پلاتاریا به صورت عرضی قطع عضو می شود، دو قطعه تولید می شود که توانایی بازسازی دارند. کلمه قطبیت برای توصیف اینکه قسمت قدامی، سر را بازسازی می کند، استفاده می شود. چیزی به نام قطبیت در قطعه وجود دارد که مشخص می کند سر باید در سطح برش قدامی و دم در سطح برش خلفی ایجاد شود. یک قطعه جانبی که هیچ برشی در قسمت قدامی ندارد می تواند در انتهای قدامی یک سر را ایجاد کند(۷).

ب. توانایی بازسازی

بازسازی، توانایی تولید دوباره بافت، ارگان، اندام آسیب دیده یا از دست رفته است که این توانایی اغلب در مهره داران پست به ویژه دوزیستان دیده می شود. به عنوان مثال در

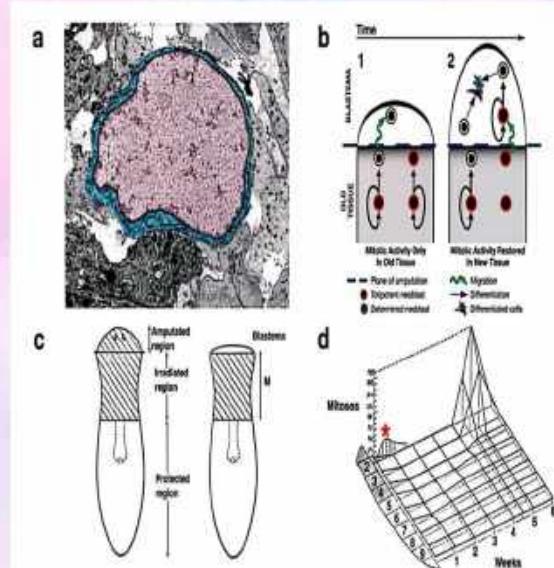
در ترمیم مورفولاسیس بخشی از اندام به طور مستقیم به اندام جدید و یا بخشی از اندام جدید تغییر شکل می دهد و این عمل بدون تکثیر در سطح بریدگی پلاتارین ها اتفاق می افتد. در ترمیم پلاتاریا محرک بازسازی، ایجاد آسیب است و قطع عضو موجب یک سری از پاسخ ها می شود که هدف آن ها به حداقل رساندن از دست دادن بافت ها است. در پلاتاریا ابتدا بخش آسیب دیده نسبت به زخم عکس العمل نشان می دهد و انقباض ماهیچه ایی قوی در محل زخم در عرض چند ثانیه رخ می دهد تا جایی که مساحت سطح به حداقل می رسد. سپس سلول های رابدیت به عنوان سلول های محافظتی در محل زخم با ترشح مخاط یک پوشش ایجاد می کند. فرآیند انتشار سلولی به جای تکثیر سلولی، لایه نازک اپیتلیوم زخم را در مدت ۳۰ دقیقه می پوشاند. (۸,۹)

زمانی که فعالیت میتوزی در پلاتاریا های دارای بریدگی بررسی می شود، تکثیر ناگهانی و وسیع سلول ها در نزدیکی مکان آسیب دیده مشاهده می شود که منجر به تولید یک جوانه بدون رنگ در اثر برهمکنش سلول های پوششی با مزانشیم زیرین خود می شود و از آن تحت عنوان پلاستما تکثیر می شود. برخلاف بافت اسکار که در انسان ایجاد می شود و در پلاتاریا پلاستما تشكیل می شود. بنابراین در پلاتاریا در مکان بریدگی، بافت پوششی در تماس مستقیم با بافت های دیگر است. در آخرین مرحله از بازسازی پلاتاریا در نتیجه تمایز سلول های ترمیمی در پاسخ به نور عکس العمل می دهد که نشان دهنده کامل شدن ترمیم است. (۸,۹)

ارزیابی کلی ترمیم

اگر یک پلاتاریا دچار بریدگی شود در ۷ روز اول تحت ترمیم اپی مورفوپریز ترمیم می شود که با تشکیل پلاستما همراه است و روند تکثیر و رشد سلولی به طور کامل انجام می شود. در ادامه از روز ۷ الی ۱۴ ترمیم از نوع مورفولاسیس است که در این حالت تکثیر سلولی وجود ندارد. بلکه با ایجاد تناسب بین اعضاء جدید و قدیم پلاتاریا، به شکل کامل یک پلاتاریا بالغ دست می یابد. در بین بی مهرگان مانند پلاتاریا به دلیل داشتن سلول های بنیادی پرتتوان، پتانسیل

همه ساختارهایی را که با صدمه و جراحت از بین رفته اند، نمیتواند دوباره ایجاد کند. پلاستما از بافت های پیش ساز قابل تشکیل هستند و می توانند جایگزین بافت های از دست رفته شوند (شکل ۲). (۷)



شکل ۲: نتوبلاست پلاتارین ها: (a) میکروگراف الکترونی از یک neoblast در نزدیکی یک محل قطع عضو را نشان میدهد. هسته و سیتوزول به ترتیب به رنگ قرمز و آبی روشن زنگی هستند. عدم تمایز در سیتوپلاسم و کروماتین متراکم برجسته است.

(b) مدل نشان دادن فعالیت neoblast شناخته شده و فرض شده در شکل گیری یک پلاستما احیا توسط هر دو تقسیم سلولی متقارن و نامتقارن است.

(c) آزمایش تابش جزئی را نشان میدهد و M نشان دهنده جهت مهاجرت است.

(d) اندازه گیری شاخص های میتوتیک در طول بیهودی بافت تابشی پس از قطع عضو است. ستاره قرمز تعداد میتوزهای اندازه گیری شده در حیوانات بدون تابش پس از بریده شدن قسمت قدامی را تعیین می کند. باید توجه داشت که تفاوت قابل توجهی در بزرگی بین هر دو قله وجود دارد.

ترمیم در پلاتارین ها (مورفالاسی، اپی مورفوپریز)

بازسازی در پلاتارین ها به دو نوع ترمیم اپی مورفوپریز و مورفولاسیس تقسیم می شوند. در ترمیم اپی مورفوپریز تکثیر سلول از تکوین بخش جدید پیشی می گیرد و پدیده تشکیل پلاستما - جوانه فاقد رنگ دانه با منشاء مزانشیمی - در ترمیم رخ می دهد.

و زادآوری است. با این حال، تجزیه و تحلیل فیلوزنیک اخیر نشان داده است که، بزرگسالان بالغ، مینیاتور اجداد هستند و ویژگی های جنینی یا لاروی خود را حفظ می کنند. بر اساس این چهار چوب، ویژگی های جنینی مانند تمایز نیافتنگی و قدرت و انعطاف پذیری زیاد نثوبلاست ها ممکن است از ویژگی های سلول های جنینی باشد که اکنون در بدن یک فرد بالغ قرار دارد که در گذشته توسط فرزندان در حالت "جنینی" متجمد می شوند (ناشی از رویداد مادرزادی) (۴)

مهاجرت نثوبلاست ها

به تازگی، نشان داده شده است که نثوبلاست ها در واقع می توانند مهاجرت کنند، اما به نظر می رسد این کار را فقط هنگامی انجام می دهند که نقض تمامیت ساختاری مانند قطع عضو به حیوان وارد شود. این رفتار سلول های بنیادی با از بین بردن انتخابی سلول های بنیادی فقط در بخش هایی از حیوانات با تابش گاما کشف شد.

در اصل، تنہ حیوانات توسط یک سپر سرب در برابر تابش محافظت می شد، در حالی که سر و دم در معرض دوزهای کشنده تابش قرار می گرفتند. هنگامی که حیوان قطع عضو نمی شود، سلولهای بنیادی ساکن در منطقه حفاظت شده برای تغییر مجدد بافت های تابش شده بسیج نمی شوند. با این حال، اگر حیوان با تابش جزئی تا آن اندازه کاهش یابد، یک بسیج مشخص از نثوبلاست ها به سمت محل زخم به آسانی آشکار می شود. این واقعیت که به نظر می رسد neoblasts در صورت عدم قطع عضو به مهاجرت نمی پردازند، در حالی که در عین حال همچنان به اثر هموستاز بافت ادامه می دهند، نشان می دهد مکانیسم های مختلفی برای ترمیم در مقابل بازسازی ناشی از آسیب وجود دارد. (۱۰)

تکوین سلول های بنیادی پلاتارین ها

پلاتاریا دارای انواع سلول ها و اندام ها در بدن مسطح خود می باشد که شامل سیستم مغزی (مغز)، دستگاه گوارش، دفع کننده حسی و تولید مثل می باشد. نثوبلاست به طور فراوان در سراسر مزانشیم وجود دارند و به طور مداوم تقسیم می شوند. از نظر سطح ظاهری پلاتارین ها ممکن

های مشترک با مهره داران از جمله انسان مشابه می باشد و به همین دلیل است که مورد توجه ویژه و روز افزون محققین قرار گرفته است. (۸,۹)

منشاء وجودی نثوبلاست ها (Neoblast)

رشد جنینی اکثر triclad ها باشد که با داشتن روده ای با سه شاخه از جمله پلاتارین ها مشخص می شود) و بیشتر triclad آب شیرین، بسیار اصلاح شده است و مطالعه آن دشوار است. علیرغم موانع، چه موقع، کجا، و چگونه نثوبلاست یا سلولهای نثوبلاست مانند سرچشمه میگیرند، در حین پیشرفت پلاتارین ها، در دهه ۱۹۶۰ Le Moigne توسط ۱۰ سال گذشته در تعداد انگشت شماری از مقاله، این موضوع در عمق مطالعه قرار گرفت. با این حال، درک فعلی آن، یعنی در سطح مولکولی، بسیار ضعیف است Le Moigne با استفاده از تکنیک های رنگ آمیزی بافت شناسی، میکروسکوپ الکترونی، تابش اشعه X و سنجش قدرت احیا کننده جنین در مراحل مختلف رشدی، دریافت که سلول ها از نظر مورفولوژیکی شبیه به نثوبلاست در EM و بسیار غنی از RNA هستند. هنگامی که پشت سر هم فعالیت میتوزیک در سلولهای شبیه بلاستوم رخ می دهد که به زودی در بافت ها و اندام های مختلف جنین متمایز می شوند.

نکته مهم این است که در طی آزمایش از مرحله ای به بعد، تابش X از جنین ها مانع تمایز و جوچه ریزی نمی شود، بلکه از بازسازی پس از برش جلوگیری می کند. نتیجه منطقی این نتایج این است که، نثوبلاستهای تمایز نیافته و حساس تر به تابشی، کشته می شوند، در حالی که آنها ای که قبل از تابش، به تشکیل لایه ارگان ها و بافت های اصلی را داشتند، از بین می روند، متمایز می شوند و حالت عادی و البته کوچکتر را به خود می دهند. (۴)

منشاً فیلوزنیک نثوبلاست ها

از آنجا که فاقد ساختارهای گردش خون، تنفس یا اسکلتی هستند و به دلیل داشتن روده کور فاقد مخرج به عنوان Bilaterians (Platyhelminthes) اولیه مشتق شده که دارای تقارن دو طرفه است، در نظر گرفته شدند. از این رو، قابل توجه برای تکامل برنامه های بدن، فرآیندهای رشد و

پدیده ترمیم و زیست شناسی سلول های بنیادی پلاتارین

همانطور که میدانیم از سلولهای بنیادی قدرتمند تاکون به دلیل ریسک های بالای تشکیل تراتوما و همچنین نگرانی های قانونی و اخلاقی از کاربرد بالینی استفاده نشده است. سلولهای بنیادی پرتوان که از سلول های تمایز یافته به واسطه بیان بیش از حد ترکیبی خاص از فاکتورهای رونویسی مشتق شده اند، از این اختلاف نظرها عبور می کنند. این سلول ها می توانند خاص بیمار باشند، بدون نیاز به ادغام ویروسی، مشتق شده اند و ادعای شود دارای پتانسیل های مشابه سلولهای ES برای درمان طیف گسترده ای از بیماری ها هستند. با این وجود سلولهای iPS همان اشکالاتی مانند سلولهای ES دارند یعنی فرآیند تمایز باید در شرایط آزمایشگاهی صورت گیرد و سلول های پیوندی باید از سلول های پرتوان برای جلوگیری از ایجاد تراتوماس، جدا شوند.(۱۱)

یک جایگزین ممکن برای غلبه بر این مشکلات، تحریک درمانی سلول های پیش سازنده ساکن برای ترویج و تقویت فرآیند احیا کننده درون را است. به منظور توسعه این استراتژی به پتانسیل کامل خود برای برنامه های کاربردی بالینی در آینده، بدست آوردن درک واضح تراز مکانیسم های مولکولی است که زیربنای هر جنبه ای از زیست شناسی سلول های بنیادی در داخل بدن است. از آنجا که این مطالعات در مدل های پستانداران نسبتاً محدود است، پلاتارین ها و سلولهای بنیادی آنها نمایانگر یک سیستم مکمل مناسب برای جدا کردن جزئیات مولکولی مرتبط هستند.

سلول های بنیادی بالغ پلاتارین ها (pASCs)، که از لحاظ تاریخی به عنوان neoblasts گفته می شوند، سلولهای متایز نشده هستند که در پارانشیم، بومی می شوند؛ بافتی گشاد که در زیر لایه های ماهیچه قرار دارد و اندام ها را احاطه می کند. اگرچه هنوز اثبات قطعی از قدرت پرتوانی آنها ارائه نشده است، نثوبلاست ها به عنوان سلول های بنیادی پرتوان در نظر گرفته می شوند و مستولیت توانایی تمایز و بازسازی قابل توجه نشان داده شده توسط این حیوانات را بر عهده دارند. (۱۱)(شکل ۳)

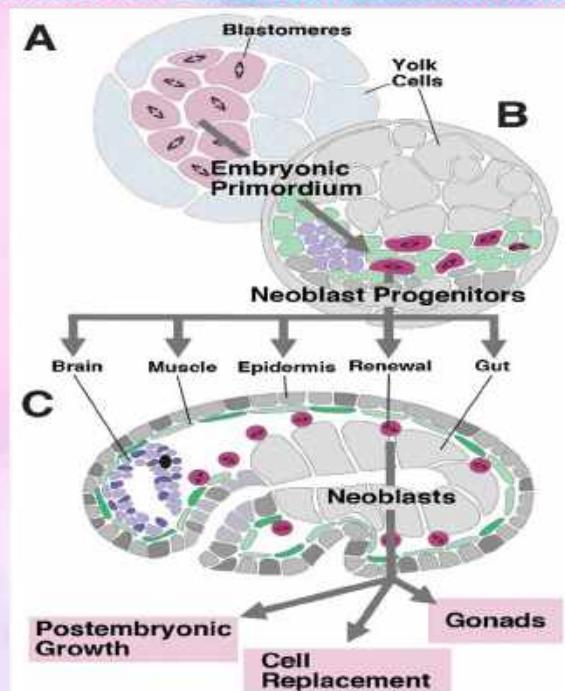
است خسته کننده به نظر برسند. با نگاهی دقیق، مجموعه ای از سیستم های اندام مانند به سایر حیوانات را آشکار می سازند: مغز متشکل از سیستم های انتقال دهنده عصبی متعدد، حفره گاسترو اسکولار شاخه ای که هضم و توزیع مواد غذایی را بر عهده دارد. یک سیستم دفع کننده پروتئوفریدیال با همولوژی های تکاملی جالب توجه به کلیه مهره داران دارد دارای مجموعه های متعدد ارگان های حسی و یک سیستم تولید مثل همافروdit است. با این حال پلاتارین ها از نظر زیست شناسی واقعاً شگفت آور هستند. آنها قادر به بازسازی خود حتی از بقایای آسیب دیده جزئی هستند و به نظر می رسد که سویه های غیرجنسي از گرفتاری فانی پیرشدن فیزیولوژیکی معاف نیستند. پلاتاریا از مدت ها قبل به دلیل توانایی های حیرت آور احیا کننده، مقیاس وابسته به تامین مواد غذایی به اندازه بدن و فراوانی زیاد سلول های بنیادی مورد توجه زیست شناسان قرار گرفته اند. ویزگی پلاتارین ها از فراوانی سلول های بنیادی بالغ سرچشمه می گیرند که در مجموع به عنوان نثوبلاست گفته می شوند. این سلول ها بیش از یک قرن مورد بررسی قرار گرفته اند. (۸,۹)

نثوبلاست ها به احتمال زیاد حتی توانایی تمایز به تمام انواع سلول های زایگوتیک و بافت های خارج از سلول را دارند. نثوبلاست ها به عنوان سلول های بنیادی طبیعی پرتوان مشاهده می شوند. قدرت جسمی سلول های بنیادی در پلاتارین ها تنها محدود به دوران اولیه جنینی نمی باشد. قطرسلول های نثوبلاست ۵ الی ۱۰ میکرو با لبه ای نازک سیتیوزول هستند. نثوبلاستها در بازسازی زخم ها و از بین رفتن سریع آنها نقش دارند. در پلاتاریا سلول های نثوبلاست سلول هایی هستند که تقسیم می شوند. این امر اصطلاح نثوبلاست را با سلول های تقسیم متراff کرد. پرتوانی نثوبلاست به عنوان یک مرکز اصلی تحقیقاتی برنامه ریزی بوده است و همچنان ادامه دارد. (۸,۹)

عوامل ترمیم کننده کروماتین DjRbAp⁴⁸ و Smed-CHD⁴ که برای سلول های بنیادی پلاتارین مورد نیاز هستند. همچنین شواهدی وجود دارد که نشانگر وجود زیر گروه های مختلف سلول های بنیادی در پلاتارین است. اگرچه آنها از جهات مختلف از سلول های ES پستانداران متفاوت هستند pASC ها فرصتی منحصر به فرد برای مطالعه سلول های بنیادی برتوان است و سهم آنها در فرآیند احیاء در داخل بدن، در یک حیوان بزرگسال دست نخورده ارائه می شود. (۱۴، ۱۱)

بازسازی بافت های از دست رفته نیاز به هماهنگی نزدیک بین تکثیر سلول های بنیادی، تمایز و مرگ سلولی دارد. با این حال، هنوز مشخص نیست که چگونه این فرایندها یک ارگانیسم متناسب تولید می کنند. با استفاده از پلاتارین ها، یک مدل محبوب در تحقیقات احیا و ترمیم، به وجود آمده است. برخلاف این که بیش از دو قرن است که محققین از توانایی های ترمیمی قابل توجه این پلاتاریاهای خبر دارند، اما فقط در سال های اخیر از این موجودات به عنوان مدلی مناسب برای مطالعه ترمیم و بیولوژی سلول های بنیادی استفاده شده است. این مطلب به دلیل در دسترس بودن ژنوم توالی یابی شده و تکوین تکنولوژی های جدید مانند RNAi مداخله گر بوده است که اجزا مطالعه پلاتارین ها در سطوح مولکولی را می دهد. دانشمندان برای اولین بار در اوخر سال ۱۸۰۰ فرض کردند که سلول های بنیادی پلاتاریا، که به طور معمول در نزدیکی خط میانی بدن کرم تجمع می کنند، می توانند به سمت زخم مهاجرت کنند. سلول های بنیادی این کرم که به نئوبلاست ها معروف است، به خارج پیشروی کرده، تکثیر یافته و شروع به بازسازی بافت های از دست رفته در عرضو قطع شده می کند. (شکل ۴)

با توجه به ماهیت پرقدرت neoblast ها با انعطاف پذیری بی همتای خود، به پلاتارین ها اجزاء می دهد تا در طی چند روز هر بخشی از بدن را بازسازی کرده و ضمن حفظ عملکردهای فیزیولوژیکی، مرتباً اندازه را مطابق با انرژی تنظیم کند. بنابراین پلاتارین ها یک الگوی منحصر به فرد هستند که در آن می توانند فرآیندهای مولکولی را که زیر بنای احیاء و ترمیم در داخل بدن قرار دارند مطالعه کرد. بعد از هر



شکل ۳: ساختار و توسعه نئوبلاست ها: اجداد Neoblast مجموعه ای از سلولهای درونی پراکنده را تشکیل می دهند که در مرحله ای(B) از نظر حرکتی فعال باقی می مانند وقتی تمام سلولهای دیگر از چرخه سلولی خارج شده وارد اندام (primordia) (در جنین شناسی، ارگان یا بافتی) است که در اولین مرحله قابل تشخیص، خود را تشکیل می دهد) می شوند. این اجداد به neoblasts چنین تبدیل می شوند که همچنان سلول ها را به بافت های در حال رشد اضافه می کنند و سلول ها را در طول زندگی بزرگسال جایگزین می کنند.

همانطور که در مورد سایر متازوآها نیز وجود دارد، یک شبکه پرتوان معمولی برای سلول های بنیادی پلاتاریزین ها مشخص نشده است. با این حال، pASC ها دارای اثر مولکولی خود هستند؛ مجموعه ای از ژن های حساس به تابش، که نقش های متفاوتی در روند بازسازی دارند. بیشتر این ژن ها، پروتئین های اتصال دهنده به RNA هستند. حداقل سه تا از آنها در یک دانه ریبونوکلئوپروتئین به نام یک جسم کروماتوئید، بومی سازی می شود که به طور معمول در سلولهای بنیادی، سلولهای جوانه زا و نورونها یافت می شود.

قابل ذکر است، فاکتورهای رونویسی که خاص ها هستند، هنوز مشخص نشده اند، اگرچه ژن های درگیر در سایر جنبه های زیست شناسی و neoblast توصیف شده اند، مانند Djmotand chaperone BiOCAN Biologics Co., Ltd.

هست : اما پروتئین SMEDWI-1 در فرزندان سلولهای بنیادی در حالت مهاجرت قدامی ادامه دارد. فقط سلولهای بیان شده RNA smedwi-1 (قرمز) تقسیم می شوند (رنگ آمیزی آنتی H3P آبی).

نتیجه گیری

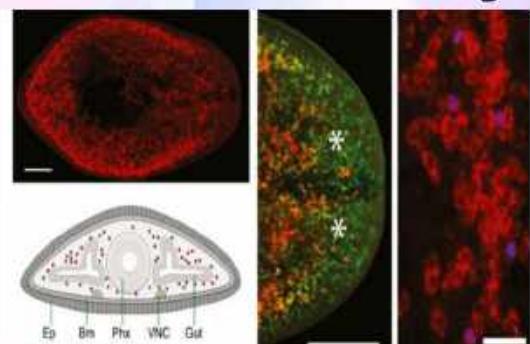
در سال های اخیر، پلاتاریا ها به عنوان یک ارگانیسم مدل مطابق با تکنیک های ژنتیک مولکولی با هدف درک وظایف پیچیده بیولوژیکی که معمولاً در بین متازواها (جانداران پرسلولی) مشاهده می شود، شناخته شده اند. تا به مادر پژوهش های مرتبط با مکانیسم های بازسازی بافت، سلولهای بنیادی، اثرات داروهای متنوع، سرطان و پیری کمک کرد.

پلاتاریاها به راحتی در شرایط آزمایشگاهی قابل نگهداری هستند و نگهداری آنها نسبتاً ارزان است. آنها در تکنیک ها و روشهای داروشناسی، رفتارشناسی، فیزیولوژیکی، ژنتیک مولکولی و جراحی کلاسیک نیز قابل استفاده هستند. از این رو، در سال های اخیر، به یک الگوی محبوب برای مطالعات زیست شناسی احیا کننده و همچنین یک سیستم کم هزینه برای تولید سریع نتایج تجربی برای پژوهه های علوم کلاس و دیگر اهداف آموزشی تبدیل شده اند.

منابع:



نوع قطع عضو در پلاتارین ها، زخم توسط انقباض عضلات در عرض چند دقیقه بسته می شود. سیگنالینگ بعدی از ناحیه زخم باعث فعال شدن ژن خاص، القای مرگ سلولی آپوپتوز و القای کنترل شده از تکثیر و تمایز neoblast (SAPKs) است که به خانواده بزرگی از پروتئین کینازهای فعال شده با میتوژن (MAPKs) تعلق دارد و فرآیندهای سلولی اساسی مانند تکثیر سلول های بنیادی، تمایز و مرگ سلولی برنامه ریزی شده را در پاسخ به استرس تنظیم می کند. به عنوان نشانگر استرس JNK در تنظیم چرخه سلولی نقش دارد، جایی که شروع کنترل میتووز را تضمین می کند. تجمع سیگنالینگ با واسطه JNK در طیف گسترده ای از بیماری های انسانی، از جمله اختلالات عصبی، دیابت و سرطان نشان داده شده است. این یافته ها به JNK به عنوان یک عنصر اساسی برای پاسخ به استرس اشاره می کنند که برای ادغام و هماهنگی پاسخ های آپوپتوز و تکثیر کننده ناشی از دست دادن بافت، برای اطمینان از بازسازی موفقیت آمیز و بازسازی بافت مورد نیاز، است. علاوه بر این، نتایج این موضوع به اهمیت کنترل زمانی پیشرفت چرخه سلولی سلولهای سلولهای بنیادی برای تمایز متعادل که جنبه جدیدی از بازسازی است، کمک می کند. (۱۱، ۱۲)



شکل ۴: سازماندهی سیستم سلول های بنیادی پلاتارین : توزیع سلول های بنیادی به عنوان هیبریداسیون در محل تجسم با نشانگر neoblast smedwi-1 مشاهده شده است. حلق فاقد سلول بنیادی، منطقه مرکزی تاریک را اشغال می کند. تصویر پایین تصویربرداری کارتونی از توزیع سلولهای بنیادی در یک بخش عرضی در سطح حلق است و سلولهای بنیادی (قرمز) در اپیتلیوم EP ، BM ، حلق Phx، شاخه جانبی روده دستگاه گوارش VNC، مشخص شده اند. بیان smedwi-1 RNA Neoblasts (قرمز) تاحد زیادی در منطقه ای در جلوی گیرنده نور، غایب هست

چکیده

امروزه مقاومت آنتی بیوتیکی مسنله مهمی در درمان عفونت های ناشی از انواع باکتری ها است. نتیجه تحقیقات در برخی کشور ها نشان داده است که مصرف بی رویه ای آنتی بیوتیک ها موجب شده تا سویه های مختلفی از باکتری ها مثل استافیلوکوکوس اورئوس و سودوموناس آنروزینوزا نسبت به دوز مشخص و قوی از آنتی بیوتیک ها مقاوم شوند. اما میکروارگانیسمی که در این زمینه به کمک بشریت شناخته است، "باکتروفاز" یا به اختصار "فاز" نامیده می شود. فاز ها، ویروس هایی هستند که به آلوده کردن باکتری ها به صورت اختصاصی می پردازند و علی رغم وارد کردن ژنوم خود در ژنوم باکتری، می توانند چرخه زندگی متفاوتی در میزبان داشته باشند. طی مطالعه انجام شده، اثر فاز درمانی روی باکتری ها در درمان زخم پای دیابتی، درمان عفونت ناشی از ایمپلنت و درمان دیابت اشاره شده است. همچنین به معایب فاز درمانی نیز پرداخته شده است. خوشبختانه، در کشور های در حال توسعه گام های مسرت بخشی در این زمینه برداشته شده است.

کلید واژه ها:

فاز درمانی، باکتریوفاز، آنتی بیوتیک، مقاومت آنتی بیوتیکی

Abstract

Nowadays antibiotic resistance is an important issue in the treatment of infections caused by variety of bacteria. Research in some countries has expressed that excessive consumption biotics intake has caused various strains of bacteria such as *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* is resistant to specific and strong doses of antibiotics. But bacteriophage or in short, the microorganism that helps everyone is called phage. Phages are the viruses that infect bacteria particularly and despite of including their genome into the bacteria's genome, they can have a different life cycle in the host. Due to studies, the effect of phage therapy on bacteria shows it's helpful for treatment of Diabetic foot ulcer, infection of amplification and diabetes. Of course, phage therapy has some problems. Fortunately, we have quite good.

multidrug,bacteriophage therapy,phage resistance (MDR) استفاده شد.

نحوه عملکرد فاز ها در میزبان باکتری

میزبان باکتریوفاژها یا فازها، باکتری ها هستند. این ویروس ها برای الوده کردن میزبان خود اختصاصی عمل می کنند و مانند همه ویروس ها، فازها ساختار ساده شامل یک مولکول(DNA) یا در موادی(RNA) می باشند که اطلاعات مربوط به همانند سازی و تکثیر فازرا حمل می کند و توسط یک پوشش محافظتی به نام کپسید که از مولکول پروتئین ساخته شده احاطه می شوند.

برای فهم بهتر از نحوه عملکرد فاز ها در میزبان به ۲ مثال از فاز رشتہ ای مانند *gm13* و فازسری-Dmی مانند لاندا که در تکنیک های مولکولی کاربرد دارند، اشاره شده است که در ادامه به توضیح آن پرداخته می شود.

به طور کلی الکوئی الودگی در همه انواع فازها مشابه و شامل یک چرخه ی ۳ مرحله است. مرحله اول: فاز از طریق لیگاند های روی سطح خود به گیرنده های روی سطح باکتری متصل شده و DNA خود را وارد سلول می کند.

مرحله دوم: بطور کلی، مولکول DNA فاز در درون باکتری همانند سازی می کند. اجزای کمک کننده شامل آنزیم ها و پروتین ها که در مسیر همانندسازی فاز به آن کمک می کنند، یا از آنزیم ها و پروتین های سلول میزبان استفاده کرده اند. یا از روی ژنوم خود ویروس ترجمه شده اند یا ویروس آنها را با خود حمل کرده است.

مرحله سوم: بعد از همانندسازی ژنوم ویروس، اجزای ساختاری آن شامل کپسید ساخته می شود و در اخر اجزا و قطعات فاز جدید به یکدیگر متصل وار باکتری آزاد می شوند.

نکته قابل توجه در مورد فازها این است که ۲ نوع چرخه الودگی در فازها دیده می شود:

مقدمه

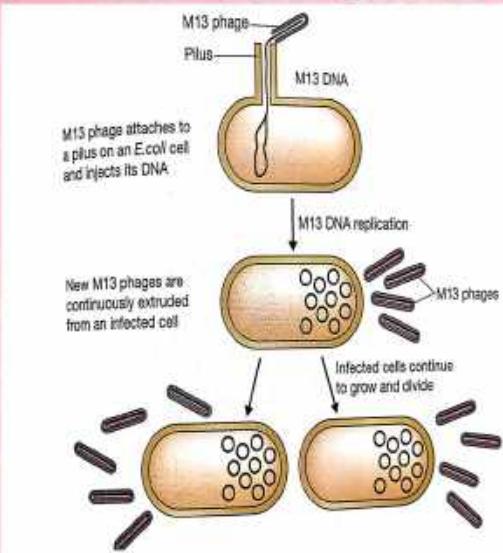
تنوع مطالعات و رویکردهای درمان ضد باکتری مهم است، چون با وجود ۱۰۰ سال مطالعه فاز درمانی و شناخت فاز، هنوزدر مورد استفاده از فازها به عنوان عوامل درمانی موارد ناشناخته ای وجود دارد. با این حال، استفاده از آنها هنوز به طور گسترده توسط موسسه پزشکی مدرن مورد استقبال قرار نگرفته است. اما در این باره استثنایی هم وجود دارد؛ مثل کشورهای گرجستان، لهستان و روسیه، که در آن فاز درمانی برای جندها دهه توسط متخصصان بالینی انجام شده است.

به طور گسترده تر همچنین، فازها به عنوان عوامل کنترل زیستی، کاهش باکتری در غذاها، استفاده می شوند. به عنوان مثال، لیستریا مونوسیتوژن در فرآوری غذا، پاتوژن های زئونوز درغذایی حیوانات، یا در درمان محصولات علیه باکتری های بیماری زای گیاهی استفاده می شوند. علاوه بر این، فازهای اصلاح شده می توانند برای انتقال DNA، پروتئین، یا دارو استفاده شوند و ویروس های غیر باکتریایی می توانند به عنوان عوامل کنترل بیولوژیکی استفاده شوند.

روش جستجو

در این مقاله به بررسی نحوه عملکرد فاز و اثر فاز درمانی بر روی بیماری های مختلف که بر روی طیفی از بیماران مورد مطالعه انجام شده بود، پرداختیم و از جدید ترین یافته های مقالات انگلیسی از سال های ۲۰۱۵-۲۰۰۰ بهره بردیم. همچنین، از یافته های بالینی که در مقالات فارسی در حیطه درمان بیماران ایرانی در سال های ۱۳۹۷ و ۱۳۹۳ انجام شده است، استفاده کردیم. کتاب مقدمه ای بر کلونینگ ژن و آنالیز تالیف دکتر سیروس زینلی، یکی از منابع آموزش بیوتکنولوژی و مهندسی ژن در ایران می باشد که در عین ادای مطالب، ساده و روان به توضیح عملکرد فاز پرداخته است. برای جستجو درباره مقالات از پایگاه های علمی معتبر www.publish.csiro.au و www.ncbi.nlm.nih.gov و www.nature.com و sjimu.medilam.ac.ir و [phage therapy ,MRSA](http://phagetherapy.mrsa.org) (بیوتیکی، فاز، فاز درمانی) از کلمات کلیدی مقاومت آنتی

۳. چرخه آلودگی باکتریوفاز m13

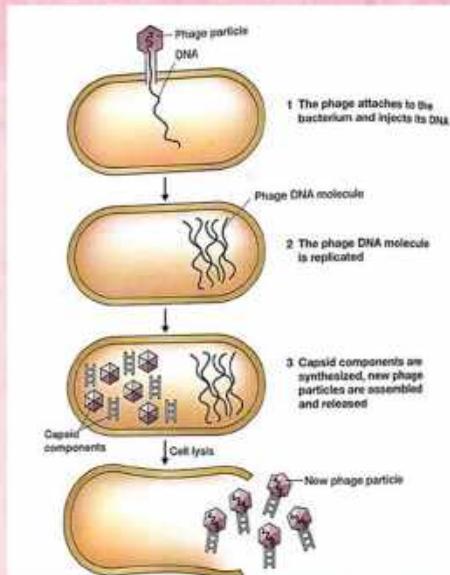


عکس ۳. چرخه آلوده کننده فاز m13 وارد کردن زنوم فاز به باکتری از طریق پبلی صورت می‌گیرد. (مقدمه ای بر کلونینگ ژن و آنالیز DNA تالیف: دکتر سیروس زینلی) نمونه ای از فازهای رشته ای است و مولکول ژنوم آن بسیار از ژنوم فاز لاندا کوچک‌تر است.

مولکول DNA این فاز زمانی که به سلول میزبان وارد می‌شود حلقوی می‌شود. لازم به ذکر است که کپسید m13 از کپی‌های متعدد تنها ۳ پروتئین (که تنها نیازمند آن است) ساخته شده است در حالیکه همین موقعیت برای فاز لاندا باعث درگیرشدن بیش از ۱۵ پروتئین متفاوت است و علاوه بر این فاز m13 چرخه آلودگی ساده‌تری نسبت به فاز لاندا را طی می‌کند و نیازی به ژن مورد نیاز برای الحاق در ژنوم میزبان ندارد.

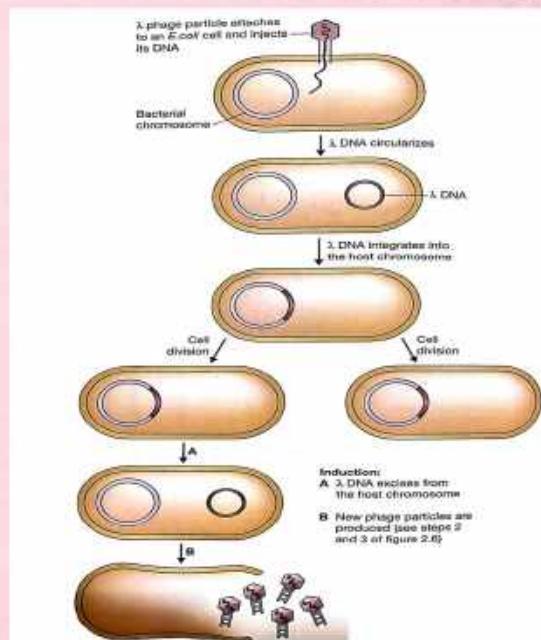
وقتی ژنوم فاز وارد باکتری شد، مولکول تک رشته ای در داخل باکتری به عنوان الگو جهت ساخت یک رشته مکمل از خودش عمل می‌کند که در اخر سبب ایجاد ۲DNA رشته ای می‌شود. DNA تازه ساخته شده به ژنوم باکتری الحاق نمی‌گردد اما در مقابل تا ۱۰۰ نسخه از آن تکثیر و همانند سازی می‌گردد. هنگامی که باکتری‌ها تقسیم می‌شوند هر یک از سلول‌های دختری رونوشتی از ژنوم فاز را دریافت می‌کنند و به تکثیر و همانند سازی خود ادامه می‌دهند!

۱. چرخه لیتیک



عکس ۱. چرخه لیتیک: آلوده کننده و سریع میزبان و لیز سلول میزبان و خروج فازهای جدید (مقدمه ای بر کلونینگ ژن و آنالیز DNA تالیف: دکتر سیروس زینلی)

۲. چرخه آلودگی لیزوژنیک



عکس ۲. چرخه لیزوژنیک: فازهای ژنوم خود را در ژنوم باکتری الحاق می‌کنند و تشکیل پروفاز می‌دهند. (مقدمه ای بر کلونینگ ژن و آنالیز DNA تالیف: دکتر سیروس زینلی)

نشان دادند. با توجه به رویکرد چند جانبی برای درمان عفونت، مشکل است که موفقیت آنرا صرفاً بدلیل استفاده از باکتریوفاژ بدانیم. با این حال بسیاری از موارد دیگر استفاده از درمان کمکی باکتریوفاژترایپی را برای درمان عفونت های شدید استخوان و مفاصل تایید میکنند.

اخيراً موردی در رابطه با نتایج موفقیت آميز تزریق ترکیبی باکتریوفاژی در یک ایمپلنت برای درمان استافیلوکوکوس اورئوس عود کننده PJL و هم چنین موفقیت در استفاده از این روش برای درمان پوکی استخوان پلی میکروبیال MDR و آرتریت سپتیک گزارش شده است.

مورد بعدی Kuipers و همکاران از یک ترکیب باکتریوفاژ اختصاصی برای از بین بردن کلونیزه شدن کلبسیلا پنومونیه تولید کننده کاربانپنماز که با عفونت های مکرر ادراری همراه است در یک بیمار با استروتئید ادراری و استنت مجاري ادراری استفاده کردند. این ریشه کن کردن به مدت یکسال با باکتریوفاژ درمانی ادامه داشت.¹²

در ادامه اشاره می کنیم به یک مورد فاز درمانی که برروی ۹ بیمار دیابتی با زخم پای آلوده به *S.aureus* (یک مورد مقاوم به آنتی بیوتیک متی سیلین (MRSA) و بقیه حساس به متی سیلین (MSSA) که به تازگی نتیجه گیری شده است. همه می بیماران بستره شده در طول ۷ الی ۱۰ هفته قبل از درمان با فاز نسبت به درمان نرمال پاسخگو نبودند. درمان زخم ها با فاصله زمانی یک هفته توسط دوز مشخص از فاز استافیلوکوکی ۱ Sb₁ انجام یذیرفت که این پروسه همراه با مراقبت های استاندارد ملزم زخم بود. با وجود پاسخ نامناسب به درمان قبلی با آنتی بیوتیک، تکنیک فاز درمانی موضعی با موفقیت زخم های آلوده *S.aureus* را درمان کرد. علاوه بر این عوارض جانبی، شکستگی بافت یا عفونت در خلال پروسه و با بعد از درمان بیماران گزارش نشد و در پایان علائمی وجود نداشت.

در یک مطالعه موفقیت آميز دیگر فازترایپی از باکتریوفاژ (NPO "Microgen") Pyo تهیه شده برای درمان زخم پای دیابتی در دو بیمار آلوده با MRSA استفاده کردند که بهبود یافتند و در پایان هیچ اثری از MRSA نشان ندادند.¹³

یافته های بالینی آزمایشات

باکتریوفاژ روی بیماران

در یکی از آزمایش های غیر مقایسه ای ۱۳۰ بیمار دچار عفونت شدید استافیلوکوکوس اورئوس در بیمارستانی در استرالیا تحت درمان با یک روش کمکی به صورت داخل وریدی شامل سه باکتریوفاژ AB-SA01 Myoviridae قرار گرفتند.

AB-SA01 به طور داخل وریدی دوبار در روز به مدت ۱۴ روز تزریق شد و پارامترهای بالینی، خون شناسی و بیوشیمیایی دریافت کنندگان به مدت ۹۰ روز تحت نظر قرار گرفتند. هیچ گونه عارضه جانبی گزارش نشده است و داده ها نشان می دهند که AB-SA01 تجویز شده به این طریق در عفونت های شدید استافیلوکوکوس اورئوس از جمله اندوکاردیت عفونی و شوک سپتیک، بی خطر است. آزمایشات کنترلی در آینده برای تعیین اثربخشی باکتریوفاژ ذکر شده مورد نیاز خواهد بود اما هیچ مقاومتی نسبت به فاز پیدا نشده است (تکامل نیافته است) و اندازه گیری سینتیک باکتریایی و فاز درمنونه های خونی نشان می دهد که استفاده از این دوز، هر ۱۲ ساعت یک بار منجر به ایجاد ۱۰^۹ واحد سازنده پلاک (pfu) می شود که این موضوع ممکن است پایه و اساس منطقی مطالعات آینده قرار گیرد.¹⁴

مفهوم درمان با باکتریوفاژ (Bacteriophage therapy) به اختصار BT بدلیل مقاومت های ضدمیکروبی بوجود آمده در بازه ای فعلی بسیار قابل توجه بوده است و در اوایل قرن بیستم برای درمان سندرم های عفونی مورد استفاده بوده است.

شامل استفاده از ویروس هایی است که به میزبان باکتریایی متصل و ماده ای ژنتیکی خود را وارد میکنند، تنظیم چرخه های تکراری منجر به مرگ سلول می شود. در این آزمایش، دو مورد از عفونت های مقاوم به چند دارو (MDR) با کمک باکتریوفاژترایپی با موفقیت درمان شدند.

Tkhilaishvili و همکاران از درمان موفقیت آميز یک عفونت (PJI)، ناشی از سودوموناس آتروزینوس MDR والتهاب استخوان با یک روش درمان ترکیبی شامل جراحی، قراردادن محفظه آنتی بیوتیک در مفصل، آنتی بیوتیک سیستمیک و تزریق فازدر مفصل خبر دادند آنها در شرایط آزمایشگاهی مقابله با بیوفیلم *P. aeruginosa* را توسط ترکیبی از باکتریوفاژ-کولیستین

که متفاوت از آنتی بیوتیک ها هستند، از بین می روند، مکانیسم های مقاومت آنتی بیوتیکی به مکانیسم های مقاومت فاز تعبیر نمی شوند. در نتیجه می تواند به آسانی برای درمان عفونت مقاوم به چند آنتی بیوتیک مانند استافیلو کوکوس اورئوس مقاوم به چند دارو به کار گرفته شود.

بنچ. کشف سریع: فاز ها علیه بسیاری از باکتری های بیماری زا به راحتی کشف می شوند، اغلب از فضله و دیگر مواد زاید که حاوی غلظت های بالای باکتری هستند.

شش. فرمول بنده و تطبیق پذیری کاربرد: فاز ها، مانند آنتی بیوتیک ها، می توانند از نظر توسعه فرمولاسیون متنوع باشند، مانند ترکیب شدن با آنتی بیوتیک های خاص.

هفت. از بین بردن بیوفیلم ها: بیوفیلم ها در برابر آنتی بیوتیک ها مقاوم هستند. با این حال، فاز ها توانایی از بین بردن حداقل برخی بیوفیلم ها را دارند، شاید به دلیل پتانسیل نفوذ فعال در راه خود به داخل بیوفیلم با تجزیه یک لایه باکتریایی در یک زمان.

هشت. پتانسیل تک دوز: استفاده از فاز ها تنها در یک دوز واحد از پتانسیل فاز برای تکرار استفاده می کند و در نتیجه به درمان "فعال" می رسد.

نه. تاثیر محیطی کم: از آنجا که آن ها عمدتاً از اسید توکلنیک و پروتئین ها تشکیل شده اند، در بدترین حالت تنها بر زیر مجموعه کوچکی از باکتری های محیطی تاثیر خواهند گذاشت. فاز هایی که با عوامل محیطی تخریب کننده مثل نور خورشید، خشک شدن و یا افراط در دما سازگار نیستند نیز می توانند به سرعت غیرفعال شوند.

معایب بالقوه

نگرانی ها در مورد استفاده از فاز ها به عنوان عوامل آنتی باکتریال را می توان به چهار دسته تقسیم کرد: (۱) انتخاب فاز، (۲) محدودیت های دامنه - میزبان فاز، (۳) منحصر به فرد بودن فاز ها به عنوان دارو، و (۴) عدم آشنایی با فاز ها.

یک مشکل گسترده ای محدود میزبان: معمولاً محدودیت میزبان فاز شامل نژاد، گونه ای باکتری هاست، جنس های باکتریایی در محدودیت مکانی در بدن هستند به عنوان مثال، دوره های درمانی

تحقیقات در ایران

در تحقیقات صورت گرفته در ایران، می توان به استفاده از فاز MRSA به عنوان آنتی بیوتیک فوق تخصصی علیه استافیلو کوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین اشاره کرد.

استافیلو کوک ها که از جمله مهمترین باکتری های تهاجمی هستند نسبت به متی سیلین پایداری دارند که به سرعت به آنتی بیوتیک های نسل جدید مقاوم می شوند!

مورد دیگر تحقیق که در ایران صورت گرفته بررسی توانایی حذف بیوفیلم که عامل بیماری هستند توسط باکتریوفاز های لیتیک علیه سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک سودوموناس آپروزینوزا می باشد. سودوموناس آپروزینوزا یک باکتری گرم منفی و بیماری زای فرصت طلب و یکی از عوامل مهم تولید بیوفیلم در پزشکی می باشد که از عفونت های مجاری ادراری و زخم های سوختگی جدا شده است. به دلیل ظهور سویه های مقاوم به آنتی بیوتیک در این باکتری استفاده از چایگزین های دیگر برای آن اجتناب ناپذیر می باشد، در این بین فاز درمانی به عنوان یک استراتژی موثر در این زمینه مورد توجه قرار گرفته است.^{۱۵}

مزایای فاز ها

یک. عوامل ضد میکروبی: باکتری هایی که به طور موقیت آمیزی توسط فاز های لیتیک آلوده شده اند قادر به بازیابی حیات خود نیستند. در مقابل، برخی از آنتی بیوتیک ها، باکتریواستاتیک هستند، مانند تتراسایکلین، و در نتیجه ممکن است اجزاء دهنده که باکتری ها به سمت مقاومت حرکت کنند.

دو. دوز "خودکار": فاز ها در طول فرآیند کشتن باکتری ها قادر به افزایش تعداد خود به خصوص در جایی که میزبان ها قرار دارند هستند، اگر چه برخی محدودیت ها مانند واستگی به تراکم باکتری های نسبتاً بالا هم دارند.

سه. اختلال جزیی در فلور نرمال: به خاطر ویژگی میزبانی آن ها که توانایی آلوده کردن تنها چند نژاد از گونه های باکتریایی را دارد، پس نمی تواند به باکتری های فلور نرمال بدن آسیب بررساند.

چهار. عدم مقاومت متقاطع با آنتی بیوتیک ها: از آنجا که فاز ها با استفاده از مکانیسم هایی که

مورد فازها، عملکرد آنها به صورت اختصاصی میباشد؛ به عبارت دیگر فاز دارای لیگاند خاصی است که به آنها اجازه میدهد که به آنتی زن اختصاصی متصل شده و این رسپتور آنتی زن سایر باکتری هارا شناسایی نمیکند و همچنین اثر مقابل منفی بر روی باکتری های فلور طبیعی گزارش نشده است که این رفتار در سایر آنتی بیوتیک ها دیده نمیشود. مشکل عمده ای که در خصوص استفاده از فاز به عنوان دارو وجود دارد مقدار ازمایشات و تحقیقات بالینی کم در این زمینه میباشد.

منابع:



که قبل از شناسایی حساسیت پاتوزن ها نسبت به آنتی باکتری هایی مانند فازهای خاص شروع می شوند.

دو فازها دارویی منحصر به فرد نیستند: فاز به عنوان دارو، عوامل زنده زیستی مبتنی بر پروتئین هستند که می توانند به طور بالقوه با سیستم ایمنی بدن تعامل داشته باشند، می توانند به طور فعال تکثیر شوند و حتی می توانند در طول تولید و یا استفاده تکامل یابند، اما در این زمینه منحصر به فرد نیستند. به عنوان مثال، بسیاری از داروهای مبتنی بر پروتئین می توانند سیستم های ایمنی را تحریک کنند. مثل واکسن های تخفیف حدت یافته زنده، که به طور فعال تکثیر می شود و نکامل می باید از جمله می تواند در زمینه آلوده کردن بافت های بدن موثر باشد.

سه. فازها توانایی انتقال افقی زن ها را دارا می باشند و انتقال افقی زن ها یکی از عوامل مهم مقاومت آنتی بیوتیکی در باکتری ها است؛ چرا که شواهد نشان می دهد، زن هایی برای مقاومت آنتی بیوتیکی در زنوم برخی فازها یافت شده است. انتخاب نوع فاز مورد استفاده نیز بسیار مهم است چرا که به عنوان مثال بعضی از فازها توانایی برداشت عناصر ژنتیکی از طریق انتقال افقی زن را دارند که به فاز قابلیت تولید توکسین های باکتریایی مثل انتروتوکسین ها و سوموم لایه بردار را می دهد پس برای جلوگیری از این مشکل فازهایی که قادر به بسته نبندی DNA میزبان نیستند در فاز درمانی ایده آل خواهند بود!

بحث و نتیجه گیری

به طور خلاصه میتوان گفت که باکتریوفازها به صورت موثری میتوانند در برنامه های درمان عفونت های باکتریایی مورد استفاده قرار گیرند. این فازها به علت خاصیت های فراوانی که در تخرب از نوع مختلف باکتری ها دارند، میتوانند به عنوان هدف های درمانی جدید در ساخت و توسعه ای داروهای جدید در درمان عفونت های باکتریایی مورد استفاده قرار گیرند. از مزایای استفاده از فازهایهای عنوان آنتی بیوتیک تکثیر آن مناسب با افزایش مقدار باکتری ها میباشد. نکته ای قابل توجه دیگر در

چکیده

بیماری پروانه ای یا Epidermolysis bullosa به اختصار EB یک اختلال ژنتیکی است که باعث شکنندگی پوست و در بعضی موارد آسیب به غشا مخاطی و اندام ها می گردد. چهار نوع اصلی بیماری پروانه ای شامل:

EBS، JEB، DEB، kindler syndrome مطالعه به بررسی انواع بیماری پروانه ای، علت ایجاد آن ها و علائم ناشی از بیماری میپردازیم. تشخیص نوع این بیماری با بررسی ژنوم بیمار امکان پذیر است به این دلیل روش هایی مانند: ۱) استفاده از میکروسکوپ الکترونی، ۲) آزمایش خون، ۳) آمینوسنتز، ۴) نمونه برداری از پرز های کوریونی جنین (CVS) قابل استفاده هستند. در مورد درمان این بیماری آزمایشاتی که اخیراً انجام شده نتایج خوبی را نشان می دهند. برخی از این روش ها مانند اصلاح ژن (ژن درمانی) با استفاده از تغییرات ژنتیکی در جنین یا انتقال ژن های سالم به سلول های پوست، اتفاق می افتد. هدفی که این مطالعه دنبال می کند بررسی ژن های دخیل در ایجاد بیماری و بررسی روش های ژن درمانی در بیماری پروانه ای است: در این راستا برخی از بهترین و موثرترین روش های درمانی که تا کنون پیدا شده را بررسی می کنیم. این روش ها باعث درمان گروهی از بیماران شده اند؛ اما درمان ها همه گیر نیستند پس نمی توان از آن ها به عنوان درمان بیماری یاد کرد. بنابراین درمانی قطعی برای این بیماری وجود ندارد، اما راه هایی برای پیشگیری از ابتلاء به آن وجود دارند که غالباً به منظور جلوگیری از به ارت رسیدن این بیماری انجام می شوند، مانند: مشاوره های ژنتیکی که بیش از ازدواج به زوج ها داده می شود.

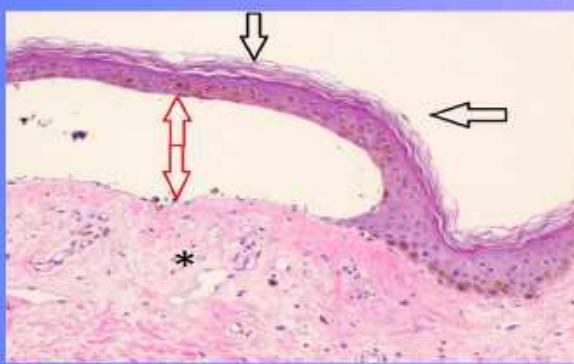
کلید واژه ها:

بیماری پروانه ای، EBS، JEB، DEB، kindler syndrome، ژن درمانی، بیوپسی، استفاده از میکروسکوپ الکترونی، آزمایش خون، آمینوسنتز، نمونه برداری از پرز های کوریونی جنین (CVS)، پیوند پوست، بیماری ژنتیکی.

Abstract

Epidermolysis bullosa (EB), is a genetic disorder that causes skin fragility and, in some cases, damages to the mucous membranes and organs. EB is divided into major four categories including: 1)EBS,2)JEB,3)DEB,4)Kindler syndrome. This article has reviewed the features of disease types, causes and the symptoms of the disease. Diagnosis of this EB is possible using electron microscopy, blood tests, amniocentesis, and sampling of fetal chorionic villi (CVS). Unfortunately, there is no definitive cure for this disease, but the recent studies showed good results. Some of these methods, such as gene modification (gene therapy), are performed using genetic changes in the fetus or transferring healthy genes into the patient's cells through skin grafting. Counseling before marriage can be a worthwhile way to prevent disease spread. Here we provide an overview of recent findings on genes involved in disease development and therapies. However, the emerging methods were promising in the treatments of patients, there is no definitive cure for the disease and many efforts are required to find more effective treatments.

و کراتین نقش اساسی دارد. یکی از کمپلکس های اتصالی، همی دسموزوم می باشد که از محیط داخل سلولی کراتینوستی ها تا فضای خارج سلولی کشیده شده و از اتصال اپیدرم به غشای پایه زیرین محافظت می کند. اجزای همی دسموزوم که شامل: پروتئین های بین غشایی کلازن نوع ۱۷، اینتگرین $\alpha 6\beta 4$ ، تتراسپانین ۱۵۱ و پروتئین های داخل سلولی پکتین و ایزوفرمی از آنتی زن پرمیگوئید بولوس ۱ (bullous pemphigoid antigen ۱) که توسط پکتین با رشته های حدواسط کراتینی شامل کراتین ۵ و ۱۴ واکنش می دهد. همچنین در فضای خارج سلولی همی دسموزوم ها به فیلامنت های لنگری مثل لامینین ۳۳۲ متصل می شوند. در سمت اپیدرم غشای پایه کمپلکس های اتصالی پایه حاوی کلازن نوع ۷ یک ساختار U شکل ایجاد می کنند که انتهای آنها با لامینین تقابل دارد و اتصال غشای پایه را به لایه زیرین خود مستحکم می کند. بنابراین یک شبکه پیوسته از پروتئین ها در ناحیه غشای پایه وجود دارد که اتصال اپیدرم به درم زیرین آن را استحکام می بخشد. عدم وجود یکی از این پروتئین ها یا تغییر در آن باعث اختلال در تعامل پروتئین به پروتئین و درنتیجه منجر به شکنندگی پوست می گردد که یکی از تظاهرات بالینی بیماری پروانه ای می باشد.



شکل ۱) پوست انسان زیر میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی $\times 10$ لایه ای خارجی که با فلش سیاه رنگ مشخص شده همان لایه ای است که تحت عنوان پوست می شناسیم. فضایی که با ستاره مشکی نشان داده شده، بافت همبند است. پروتئین های کلازن همانند یک قلاب لایه پوستی را به بافت همبند متصل می کند. به فضای باز میان دو لایه پوست و همبند توجه کنید. این نمونه یک بیمار مبتلا به EB است (medicalnewstoday)

مقدمه

بیماری پروانه ای (Epidermolysis bullosa) از بیماری های بسیار نادر هتروژنوتیکی ارثی پوستی می باشد (Has C1 ۲۰۲۰ Feb) شیوع این بیماری ۱ در ۵۰۰۰۰ بوده و شدت بیماری از ملایم تا کشنده متغیر است (Anna L. Bruckner ۲۰۲۰) شیوع این بیماری ۱ در ۵۰۰۰۰ بوده و شدت بیماری از ملایم تا کشنده متغیر است. (Anna L. Bruckner ۲۰۲۰) علت نامگذاری این بیماری به نام بیماری پروانه ای، شباهت عارضه های پوستی بیماران با شکننده بودن بال پروانه است. پوست بدن انسان سالم شامل دو لایه اپیدرم (بخش خارجی پوست) و درم (بخش داخلی پوست) است. مابین این دو لایه بافت پوستی، قلاب های پروتئینی قرار دارند. این قلاب ها را تحت عنوان کلازن می شناسند. مسئولیت کلازن، جلوگیری از پاره شدن یا حرکت مجزای دو لایه پوست است. مبتلایان به بیماری پروانه ای از فقدان این دسته از قلاب های پروتئینی رنج می برند و به نظر می رسد آسیب های پوستی از این نقطه سرچشمه می گیرند. به همین علت هر نوع اصطکاک بین دو لایه پوست، ممکن است باعث جدا شدن این دو لایه از یکدیگر شده و این پدیده سبب ایجاد تاول و زخم های بزرگ پوستی گردد. بروز تاول صرفا محدود به پوست بیرونی بدن نیست و ممکن است غشا موکوزی درون بدن در ناحیه دهان و مری نیز درگیر این ضایعه شوند. حتی ممکن است بیمار قادر به خوردن غذا های جامد نباشد. همچنین در درجات بالاتر بیماری در کودکان احتمال دارد دستگاه ادراری نیز تحت تاثیر این بیماری قرار گیرد و عمل دفع ادرار بسیار دردناک انجام شود (خرمندی ۱۳۹۸). امروزه آمار ارائه شده از این بیماری در جهان بسیار متغیر بوده و آمار دقیقی از این بیماری در دسترس نیست. در بسیاری از کشور ها سامانه ثبت این بیماران وجود ندارد و این به معنی آن است که همه این بیماران ثبت و شناسایی نگردیده اند (قاسمی ۱۳۹۷، جاهنک ۲۰۱۹)

عوامل ایجاد بیماری پروانه ای

جهش در ۲۰ ژن مختلف باعث ایجاد طیف گسترده ای از این بیماری باشد های مختلف می شود که در این بین جهش در ژن های کلازن نوع ۷، کلازن نوع ۱۷، لامینین ۳۳۲

مبایلابه این سندروم به صورت مادرزادی در یک ناحیه از بدنش فاقد پوست بوده، که همراه با تاولها و ناهنجاری‌های ناخن است. در این سندروم جابجایی G به A در آگزون ۷۳ منجر به تبدیل گلایسین در توالی تکراری کلازن نوع ۷ به آرژنین می‌شود.

در مجموع تفاوت در شدت شکنندگی پوست و تظاهرات فتوتیپی در بیماران نتیجه جهش‌های متغیر در زن COL7A1 و در نهایت تفاوت در mRNA و پروتئین آن می‌باشد.

(Cristina Has and Bruckner-Tuderman 2018)

دو. کلازن نوع ۱۷

کلازن نوع ۱۷، از اجزا اساسی ساختار همی دسموزوم می‌باشد. این پروتئین در بافت‌های متعددی مانند: پوست، موکوس دهانی، بافت ملتحمه چشم، غشای اپیتلیالی قرنیه، قسمت بالایی مری، اپیتلیوم مثانه، مفرز، قلب و کلیه وجود دارد. این پروتئین در دو نوع بیماری پوست شکننده ژنتیکی و خودایمنی درگیر است. این پروتئین نقش اصلی را در تنظیم تقسیم اپیدرم دارا است که پروتولیز آن در تهاجم تومور و نگهداری از سلول‌های بنیادی فولیکول مو نقش دارد.

کلازن نوع ۱۷ یک پروتئین بین غشایی بوده و از سه زنجیره ۱۸۰ کیلو دالتونی کلازن ۱ تشکیل شده است. کلازن در کل دارای ۱۴۹۷ آمینواسید می‌باشد. این پروتئین بر روی دو آمینواسید خود دچار تغییرات بعد از ترجمه می‌شود که شامل فسفوریلاسیون سرین ۵۴۴ و گلیکوزیلاسیون آسپاراژین ۱۴۲۱ می‌باشد دومین داخل سلولی آن شباهتی به دیگر پروتئین‌ها ندارد اما دومین خارج سلولی دارای ۱۵ دومین کلازنی و ۱۶ ناحیه غیرکلازنی می‌باشد. در دومین خارج سلولی، تحت عمل پروتولیتیک دو قطعه ۱۲۰ کیلو دالتونی و ۹۷ کیلو دالتونی ایجاد می‌شود که این دو قطعه در بیماری‌های خودایمنی مورده هدف پادتن‌های خودی قرار می‌گیرند. از اجزای اصلی همی دسموزوم کلاسیک نوع ۱ شامل: (۱) اینتگرین $\alpha 6 \beta 4$ پکتین ۳ (تراسپانین ۴ CD151 BPAG1e) می‌باشند. در داخل سلول‌ها کلازن نوع ۱۷ به ساب یونیت $\beta 4$ اینتگرین، پکتین و ساب یونیت $\alpha 6$ اینتگرین می‌باشند.

زنجیره ۵۱ پروتئین کلازن نوع ۱ توسط زن COL17A

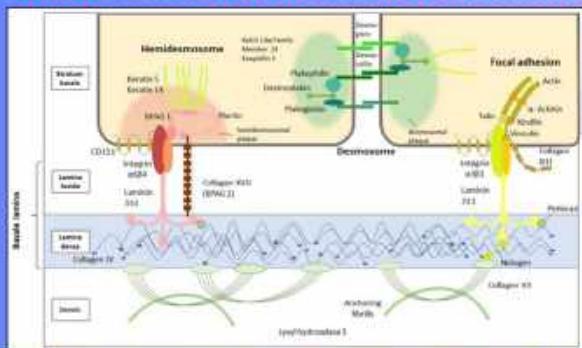
پروتئین‌های دارای نقش اساسی در غشا پایه کلازن نوع ۷

کلازن نوع ۷، یک مولکول طویل غیرمعمول است که دارای یک دومین مارپیچ سه گانه ۴۴۴ نانومتری می‌باشد. زن پروتئین کلازن نوع (COL7A1) روی کروموزوم ۳ قرار دارد و دارای ۱۱۸ اگزون می‌باشد؛ طول این زن ۳۲ کیلوباز است که داشته و به ۲۹۴۴ آمینواسید ترجمه می‌شود.

کلازن نوع ۷ در پوست هم توسط کراتینوسیت‌های اپیدرمی و هم فیبروبلاست‌های درم سنتز می‌شود. این پروتئین به فضای خارج سلولی ترشح می‌شود و هر دو مولکول کلازن بصورت دوزیر واحدی غیرموازی (antiparallel) در کنار هم قرار می‌گیرند. در نهایت تعداد زیادی از این دایمرها در کنار هم تجمع پیدا کرده و فیبرهای لنگری را شکل می‌دهند که مشخصه آن‌ها الگویی از باندهای مرکزی متقارن است. کلازن نوع ۷ یکی از اجزای کمپلکس چند پروتئینی اینمی ذاتی منحصر به فرد در طحال و گره‌های لنفاوی می‌باشد، متصل می‌شود. در همین زمینه کاهش مقدار کلازن نوع ۷ با کاهش سطح کوکلین همراه بوده که باعث افزایش کلونی‌های باکتری‌ها می‌شود.

بیش از ۷۰۰ جهش در کلازن نوع ۷ شناخته شده که عامل اصلی بیماری پروانه‌ای اضمحلالی می‌باشد. این جهش‌ها شامل جهش‌های بی معنی، بدمعنی و تغییر الگو خوانش می‌باشد. جهش‌های بدمعنی در دومین کلازنی پروتئین کلازن نوع ۷ یا در ناحیه غیرکلازنی آن در بیماری پروانه‌ای اضمحلالی، گواهی بر اهمیت این پروتئین در ایجاد فیبرهای لنگری است. بیشتر موارد در این نوع از بیماری پروانه‌ای به دلیل جهش جایگزینی گلایسین در توالی تکراری Gly-X-Y در دومین کلازنی می‌باشد که باعث برهم خوردن پایداری مارپیچ سه گانه کلازن می‌شود. این جهش جایگزینی کلازن de novo بوده که مشاوره ژنتیک و محاسبه شدت یافتن مجدد بیماری را در خانواده‌های درگیر بیماری مشکل می‌کند.

جهش‌های COL7A1 فوتیپ‌های متغیری از بیماری پروانه‌ای اضمحلالی را ایجاد می‌کنند که یکی از این زیرمجموعه‌ها سندروم بارت می‌باشد. بیمار



شکل ۲) بازنمایی شماتیک ساختارهای intraepidermal و dermoepidermal adhesion با پروتئینهای مربوط به EB.

علائم کلی بیماری پروانه ای

علائم بیماری پروانه بستگی به نوع بیماری پروانه ای دارد که رایج ترین آن ها شامل:

زخم آلوپسیا (زخم و تاول بر روی کف سر و ریش مو)

میلیا (برآمدگی های پوستی سفید)

پوست زخیم کف دست و پا

خارش پوست به همراه درد

بد شکلی یا از دستدادن ناخن ها

پوست نازک (زخم آتروفی)

تاول های داخل دهان

فرسایش پشم

تعرق بیش از حد

وجود تاول در اطراف چشم بینی

وجود تاول از بدو تولد که عموماً در افراد مبتلا

به سندروم کلیندر دیده می شود.

بخی از علائم بیماری پروانه ای در صورتی که در غشا مخاطی ایجاد شود:

وجود تاول در راه تنفسی که سبب ایجاد

مشکلات تنفسی یا سرفه می شود

دردناک شدن عمل دفع ادرار به دلیل وجود تاول

خش دار بودن صدا

وجود تاول در گلو که سبب ایجاد مشکل در

بلع می شود (دیسفارزی)

. (Clinic, ۲۰۱۸ Mar8)

کد می شود. این ژن دارای ۵۶ اگزون بوده و روی بازوی بلند کروموزوم ۱۰ قرار گرفته است. تقریباً ۱۰۰ جهش در این ژن گزارش شده که تظاهرات بالینی مرتبط با این جهش ها شامل تاول های موكوس و پوست، آملوژنیز ایمپرفکتا، ریزش مو و خاکستری شدن آن و دیستروفی ناخن می باشد.

تقریباً دو سوم جهش های COL17A1 باعث ایجاد کدون توقف زودهنگام و تخریب mRNA می شود و به همین دلیل کلائزن نوع ۱۷ تشکیل نشده و همی دسموزوم کاهش یافته یا هیپوپلاستیک می شود. بیمارانی که جهش در هر دو آلل را دارند تمامی تظاهرات بالینی بیماری پروانه ای اتصالی را نشان می دهند. تظاهرات بالینی این جهش شامل تاول های مادرزادی در همه قسمت های بدن، دیستروفی ناخن، از دست دادن دانشی و نقص مینای دندان می باشد.

(Cristina Has and Bruckner-Tuderman 2018)

سه.لامینین ۳۳۲

لامینین ۳۳۲ به وفور در غشای پایه اپیدرم دیده می شود. این پروتئین عملکرد حیاتی در پوست دارد و توسط کراتینوسیت های پایه سنتز می شود LM-۳۳۲ یک هتروتریمر بوده و از سه پلی پپتید $\alpha 2, \beta 3$ و $\gamma 2$ تشکیل شده است. برخلاف دیگر پروتئین های لامینین LM-۳۳۲ قابلیت های محدودی در شکل دادن شبکه پایدار بافتی دارد. این پروتئین با پروتئین های متعدد ماتریکس خارج سلولی و گیرنده های سطح سلول ها تقابل دارد و برای درمان زخم ضروری است.

جهش در این پروتئین باعث بیماری پروانه ای اتصالی و بیماری های مرتبط با آن می شود.

جهش در ژن LAMB3 بسیار پیچیده بوده و معمولاً باعث می شود بیماری با شدت بیشتری تظاهر پیدا کند.

جهش در LAMC2 نیز دیده شده که باعث ایجاد کدون توقف زودهنگام می شود.

(Cristina Has and Bruckner-Tuderman 2018)

طبقه بندی بیماران پروانه ای

متخصصین تا کنون بیش از ۳۰ نوع بیماری پروانه ای کشف کرده اند. بسته به پروتئینی که جهش پیدا کرده است به چهار دسته اصلی تقسیم می شود. در ادامه به طبقه بندی و بیان برخی از ویژگی های انواع این بیماری می پردازم:

یک. بیماری پروانه ای ساده (EB.simplex)

دو. بیماری پروانه ای اتصالی (junctional.EB)
سه. بیماری پروانه ای دیستروفی یا اضمحلالی (dystrophic.EB)
چهار. سندروم کیندلری (kindler syndrome) در ادامه درباره ای انواع اصلی بیماری پروانه ای توضیحاتی داده می شود:

یک. بیماری پروانه ای ساده

ساده ترین و خفیف ترین نوع این بیماری بوده و معمولاً در هنگام تولد یا اوایل نوزادی دیده می شود. در نوع ساده بیماری پروانه ای، بیمار معمولاً طول عمر طبیعی خود را خواهد داشت. در حالت عادی آسیب جدی وارد نمی شود و تاول هایی در کف دست و پا ظاهر می شوند که معمولاً در آب و هوای گرم بسیار طاقت فرسامی شود. در حالت های دیگر و پیشرفتی تر ممکن است تاول پراکنده بیشتری پیدا کرده و حتی تاول هایی در دهان ظاهر شوند Dowling-meara سخت ترین زیرمجموعه این دسته از بیماری پروانه ای میباشد (زنگنه ۱۳۹۷).

بیماری پروانه ای ساده از دیگر انواع بیماری پروانه ای متفاوت است و به اندازه آن ها قابلیت انتشار ندارد. لازم به ذکر است این بیماری یک عفونت یا آرزوی نبوده و همچنین واگیردار نیز نمی باشد و غالباً بدون آن که جای زخم را بر جای بگذارد بهبود می یابد (زنگنه ۱۳۹۷).

لایه بالایی پوست از تعداد زیادی سلول تشکیل شده و هر سلول یک سیستم حمایتی که از پروتئین تشکیل شده در لایه داخلی دارد که به آن قدرت و شکل می دهد. در بیماری پروانه ای ساده دریکی از این پروتئین ها ضعف وجود دارد که به طور عمده از جهش های K5 و K14 که کراتین نوع ۱ و ۲ را کد می کند ایجاد می شود (Bolling MC). ضعف این پروتئین باعث آسیب پذیری بیشتر

راههای تشخیص بیماری پروانه ای

یک. انجام بیوپسی (نمونه برداری): پس از نمونه برداری از بخش گوچکی از بافت پوست، وجود و یا عدم وجود شکاف یا فاصله مابین دو لایه درم و اپiderم توسط میکروسکوب نوری بررسی شود. بر اساس بیوپسی می توان نوع بیماری پروانه ای را نیز متوجه شد. همچنین می توان توسط رنگ آمیزی مخصوص به صورت احتمالی حدس زد فقدان چه نوع پروتئینی در بافت نمونه وجود دارد.

دو. استفاده از میکروسکوب الکترونی: نواقص ساختمانی پوست در بررسی توسط میکروسکوب الکترونی به وضوح قابل مشاهده است.

سه. آزمایش های خون: بر اساس تست های خونی می توان به مشکلات ژنتیکی پی برد.

چهار. آمینوسنتز: این تست در زمان حاملگی مادر حداکثر تا پایان هفته شانزدهم انجام می شود. در فرایند آمینوسنتز، مقداری از مایع آمنیون جهت بررسی فاکتورهای مختلف توسط پزشک استخراج می شود.

پنج. نمونه برداری از پرزهای کوریونی جنین (CVS): از پرزهای کوریونی غشایی احاطه کننده جنین جهت بررسی بیماری نمونه برداری می شود (خردمندی ۱۳۹۸).

اصول طبقه بندی انواع بیماری پروانه ای

یک. میزان و خامت تاول های پوستی: عموماً بیماران EB بر اساس و خامت تاول های پوستی طبقه بندی می شوند این طبقه بندی بر اساس پیشنهادات یک چارت بین المللی تعیین شده است.

دو. بررسی ویژگی های وراثتی: بهترین راه تشخیص این بیماری و طبقه بندی آن بر اساس اطلاعاتی است که از جزئیات ژنتیکی فرد و از سابقه خاتوادگی او بدست می آید.

سه. ایمونوھیستوشیمی (immunohistochemistry): روشه برای مکان یابی پروتئینی در سلول های یک بافت است.

چهار. توسط میکروسکوب الکترونیکی.

. (Fine JD 2000 ، Fine JD 2008 ، Fine JD 1991).

این افراد نسبت به سایرین می شود. این نوع از بیماری پروانه‌ای نوعی بیماری اتوزومی غالب است به این معنی است که یک کپی از ژن جهش یافته برای ابتلای فرد به این بیماری کافی بوده و ژن جهش یافته ممکن است از یک والد که حامل این ژن جهش یافته است دریافت شود و هنگامی که فرد تحت تاثیر این ژن جهش یافته باشد هر کدام از فرزندانش پنجاه درصد احتمال ابتلا به بیماری را دارند. در موارد نادری این بیماری به شکل اتوزومی مغلوب نیز به ارث میرسد.

نشانه های بیماری پروانه ای ساده (EBS) :

یک.رنگدانه های غیرعادی در پوست

دو.از دست دادن ناخن

سه.عدم شکل گیری صحیح ناخن

چهار.عدم رشد صحیح در دوران کودکی

نگاه کلی به برخی از زیر مجموعه های بیماری پروانه ای ساده (EBS) و هدف پرتوثین های آن ها:

Major EB Type	Major EB Subtypes	Targeted Protein(s)
EB simplex (EBS)	suprabasal subtypes	
	lethal acantholytic EBS	desmoplakin
	plakophilin-1 deficiency	plakophilin-1
	EBS superficialis (EBSS)	?
	basal subtypes	
	EBS, localized (EBS-loc)	K5, K14
	EBS, Dowling-Meara (EBS-DM)	K5, K14
	EBS, other generalized (EBS-gen nDM)	K5, K14
	EBS with mottled pigmentation (EBS-MP)	K5
	EBS with muscular dystrophy (EBS-MD)	plectin
EBS with pyloric atresia (EBS-PA)	EBS with pyloric atresia (EBS-PA)	plectin; $\alpha 6 \beta 4$ integrin
	EBS, autosomal recessive (EBS-AR)	K14
	EBS, Ogna (EBS-Og)	plectin
EBS, migratory circinate (EBS-migr)		K5

جدول ۱(a)

دو. بیماری پروانه ای اتصالی: (JEB)

در این نوع از بیماری فرد به دلیل عفونت های مکرر از طول عمر کمتری برخوردار خواهد بود (حدود ۱۵ تا ۲۵ سال). این بیماری نیز با تاول هایی ظاهر می شود که معمولاً زخم ایجاد نمی کند و این تاول ها عموماً بدون ایجاد زخم خاصی درمان می شوند. در بعضی موارد ممکن است مخاط زبانی و

غشایی را نیز درگیر کرده و همچنین سستی پوست را هم به همراه داشته باشد. از دیگر ویژگی های این بیماری می توان به فقدان پوست در بعضی بخش ها، پلاسیدگی و پوسیدگی ناخن، فقدان و از دست دادن مو (hypotrichosis)، بد شکلی دست و پا و انگشت های به هم چسبیده (pseudosyndactyly) اشاره کرد. علت ایجاد این بیماری زیرمجموعه های زیادی دارد ولی دلیل اصلی آن جهش در پروتئین لامینین (type XVII collagen) کلازن (laminin 17) است.

بیماری پروانه ای اتصالی (JEB) دو دسته شامل می شود: یک. (JEB-generalized severe) نوع حاد بیماری پروانه ای اتصالی (JEB):

در نوع حاد این بیماری تاول ها از بدو تولد ظاهر می شوند یا در دوران نوزادی ایجاد می شوند. ناهنجاری های مادرزادی در مسیر ادراری و مثانه ممکن است ظاهر شوند.

دو. (JEB-generalized intermediate) نوع خفیف بیماری پروانه ای اتصالی (JEB):

در نوع خفیف این بیماری تاول ها محدود به دست و پا و زانو و آرنج می شوند. هر دو مدل این بیماری به صورت اتوزوم مغلوب به ارث رسیده و باید دو رونوشت از زن جهش یافته به سلول تخم منتقل شود.

(Tolar J ۲۰۱۳ ، Umegaki-Arao N ۲۰۱۴ ، van Leusden MR ۲۰۰۱ ، Varki R ۲۰۰۶ ، Wallerstein R ۲۰۰۰ ، Wang X ۲۰۱۵ ، Yan EG ۲۰۰۷ ، Yoon SO ۲۰۰۶ ، Yuen WY ۲۰۱۳ ، Yuen WY ۲۰۱۲ ، Yuen WY ۲۰۱۲)

نگاه کلی به برخی از زیر مجموعه های بیماری پروانه ای اتصالی (JEB) و هدف پروتئین های آن ها:

Major EB Type	Major EB Subtypes	Targeted Protein(s)
Junctional EB (JEB)	JEB, Herlitz (JEB-H)	laminin-332
	JEB, generalized non-Herlitz (JEB-nH gen)	laminin-332; type XVII collagen
	JEB, localized non-Herlitz (JEB-nH loc)	type XVII collagen
	JEB with pyloric atresia (JEB-PA)	$\alpha 6 \beta 4$ integrin
	JEB, inversa (JEB-I)	laminin-332
	JEB, late onset (JEB-lo)	?
	LOC syndrome	laminin-332 $\alpha 3$ chain

جدول ۲ (al)

بیماری پروانه ای دیستروفی یا اضمحلالی (dystrophic.EB)

این بیماری شدید ترین و حاد ترین نوع بیماری پروانه ای است که فرد مبتلا به دلیل نفوذ عفونت در اندام های اکثرا زنده نمی ماند و در بدو تولد یا حتی قبل از تولد می میرد. در حالت های خفیف آن تاول ها روی دست، زانو، پاها، آرنج دیده می شوند اما در حالت های حاد و جدی تاول های همه جانبه در سراسر بدن ایجاد می شوند که باعث از دست دادن قدرت بینایی، رُخْم های دردناک و مشکلات جدی دیگر می شود DEB در اثر جهش در زن 1 COL7A1 که

نوع VII collagen را کد می کند ایجاد می شود (Department of Dermatology ۲۰۱۵) با اینکه نقش بیماری زایی Antikin Autoantibodies VII نامعلوم است، ثابت شده سطح و میزان آن ها با درجات BEBS همبستگی دارد (Christiano AM 1994).

به همین دلیل شدت و سختی فنتیپ ممکن است وابسته به مکانیسم های خودایمنی باشد (Moss C ۲۰۰۹). پتانسیل AA-amyloidosis رخداد درگیری اندام ها همراه با اطلاعات گزارش شده در ارتباط با عدم تنظیم سطح سرم سیتوکینز، پیشنهاد می دهد برای ملایم کردن شکل های سخت بیماری پروانه ای، باید به آنها به دید اختلال های سیستم التهابی نگاه کرد تا بیماری های پوستی موضعی.

(Tampioia M ۲۰۱۳، Esposito S ۲۰۱۵، Yamanaka K ۲۰۱۴، Chen CC ۲۰۱۲، Kaneko K ۲۰۰۰، Wally V ۲۰۱۳، Kawakami Y ۲۰۰۵، Annicchiarico G ۲۰۱۳)

علائم بیماری های اضمحلالی غالب و مغلوب براساس الگوهای وراثتی

یک. بیماری پروانه ای اضمحلالی اتوزومی غالب (Dominant gene):

این نوع از بیماری پروانه ای اضمحلالی ععمولاً به صورت خفیف بروز می کند. به طوری که تاول زدگی ممکن است در کل بدن ایجاد شود و یا محدود به مچ دست، آرنج، مچ پا زانو باشد. به طور کل بافت همبند، میلیا (کیست های پوستی کوچک)، درگیری غشاء مخاطی و دیستروفی ناخن، عوارض دیگری از قبیل: سوء تغذیه، کم خونی، تنگی مری، عقب افتادگی رشد، جوش خوردن انگشت های دست و پا که باعث بد شکلی مچ و کاهش عملکرد می شود، ایجاد کنترکچر (کوتاه شدگی)، اختلال در تشکیل دندان ها، میکروستومی و خراشیدگی قرنيه دارند. EB اضمحلالی مغلوب عمومی شدید عوموماً، شدیدترین نوع بیماری پروانه ای است (1396).

دو. بیماری پروانه ای اضمحلالی اتوزومی مغلوب (Ressecive gene):

این نوع از بیماری عموماً حاد تر و گسترده تر از نوع قبلی است. علاوه بر بافت همبند، میلیا (کیست های پوستی کوچک)، درگیری غشاء مخاطی و دیستروفی ناخن، ععمولاً عوارض دیگری از قبیل: سوء تغذیه، کم خونی، تنگی مری، عقب افتادگی رشد، جوش خوردن انگشت های دست و پا که باعث بد شکلی مچ و کاهش عملکرد می شود، ایجاد کنترکچر (کوتاه شدگی)، اختلال در تشکیل دندان ها، میکروستومی و خراشیدگی قرنيه دارند. EB اضمحلالی مغلوب عمومی شدید عوموماً، شدیدترین نوع بیماری پروانه ای است (1396).

برخی از انواع مهم بیماری پروانه ای اضمحلالی (dystrophic EB):

از این بیماری پروانه ای اضمحلالی با نام EB Dominate dystrophy (DDEB): نشانه و علامت این بیماری خفیف تر از نوع RDEB است. افراد مبتلا به این دسته از بیماری نیز از بدشکلی ناخن رنج برده و اغلب ناخن های خود را از دست میدهند. همه زیرمجموعه های این بیماری به دلیل جهش در ژن کلازن نوع ۷ ایجاد می شوند. حدود ۴۰٪ از بیماران مبتلا به دلیل جابجایی سلول های پوششی یا عفونت زخم هایشان فوت خواهند کرد.

RDEB-severe: این نوع از بیماری جزو بیماری های مغلوب بیماری پروانه ای اضمحلالی می باشد که اغلب تاول ها در تمام بدن ظاهر می شود و بر لایه های مخاطی مانند پوشش مرطوب دهان و مجرای گوارشی تاثیر می گذارد. حتی پس از بهبود تاول ها زخم های شدیدی بر جا می ماند. زخم های درون دهان و مری باعث دشواری بلع و جویدن غذا می شود که این موضوع سوء تغذیه و عدم رشد صحیح را در پی دارد. علاوه بر این ادغام پوست بین انگشت های دست و پا و همینطور از بین رفتن ناخن در انگشتان از دیگر علامت بیماری می باشد. بدشکلی مفاصل و در نتیجه محدود شدن حرکت در مبتلایان دیده می شود. التهاب چشم نیز از عوارض این دسته است که منجر به کم سویی در بیمار می شود. افراد جوان مبتلا به این بیماری به شدت در معرض خطر ابتلا به سرطان کارسینوم سنگ فرشی (squamous cell carcinoma) که دومین فرم رایج سرطان پوست شناخته می شود قرار دارند.

Localized RDEB-generalized and: این نوع از بیماری، بیماری پروانه ای اضمحلالی مغلوب بوده و شدت و سختی نوع قبل را ندارد. افراد مبتلا به این بیماری از ناهنجاری و بدشکلی ناخن های دست و پا رنج میبرند.

در این بیماری زخم های شدید و دردناکی به وحامت حالت قبل دیده نمی شود(Department of Dermatology 2015)

نگاه کلی به زیر مجموعه بیماری پروانه ای اضمحلالی انواع DDEB و RDEB :

DEB, major subtypes	All subtypes	Old terms
DDEB	DDEB, generalized (DDEB-gen)	DDEB, Cockayne-Touraine and Pasini
	DDEB, acral (DDEB-ac)	
	DDEB, pretibial (DDEB-pt)	
	DDEB, pruriginosa (DDEB-pr)	
	DDEB, nails only (DDEB-na)	
	DDEB, bullous dermolysis of the newborn (DDEB-BDN)	Transient bullous dermolysis of the newborn
RDEB	RDEB, generalized severe (RDEB-gen sev)	RDEB, Hallopeau-Siemens
	RDEB, generalized intermediate (RDEB-gen intermed)	RDEB, non-Hallopeau-Siemens/RDEB, generalized other
	RDEB, inversa (RDEB-inv; RDEB-I)	
	RDEB, localized (RDEB-loc)	
	RDEB, pretibial (RDEB-pt)	
	RDEB, pruriginosa (RDEB-pr)	
	RDEB, centripetalis (RDEB-ce)	
	RDEB, bullous dermolysis of the newborn (RDEB-BDN)	Transient bullous dermolysis of the newborn

(جدول ۳) (al), (Department of Dermatology ۲۰۱۵)

نگاه کلی به هدف پرتونی های برخی از زیر مجموعه های بیماری پروانه ای اضمحلالی انواع DDEB و RDEB :

Major EB Type	Major EB Subtypes	Targeted Protein(s)
Dominant dystrophic EB (DDEB)	DDEB, generalized (DDEB-gen)	type VII collagen
	DDEB, acral (DDEB-ac)	type VII collagen
	DDEB, pretibial (DDEB-Pt)	type VII collagen
	DDEB, pruriginosa (DDEB-Pr)	type VII collagen
	DDEB, nails only (DDEB-na)	type VII collagen
	DDEB, bullous dermolysis of newborn (DDEB-BDN)	type VII collagen
Recessive dystrophic EB (RDEB)	RDEB, severe generalized (RDEB-sev gen)	type VII collagen
	RDEB, generalized other (RDEB-generalized mitis (RDEB-O))	type VII collagen
	RDEB, inversa (RDEB-I)	type VII collagen
	RDEB, pretibial (RDEB-Pt)	type VII collagen
	RDEB, pruriginosa (RDEB-Pr)	type VII collagen
	RDEB, centripetalis (RDEB-Ce)	type VII collagen
	RDEB, bullous dermolysis of newborn (RDEB-BDN)	type VII collagen

(جدول ۴) (al), (Department of Dermatology ۲۰۱۵)

R ۲۰۰۳ ، Pfendner EG ۱۹۹۳-۲۰۱۷ ، Soro L ۲۰۱۵
(Uitto J ۲۰۰۵)

انتقال بیماری پروانه ای

الانتقال از والدین به فرزندان:

الف) غالب: در نوع غالب غیرجنSSI، ژن بیماری ازیکی از والدین که بیماری را داشته است به ارث برده می شود، این نوع بالاحتمال پنجاه درصد در هر بارداری به ارث می رسد.

ب) مغلوب: در شکل مغلوب غیرجنSSI، ژن بیماری از هر دو والد به ارث برده می شود، هیچ یک از والدین علائم بیماری را نشان نداده و در واقع حامل ژن هستند، در این حالت احتمال ۲۵ درصد در هر بارداری می تواند منتقل شود.

۱. از طریق جهش:

این تغییرات در ژن هایی که مسئول کد کردن عوامل اتصال اپیدرم به غشای پایه هستند رخ می دهد (زنگنه، ۱۳۹۷).

بیماری های ناشی از بیماری پروانه ای در افراد مبتلا به EB

کاردیومیوپاتی متسع در بیماران مبتلا به EB: هیچ دلیل واضحی از کاردیومیوپاتی متسع در بیماران مبتلا به EB مشخص نشده است. چندین دلیل احتمالی وجود دارد که از جمله آنها می توان به سطح پایین مواد معدنی / مواد مغذی، بیماری های ویروسی، کم خونی مزمون و برخی داروها اشاره کرد با این وجود هیچ دلیل مشخصی برای همه موارد وجود ندارد. احتمال یک زمینه ژنتیکی نیز مطرح شده است، اما این مورد هنوز مشخص نشده است.

بیماری کلیوی به دلیل درگیری دستگاه ادراری: مشکلات مجاری ادراری تقریباً در ۱۲٪ از موارد دشیده EB اتصالی و تقریباً هشت درصد از موارد مغلوب EB دیستروفی رخ می دهد. تاول زدگی زخم ممکن است در هر کجای دستگاه ادراری ایجاد شود که سبب بروز مشکلات متعدد می شود از جمله: (۱) زخم شدن و انسداد مزمن جریان ادرار که در نهایت سبب تنگ تر شدن معاابر ادرار می شود (۲)، اتساع مزمن مجرای ادرار (هیدروتور) که باعث اتساع کلیه ها (هیدرولنفروز) و در نهایت نارسایی کلیه می شود، (۳) عفونت های مکرر مجاری ادراری که احتمال ابتلا به هیدروتور را تشدید می کنند.

چهار. سندروم کیندلر (kindler syndrome)

سندروم کیندلر نوع نادری از بیماری پروانه ای است که باعث می شود پوست به سادگی تاول بزند و تمام لایه های پوست را با حداقل آسیب درگیر می کند. افراد مبتلا به این سندروم پوست نازک و کاغذی شکل پیدا می کنند که از دست و پا شروع می شود و به تدریج بر بخش های دیگر بدن نیز تاثیر می گذارد. دیگر ناهنجاری های این سندروم تغییر رنگ بخشی از قسمت های پوست بدن به صورت پراکنده است و همچنین رگ های telangiectase (telangiectase) خونی خوش ای شکلی در زیر پوست ایجاد می شود که به دلیل شباهت آن ها به تار عنکبوت، به نام رگ های عنکبوتی نیز شناخته می شوند. در برخی از افراد مبتلا به این سندروم، پوست در کف دست و پا ضخیم و کلفت می شود (Hyperkeratosis) افراد مبتلا به این بیماری نسبت به اشعة فرابنفش حساس بوده و بر اثر تابش خورشید به سادگی دچار آفتاب سوختگی می شوند. همچنین اشعه فرابنفش به لایه های مخاطی دهان، چشم، مری، دستگاه ادراری و تناسلی، روده و معده نفوذ کرده و باعث آسیب پذیری آن ها می شود. این بیماری همچنین همراه با بیماری های مربوط به لته بروز پیدا کرده و در نتیجه باعث از دادن زود هنگام دندان ها می شود. از عوارض دیگر آن میتوان آسیب به لایه های مرتبط چشم اشاره کرد که طی آن پلک چشم و قسمت سفید چشم را پوشانده و لایه واضح و بیرونی چشم را ملتهب می کند. سندروم کیندلر در نتیجه جهش هایی در ژن FERMT1 ایجاد می شود این ژن رمزهایی برای ساخت پروتئینی به نام kindling را کد می کند. kindling در پوست نقش حیاتی در اختصاصی کردن سلول هایی به نام کراتینوسیت ها ایفا می کند که یکی از بخش های ساختاری بوده و سلول اصلی سازنده اپیدرم (روپوست) می باشد. kindling در بسیاری از عملکردهای سلولی مهم شامل رشد سلولی و تقسیم سلولی (تکثیر) ایفای نقش می کند. این پروتئین سلول ها را به شبکه پروتئینی زیرین و سایر مولکول ها (اتصالات سلول ماتریکس) متصل می کند و نیز در انتقال سلول (مهاجرت) نقش دارد (Das BB ۲۰۰۴، De Benedittis M ۲۰۰۴، Dharma B ۲۰۰۱، Fine JD ۲۰۱۶، Mallipeddi

هر دو نوع آنتروپیپون و اکتروپیپون ممکن است نیاز به عمل جراحی داشته باشند. ملتحمه یک غشاء نازک است که قسمت داخلی پلک ها و اسکلر را می پوشاند و در محافظت چشم از عفونت دخیل است.

EB ملتحمه می تواند تحت تأثیر موارد زیر باشد:

الف. تاول ملتحمه بادم ملتحمه: تورم ملتحمه به دلیل وجود مایعات ناشی از التهاب و تحریک آن.

ج. زخم ملتحمه: قرمزی ملتحمه به دلیل سوزش. د. سیمبل فارون: اتصال (به دلیل جای زخم) ملتحمه در قسمت داخلی پلک با قسمت فوقانی قسمت بیرونی و سفید چشم. این ممکن است نیاز به عمل جراحی برای از بین بردن بافت اسکار و پیوند غشای آمنیوتیک برای بهبودی طبیعی داشته باشد.

عوارض دیده شده در قرنیه مبتلایان EB به

قرنیه یک لایه خمیده روشن چشم است که در بالای عنیبه قرار دارد. این بخشی از سیستم بنیایی است که اجزه می دهد تا نور در قسمت پشت چشم متمرکز شود. موارد زیر می تواند در قرنیه مبتلایان به بیماری پروانه ای رخداده:

الف. جدا شدن قرنیه: خاراندن قرنیه منجر به درد شدید، تاری دید و پارگی می شود. این کار برای جلوگیری از عفونت به قطره چشم آنتی بیوتیک و استفاده از لک لنز یا لنز تماسی بانداز برای کاهش درد و بهبودی سریع نیاز دارد. گاهی اوقات قطره های گشاد کننده (سیکلوبیلریک) برای کاهش درد داده می شود.

ب. قوز قرنیه: تشکیل بافت اسکار روی قرنیه که می تواند بنیایی را مسدود کند و باعث تحریک شود. در موارد شدید قوز قرنیه می تواند از طریق جراحی برداشته شود.

سلامت استخوان در بیماران مبتلا به EB

بیماران مبتلا به EB در معرض خطر ضعیف تر شدن استخوان ها قرار دارند. این خطر متناسب با شدت بیماری است. دلایل آن به شرح زیر

مشکلات خونی دیگر در بیماران مبتلا به EB

کم خونی (آنمی) شایع ترین مشکل خون در بیماران مبتلا به EB است. خونریزی و انعقاد خون هر دو ممکن است در بیماران مبتلا به EB اتفاق بیفتد. به طور معمول، پروتئین های انقادی و پروتئین های ضد انقاد در برقراری تعادل در خون نقش دارند. هنگامی که این پروتئین ها در روده آسیب دیده و پوست بیماران مبتلا به EB از بین می رود، این تعادل می تواند تحت تأثیر قرار گیرد. علائم خونریزی یا انعقاد بستگی به این دارد که کدام یک از این پروتئین ها با مقادیر کمتری در جریان خون وجود دارند. آزمایش خون به شما کمک می کند تا اعلان اصلی آن مشخص و درمان شروع شود. درمان ممکن است شامل تصحیح عدم تعادل با استفاده از یک محصول خونی به نام Fresh Plasma یا سایر پروتئین های انقادی بدست آمده از اهدافتنده خون باشد.

سرطان پوست در بیماران مبتلا به EB

برخی از شاخه های EB در معرض خطر بیشتری برای ابتلا به نوعی سرطان پوست به نام کارسینوم سلول سنگفرشی (SCC) قرار دارند. برخلاف سرطان پوست در جمعیت عمومی، سرطان پوست در بیماران EB از ابتدای دهه دوم زندگی در بیماران جوان تأثیر گذاشته، در بیش از یک محل به طور همزمان (چند کانونی) رخداده و روند تهاجمی تری دارد.

مشکلات چشمی در بیماران مبتلا به EB

در اپیدرمولیز بولوزا EB، چشم ها اغلب می توانند در گیر شوند، بنابراین ارزیابی منظم توسط چشم پزشک ممکن است لازم باشد.

الف. چشم های قرمز و خیس

ب. درد چشم

ج. ترس از نور

پلک، چشم شما را از عوامل فیزیکی (خارجی) محافظت ممکن EB می کند و آن مرتقب نگه میدارد. بیماران است چهار تاول های پلکی و دو نوع بیماری پلکی اکتروپیپون و آنتروپیپون شوند.

اکتروپیپون: چرخش بیرونی پلک به عنوان مثال به دلیل زخم شدن پوست در EB.

آنتروپیپون: چرخش درونی پلک به دلیل زخم شدن در داخل پلک.

درمان بیماری پروانه ای

در حال حاضر درمان قطعی و مشخصی برای این بیماری وجود ندارد و هدف درمان های فعلی کاهش درد بیمار و پیشگیری از ایجاد سایش و یا اعمال فشار در روی پوست یا جلوگیری از بدتر شدن وضعیت زخمها و تاول ها است.

همانطور که گفتیم به دلیل وجود مشکل در اتصالات بین سطح پوست و غشا پایه با هر سایش کوچکی احتمال ایجاد تاول و یا زخم وجود دارد. بنابرین باید به هر نحوی که می شود از این اتفاق جلوگیری کرد. برخی از این روش ها عبارتند از: استفاده از پانسمان ها، پوشاندن سطح زخم بیمار با استفاده از گرافت های پوستی پرده آمنیوتیک (Amniotic membrane) به همراه داروهایی مثل استروئید موضعی یا آنتی بیوتیک است. این پانسمان ها به خاطر بافت نرمی که دارند منجر به کاهش ساییدگی ها می شوند. مسلماً سایش کمتر به عدم ایجاد تاول های پوستی در بیماران پروانه ای می شود. این بیماران به مراقبت ها و حمایت های وسیعی در پوست خود نیاز دارند (Mauritz, Habilian ۲۰۱۵، ۲۰۱۹).

با این حال تحقیقاتی برای درمان این بیماری در حال انجام است که احتمال دارد منجر به نتایج خوبی در راستای درمان این بیماران شود که به بررسی برخی از آن ها می پردازیم.

برای جبران کمبود پروتئین هایی از قبیل کلژن (collagen type VII & XVII) و کراتین (Keratin) و پروتئین هایی مانند لامینین (laminin-332-332) که در اتصال اپiderم و غشا پایه نقش اساسی دارند دو راه پیش روی ماست:

یک. تزریق یا پیوند این پروتئین ها: در این روش مواد مورد نیاز برای ایجاد اتصالات بین اپiderم و غشای پایه به بدن وارد می شوند تا با استفاده از این مواد مشکل بیماران حل شود (Has ۲۰۲۰) برای انجام این کار دو حالت وجود دارد:

(الف) استفاده از فیبروبلاست (Fibroblasts) خود بیمار: روشی که برای اولین بار مورد استفاده قرار گرفت، استفاده از فیبروبلاست خود بیمار بود. این روش به بهبود مقطعی بیمار کمک می کند

می باشد:

- الف. مصرف کم غذا های سرشار از کلسیم
- ب. کمبود ویتامین D به دلیل عدم قرار گرفتن در معرض نور آفتاب (باند)
- ج. عدم تحرک

بیماری های استخوانی مورد انتظار

در بیماران مبتلا به EB

- الف. پوکی استخوان
- ب. شکستگی: شکستگی یا به صورت خود به خودی یا بعد از ترومارخ می دهد.
- ج. درد های استخوانی: دردهای استخوانی که در بیماران مبتلا به EB بدون دلیل رادیولوژیکی و شکستگی رخ می دهد.

بیماری های مو و ناخن در بیماریان مبتلا به EB

برخی از زیر گروه های EB با ناهنجاری های مو و ناخن همراه هستند EB با ایجاد تاول در پوست سر منجر به التهاب و جای زخم در اطراف فولیکول های مو و نهایتاً منجر به ریزش دائمی مو در برخی مناطق می شود. شدت گرفتاری در افراد مختلف متفاوت است اما بستگی به نوع دارد. در بعضی موارد، ممکن است خفیف باشد. با این حال، درگیری ناخن ناشی از EB ممکن است ناتوان گننده باشد. تاول زدن در بستر ناخن با حداقل ضربه (بریدن ناخن ها) باعث می شود ناخن ها پنهان شوند، به شکل نادرست رشد کرده و بیرون بیایند. زخم های مزمم باز در اطراف ناخن ها ممکن است منجر به عفونت شود. درگیری زودرس ناخن ممکن است نشانه ای از شکل شدیدتر یا پیشرونده ابتلاء EB باشد (Carmen Liy-Wong).

راهکارهایی در خصوص پیشگیری از بروز بیماری پروانه ای

در خصوص پیشگیری از انتقال بیماری از طریق وراثت از والدین به فرزندان می توان از مشاوره های ژنتیکی پیش از ازدواج به منظور جلوگیری از ازدواج زوج هایی که احتمال دارد فرزند بیمار به دنیا بیاورند استفاده کرد. در این روش مشاوران با بررسی توالی های ژنوم زوجین احتمال وراثت این بیماری را حساب می کنند تا بتوانند از بروز این بیماری جلوگیری کنند (Haber ۱۹۸۵).

مشخص (بین ۶ تا ۱۲ ماه) مجدداً انجام شود که پیشرفتی نسبت به روش قبل به حساب نمی‌آید چرا که طول دوره‌ی بهبود طولانی تر شد، اما باز هم مشکلاتی را برای بیماران و خانواده‌های آنها ایجاد می‌کنند مانند هزینه‌های تحملی به خانواده‌ها و انجام عمل که کاری طاقت فرسا به حساب می‌آید. پس راه حلی که پیدا می‌شود، باید راهکاری دائمی باشد.

درمان توسط پیوند پوست ترنس ژنتیک بیماران پروانه ای

ژن درمانی برای درمان بسیاری از بیماری‌ها مانند لوسمی، سرطان، سیستیک فیبروزیس، بیماری‌های قلبی، دیابت، هموفیلی و ایدز استفاده می‌شود اما ژن درمانی برای تمامی انواع بیماری‌پروانه‌ای مناسب نیست؛ به عنوان مثال RDEB که همانطور که قبلاً گفته شد یکی از شدیدترین نوع بیماری‌پروانه‌ای است و پروتئین کلازن COL7A1 که پروتئین COL7A1 را کد می‌درستی ندارد و ژن COL7A1 که پروتئین COL7A1 را کد می‌کند، دچار جهش می‌شود؛ این پروتئین جزء اصلی فیبرهای متصل به اپiderم می‌باشد. ژن درمانی در بیماران مبتلا به RDEB خطرات بالقوه ای به همراه خود دارد. یک ژن به راحتی نمی‌تواند داخل سلول قرار گیرد و به همین دلیل به کمک یک حامل که به آن وکتور گفته می‌شود به درون سلول فرد منتقل می‌شود. معمول‌ترین وکتور ژن درمانی، ویروس‌ها هستند.

برخی از ژن‌هایی که حذف یا اصلاح شدن آن‌ها در تولید بیماری موثر هستند؛ به قرار زیر هستند:

الف. ژن COL7A1 که کلازن VII را کد می‌کند.
(Alatasova 2017)

ب. ژن‌های K5 و K14 که کراتین‌های I و II را کد می‌کند (Fuchs 1995).

ج. ژن FERMT1 که پروتئین کیندلین I (Kindlin type I) را کد می‌کند (Ussar 2008).

این سلول‌ها برای پیوند‌های پوستی ترنس ژنتیک (Transgenesis) پرورش داده می‌شوند.

این روش توسط گروهی از محققان آلمانی برای اولین بار مورد استفاده قرار گرفت بر روی کودک سوریه‌ای که حدود ۶۰ درصد از پوست بدن خود را از دست داده بود انجام گرفت. با عمل پیوند این بافت جدید سلول‌های جدیدی در سطح

برای این کار از سلول‌های فیبروبلاست خود بیمار که بر روی پرده آمنیوتیک کشت داده شده جهت ترمیم زخم انگشتان بیمارانی که انگشتان به هم چسبیده داشتند استفاده شد که البته مجدداً باید پیوند انجام شود (طی دوره‌های سه تا شش ماهه)؛ چرا که زخم‌های این بیماران دوباره عود می‌کند و مجدداً نیازمند به این بافت می‌شوند. پس این روش نه تنها از نظر اقتصادی به صرفه نیست بلکه کاری طاقت فرسا به شمار می‌آید.

ب) استفاده از فیبروبلاست یک فرد سالم: بعد از مدتی تحقیق در مورد تفاوت‌ها و شباهت‌های میان فیبروبلاست‌های بیماران و افراد سالم روشی به دست آمد به این شرح که فیبروبلاست افراد سالم (آلوزن (Allogene)) را به فیبروبلاست بیماران (اتولوگ (Autologue)) پیوند دهد که به این منظور سلول‌های فیبروبلاست اتلولوگ و آلوزنیک بر روی پرده آمنیوتیک تکثیر شدند و به بدن بیمار پیوند داده شدند. برای این منظور تعداد ۱۵ بیمار مبتلا در محدوده سنی ۲ تا ۳۰ سال از هر دو جنس مورد بررسی و آزمایشات اولیه قرار گرفتند. در روز پیوند، ابتدا بیماران به اتاق عمل منتقل و تحت بیهوشی عمومی قرار گرفتند. پس از باز کردن دست‌ها و انگشتان پیوند این سلول‌ها انجام گرفت.

در این مطالعه، والدین تمامی بیماران ازدواج فامیلی داشتند و ۱۰ بیمار مذکور (۶۶%) بودند، ۵ بیمار (۳٪) سابقه قبلي جراحی ترمیمی بر روی انگشتان دست داشتند و ۵ بیمار (۳٪) نیز سابقه در گیری سیستم گوارشی و جراحی بالونبر روی مری داشتند. پس از جراحی دست و پیوند سلول، بیماران به مدت ۱۲ ماه پیگیری شدند و نتایج بررسی بالینی نشان داد میزان دامنه حرکت، قدرت عضلانی و ترمیم زخم بیماران در گروه فیبروبلاست آلوزنیک نسبت به گروه فیبروبلاست اتلولوگ بهتر بود. این آزمایش نتایج بسیار امیدوار کننده‌ای را نشان داد (Wong 2008).

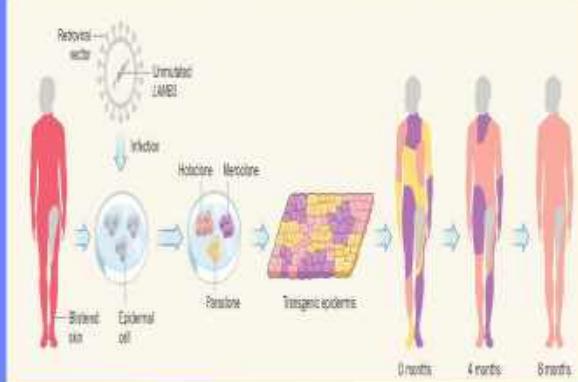
این راه حل عملی بوده اما با نگاهی دقیق تر به موضوع متوجه می‌شویم که چندان عالی نیست و باید دنبال درمان جامع تری باشیم؛ چرا که این جراحی و پیوند نیز همانند پیوندی که از بیمار صورت گرفت باید طی دوره‌های

پیوکن پلاس <> بررسی مروری بیماری ژنتیکی پروانه ای

مثال همانطور که در تصویر بالا دیده می شود با اصلاح ژنتیکی در ژن COL7A1 میزان کلازن VII به شدت افزایش یافته است که امری بسیار امیدوار کننده است چرا که یکی از عوامل ایجاد این بیماری کمبود این ماده است این رویه در مورد سایر ژن های دخیل در ایجاد این بیماری هم در حال انجام است و این امید را به ما می دهد که در آینده ای نه چندان دور ممکن است درمانی برای این بیماری بدست آید (Siprashvili ۲۰۱۶).

طی تحقیقات دیگری محققان با استفاده از روش ژن درمانی و سلول های بنیادی، جان یک پسر ۷ ساله مبتلا به بیماری پروانه ای را که در خطر مرگ قرار داشت نجات دادند. پسربیچه مورد مطالعه در این تحقیق مقدار زیادی از لایه بیرونی پوست خود را از داده بود و دکترها امید چندانی به زنده ماندنش نداشتند. دانشمندان برای نجات جان پسر ۷ ساله سوزنی حدود ۸۰ درصد بنیادی و ژن درمانی برای جایگزینی استفاده از نمونه برداری، سلول های اپیدرم را از سلول های بنیادی جدا کردند و سپس از یک رترو ویروس (Retrovirus) برای قرار دادن یک کپی سالم از ژن LAMB3 استفاده کردند که برای حملک به اتصال لایه های پوستی به سلول های بنیادی، لازم بود. آن ها سپس ژن های این بیماری را دستکاری و ژن سالم را جایگزن کردند. در مرحله بعدی این ژن های سالم را در آزمایشگاه رشد دادند و این پوست سالم را به بدن بیمار پیوند زدند؛ اندازه ای این پوست تغییر یافته ژنتیکی ۰.۹۴ متر مربع بود.

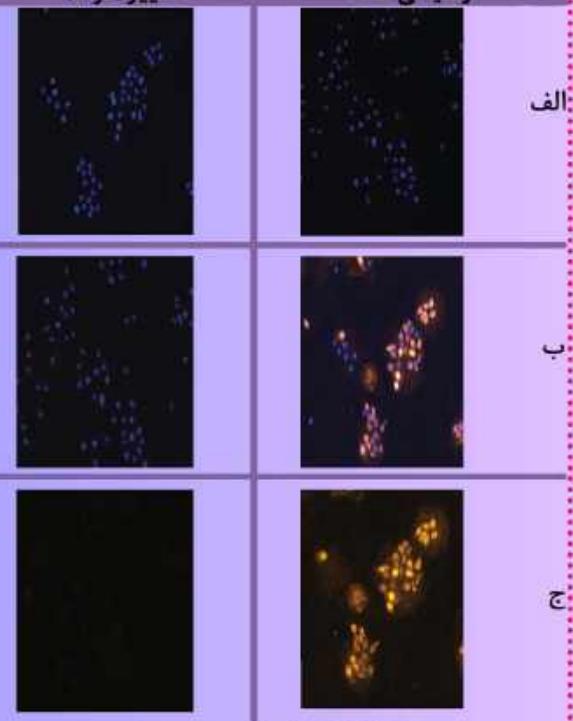
(Servick, 2017). پورآبان ۹۶.



شكل ۴) سلولهای بنیادی اپیدرمی معروف به هولوکلون ها (به رنگ صورتی نشان داده شده)

بدن بیمار ساخته شد (Kasperkiewicz ۲۰۱۶). این اتفاق بزرگترین موفقیت دانشمندان در پیوند پوست ترنس ژنتیک است. مطالعات روی این بیمار نشان داد که اپیدرم تاریخته (Transgenesis) بازسازی شده کاملاً کارآمد بوده و تقریباً از اپیدرم طبیعی غیر قابل تشخیص است، بیشتر keratinocyte های ترارسانی شده سلول های موقتی هستند که سلول های جدیدی را تکثیر می کنند و چند ماه پس از پیوند از بین رفته اند و اپیدرم بازسازی شده تعداد دیگری از سلول های بنیادی تاریخته پیوند زده شده که دارای عمر زیادی هستند و مستقل ساخته و تکثیر می شوند، پایدار شده اند.

سلول هایی که دچار اصلاح سلول های بدون تغییر (گواه) ژنتیکی شده



(Siprashvili ۲۰۱۶)

شكل سه-الف) رنگ آمیزی هسته ای: در این مرحله هسته های سلول ها رنگ آمیزی می شوند تا قابل تشخیص باشند.

شكل سه-ب) اصلاح ژن های سلول های مورد نظر: در این مرحله ژن کد کننده کلازن VII (COL7A1) در سلول های غیر گواه اصلاح شده اند ولی این ژن در سلول های گواه تغییر نکرده است.

شكل سه-ج) بررسی میزان کلازن VII تولید شده: در این مرحله میزان کلازن VII تولید شده از سلول های اصلاح شده و گواه بررسی شدند. به طور



است) مسئول بازسازی پوست بیمار مبتلا به اپیدرمولیز بولوزای جوان بودند، در حالی که سایر سلول ها به مرور زمان از بین می روند (Servick, ۲۰۱۷).

نتیجه گیری

در حال حاضر درمان قطعی و مشخص برای تمامی انواع بیماری پروانه ای وجود ندارد و هدف درمان های فعلی کاهش درد بیمار، پیشگیری از ایجاد سایش و اعمال فشار بر روی پوست یا بدتر شدن وضعیت زخم ها و تاول ها است؛ اما متخصصین می توانند سلول های خاص را شناسایی و مواد ژنتیکی را به داخل ژن آن وارد کنند. محققان ژن های عامل بیماری را حذف و با ژن های لازم جهت توقف بیماری جایگزین می کنند. سلول های بنیادی منشأ تولید سایر سلول های بدن هستند. در ژن درمانی، این سلول ها در شرایط آزمایشگاه به گونه ای کشت داده می شوند که بتوانند به مبارزه در برابر بیماری ها کمک کنند. در ژن درمانی برای درمان یا بهبود مبارزات بدن علیه بیماری، ژن معیوب حذف یا ژنی جدید به بدن اضافه می شود. در حال حاضر، درمان بیماری فرد ذکر شده که مبتلا به بیماری پروانه ای بود، اولین روش ترانس ژنیک موفقیت آمیز برای درمان بیماری ها محسوب می شود. امروزه محققان در تلاشند تا توسط روش های گوناگون به راهکار هایی برای درمان انواع مختلف بیماری پروانه ای دست بیابند.

منابع:



چکیده

اخيراً دیابت وابسته به انسولین سومین عامل بزرگ مرگ و میر در کشورهای صنعتی بعد از بیماریهای قلبی-عروقی و سرطان شده است. تزریق انسولین و یا پروتئین های شبه انسولین از قبیل IGF-1 مهم ترین روش درمانی این بیماری محسوب میشود. با توجه به روند افزایشی این بیماری، روش های متداول جوابگوی نیاز روز افزون به این نوع پروتئین ها نخواهد بود. بنابراین، توسعه تکنیک های جدید برای تولید این پروتئین ها در سطوح بالاتر و با کیفیت بیشتر، از اهمیت بالایی برخوردار است. روش های تولید پروتئین های نوترکیب امکان تولید بسیاری از مولکول های حیاتی مانند: داروهای انسولین و پروتئین های خون و هورمون های مانند: هورمون رشد و واکسن ها و... را فراهم می کند. در حال حاضر، این پروتئین ها بیشتر در سیستم های باکتریایی و مخمر تولید می شوند، ولی به دلیل مشکلاتی که این سیستم ها دارند و همینطور برای اینمنی بیشتر و تولید با ظرفیت بالا، استفاده از سیستم های گیاهی توصیه می شود. مزایای تولید پروتئین های نوترکیب در گیاهان از قبیل فرآوری و انجام تغییرات پس از ترجمه مناسب، فقدان اندوتكسین های موجود در باکتری، می باشد. در بیوتکنولوژی کلاسیک، انسولین یکی از اولین کاندیدها برای ایجاد جهش اختصاصی و هدفمند بوده است: مانند انسولین لیسپرو و گلارزین.

کلید واژه ها:

پروتئین نوترکیب، انسولین، دیابت، لیسپرو، گلارزین.

Abstract

Recently, insulin-dependent diabetes has become the third leading cause of death in industrialized countries after cardiovascular disease and cancer. Injection of insulin or insulin-like proteins such as IGF-1 is the most important treatment. Due to the increasing trend of this disease, conventional methods will not meet the increasing need for these types of proteins. Therefore, the development of new techniques for the production of these proteins at higher and higher levels is of great importance. The methods of producing recombinant proteins make it possible to produce many vital molecules such as drugs, insulin and blood proteins and hormones such as growth hormone and vaccines. Currently, these proteins are mostly produced in bacterial and yeast systems, but due to the problems they have with these systems as well as for greater immunity and high capacity production, the use of plant systems is recommended. The benefits of producing recombinant proteins in plants, such as processing and post-translational modification, are the lack of endotoxins present in the bacterium.

بیوکن پلاس <> استفاده از پروتئین های نوترکیب در ساخت انسولین

نوع ۲ هستند و ۱۰٪ دیگر به ترتیب: مبتلا به دیابت نوع ۱ و دیابت بارداری می باشند. گفته می شود که چاقی دلیل عمدۀ دیابت نوع ۲ در افرادی است که به لحاظ ژنتیکی مستعد ابتلاء به این بیماری هستند. از دیگر دلایل آن می توان به عدم حرکت، فشار خون بالا، داشتن HDL خون پایین یا تری گلیسرید بالا اشاره کرد. اگر سطح گلوکز خون به اندازه کافی پایین نماید ممکن است مصرف داروهایی مانند متغورمین یا انسولین لازم باشد. عوارض ناشی از قند خون بالا می تواند شامل بیماری قلبی، سکته های ریتينوپاتی دیابتی که بر بینایی اثر می گذارد، نارسایی کلیوی که در آن فرد ممکن است نیاز به دیالیز داشته باشد، و گرددش ضعیف خون در دست و پا که ممکن است منجر به قطع عضو شود. علت ابتلاء دیابت نوع ۲ آمیزه ای از سبک زندگی و عوامل ژنتیکی است(۴). بیشتر افراد مبتلا به دیابت دارای بسیاری از ژن هایی هستند که هر کدام از آن های توانند در افزایش احتمال ابتلاء به دیابت نوع ۲ نقش مشارکت اندکی داشته باشند(۵). گفته می شود بی خوابی به دیابت نوع ۲ مربوط است(۶). طبق تحقیقات دلیل این مسئله تأثیری است که دیابت بر سوخت و ساز بدن دارد. وضعیت تغذیه مادر در طول مدت رشد جنین نیز می تواند به همراه یکی از مکانیسم های پیشنهادی متیلاسیون DNA تغییر یافته نقش ایفا کند(۷). تا سال ۲۰۱۱، بیش از ۳۶ ژن کشف شده است که در ابتلاء فرد به دیابت نوع ۲ مشارکت دارند(۸). بسیاری از ژن های مرتبط با دیابت در گیر عملکرد سلول بتأ هستند. برخی از موارد نادر دیابت حاصل اختلال در یک ژن منفرد هستند که (معروف به اشکال تک ژنی یا سایر انواع دیابت خاص هستند)(۳). این موارد عبارتند از: دیابت بلوغ جوانان (MODY)، سندروم دونوهو و سندروم رابسون مندنهال و سایر موارد است(۵). مقاومت در مقابل انسولین، که ناتوانی سلولها در واکنش مناسب به سطح طبیعی انسولین است، در ابتدا در عضلات، کبد و بافت های چربی رخ می دهد(۹). در کبد، انسولین به طور طبیعی مانع رها شدن گلوکز می شود. البته در شرایط

مقدمه دیابت شایع ترین بیماری غدد درون ریز می باشد. این بیماری یک اختلال چند عاملی است که با افزایش مزمن قند خون (هیپر گلیسمی) مشخص می شود. دیابت دو دسته ای اصلی دارد: دیابت نوع ۱ که در گذشته دیابت وابسته به انسولین نامیده می شد و هر سنی را در بر می گیرد که در کودکان و جوانان شایع تر است. بدن افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ قادر به تولید انسولین کافی نمی باشد. این نوع در برگیرنده ۱۰-۵٪ از انواع دیابت ها می باشد. در این نوع از دیابت تخریب سلولی سلول های بتا در پانکراس اتفاق می افتد. طبق کتاب "طب داخلی هاریسون" در دیابت نوع ۱ برخلاف دیابت نوع ۲، وراثت نقش موثری ندارد بلکه عمدتاً به صورت اسپورادیک رخ می دهد و بیش از ۷۵٪ بیماران دیابت نوع یک فاقد خویشاوندان درجه یک مبتلا به این بیماری هستند؛ در دیابت نوع ۱، پانکراس هیچ انسولینی ترشح نمی کند. انسولین هورمونی است که بدن را قادر می سازد تا گلوکز موجود در غذا را به انرژی تبدیل کند. چنانچه قند موجود در خون نتواند وارد سلول ها شود. در رگ ها انباسته می شود و در نتیجه باعث افزایش قند خون می شود. عارضه حاد کتو اسیدوزی ندارد(۱) از عوارض دیگر ممکن است کمای غیر آستونمی هایپروسماولار، ناراحتی های قلبی، تابینایی، فشار خون بالا، اختلالات عصبی و نارسایی های کلیوی رخ دهد. هیچ راهی برای پیشگیری از دیابت نوع ۱ وجود ندارد. دیابت نوع ۲ که آن را دیابت شیرین غیر وابسته به انسولین (NIDDM) یا دیابت بزرگسالان می نامند، نوعی اختلال در سوخت و ساز بدن است که با بالا بودن گلوکز خون در شرایط مقاومت در مقابل انسولین و کمبود نسبی انسولین شناسایی می شود(۲). این مسئله در تقابل با دیابت نوع ۱ است که در آن به دلیل تخریب سلول های جزیره ای در لوزالمعده با کمبود مطلق انسولین مواجه هستیم(۳). نشانه های کلاسیک این بیماری عبارتند از: احساس تشنجی مفرط، تکرر ادرار و احساس گرسنگی مفرط است که ۹۰٪ افراد مبتلا به دیابت دارای دیابت

بیوکن پلاس <> استفاده از پروتئین های نوترکیب در ساخت انسولین

در سال می باشد. پیش بینی می شود که این نیازها در آینده به دلیل رشد جمعیت و تغییر ساختار اجتماعی افزایش قابل ملاحظه ای خواهد داشت (۱۰). فاکتورهای رشد شبه انسولین (IGF) اثرات رشد شبه انسولین را روی سلولها دارند. به همین دلیل به این نام خوانده می شوند. این فاکتورها علاوه بر تحریک پروتئین سازی، افزایش متابولیسم چربی ها و افزایش ورود گلوکز به سلولها، در تکثیر و تمایز سلولها و نیز ترمیمه و بازسازی برخی از بافت ها داخلی دارند و برای درمان دیابت نیز می تواند مورد استفاده قرار گیرند (۱۱). در اواخر سال ۲۰۰۵ فاکتورهای رشد شبه انسولین انسانی نوترکیب، به عنوان یک عامل برای درمان حساسیت سندروم هورمون رشد (GHIS) توسط سازمان غذا و دارو ایالت متحده تایید شد. به دلیل هزینه‌ی بالای تولید این فاکتور در سیستم های بیان باکتری و مخمر به دلیل نیاز به تجهیزات زیاد و هزینه اولیه‌ی بالا و نیاز روزانه بالای ۱-IGF (۱۲) برای درمان، استفاده از گیاهان ترا ریخته به عنوان سیستم های مناسب برای تولید پروتئین نوترکیب در مقیاس وسیع و سطوح تجاری، می تواند هزینه تولید آن را تا حدود زیادی کاهش دهد (۱۲). گیاهان به عنوان بیوراکتور برای تولید پروتئین های نوترکیب، دارای مزیت هایی از جمله هزینه پایین، تولید در حجم زیاد، سرعت رشد در مقیاس وسیع و سطوح تجاری، در مقایسه با سایر سیستم های تولیدی از جمله میکروارگانیسم ها و کشت سلول های حیوانی گزینه مناسبی می باشند. تخمین زده می شود که هزینه‌ی تولید پروتئین های نوترکیب در گیاهان ۲ تا ۱۰ درصد هزینه‌ی سلول های میکروبی و ۱ درصد کشت سلول های پستانداران می باشد (۱۳). در حال حاضر تحويل خوارکی پیتید ها و پروتئین های یک جایگزین مناسب تزریق زیر جلدی می باشد. همچنین این روش یکی از ساده ترین و گسترده ترین راه های استفاده ای دارو می باشد. (۱۴) گیاهان اصلاح شده، تحويل پروتئین های خوارکی (واکسن) را از طریق میوه و دانه امکان پذیر می کنند. پروتئین های نوترکیب تولید شده در این روش، نیازی به زنجیره ای سرد برای نگهداری و انتقال ندارند (۱۵).

مقاومت انسولینی، کبد به طور نامناسبی گلوکز را در خون منتشر می کند. سایر مکانیسم های مهم و بالقوه که می توانند باعث ابتلای فرد به دیابت نوع ۲ و مقاومت انسولینی شوند عبارتند از: افزایش تجزیه لیپید ها در سلول های چربی، مقاومت در برابر اینسولین و فقدان آن، سطح بالای گلوکاگون در خون، احتباس بالای آب و نمک توسط کلیه ها و تنظیم نامناسب سوت و ساز بدن توسط سیستم عصبی مرکزی (۵). البته همه افرادی که دارای مقاومت انسولینی هستند مبتلا به دیابت نمی شوند، چرا که در ابتلایه این بیماری همچنین لازم است که سلول های بتا در نوزالعده نتوانند انسولین تولید کنند (۳). دیابت بارداری، حالت عدم تحمل گلوکز است و با وجود ناسازگاری با بدن در زنان باردار بدون سابقه دیابت ظاهر می شود. این مسئله ای رایج در دیابت است که (تقرباً در ۵٪ بارداری ها) منجر به بروز مشکلات کاملاً جدی برای مادر و جنین می شود. این بیماری عموماً بین هفته های ۲۴ و ۲۸ بارداری ظاهر می شود و همزمان با آن هورمون لاکتوژن جفتی توسط جفت ترشح شده که باعث ایجاد کاهش حساسیت به انسولین در مادر می شود. در طی سه ماهه سوم بارداری، تغییرات هورمونی مذکور، زن باردار را در خطر ابتلایه ای هایی که در جفت تولید می شوند در جهت پیشگیری از افت قند خون مادر فعالیت می کنند که این دسته از هورمون ها از طریق ممانعت از عملکرد انسولین، عمل می کنند؛ لذا در طی بارداری، این هورمون ها زمینه اختلال عدم تحمل گلوکز (افزایش قند خون) را فراهم می کنند. سلول های موجود در نوزالعده مادران، اغلب توانایی تولید انسولین بیشتر (در حدود ۳ برابر حد طبیعی) را برای غلبه بر اثر هورمون های بارداری افزایش دهنده قند خون دارند. با توجه به تخمین سازمان بهداشت جهانی، حداقل ۱۲۰ میلیون نفر افراد مبتلا به دیابت در جهان، از بیماری خود اطلاع ندارند. در کشورهای صنعتی بیش از ۸ میلیون بیمار تحت درمان با انسولین وجود دارد. مصرف انسولین در سراسر جهان حدود ۵ تا ۶ میلیون تن

شده تا دور نمای اقتصادی بسیار جالبی برای آنها نسبت به داروهای متداول ترسیم شود. با توجه به کدهای ژنتیکی، بیشتر پروتئین هایی که جهت استفاده بالینی تایید شده اند هدف، ایجاد تغییرات مستقیم در توالی یا جایه جایی اسید آمینه به منظور بهبود فعالیت فارماکوستیک و فارماکودینامیک و هم چنین توسعه قابلیت آنتاگونیستی آنها بوده است. این پروتئین های مشتق شده که دارای جهش در یک جایگاه ویژه میباشند را موتئین نامیده می شود و جزیبات فارماکولوژیکی جالبی را نشان می دهد و آینده‌ی روشن را در پیش رو گذاشته است. انسولین lispro یک آنالوگ سریع عمل انسولین است که طراحی شده است با وارونگی دو اسید آمینه پیشین: پرولین(28B) و لیزین(29B) در انتهای C-ترمینال زنجیره B از انسولین انسانی تغییر طریف در دنباله اسیدهای آمینه اتصال گیرنده را تغییر نمی دهد، در حالی که بطور قابل توجهی کاهش تمایل طبیعی انسولین به خود واپسخواهی دارایهای موتیگومری مرتباً بالاتر کاهش می یابد(شکل ۱). انسولین گلارزین دارای دو باقی مانده اضافی آرژنین (دو بار مثبت) و یک اصلاح اسید آمینه از Asn به Gly، در مقایسه با انسولین است. این تغییرات منجر به یک تغییر نقطه ایزوالکتریک از ۵/۴ pH (انسولین انسانی) به ۶/۷ (انسولین گلارزین)، آنها پروتئین را می سازند در pH فیزیولوژیکی بافت زیر جلدی حلالیت کمتری دارند و در شرایط اسیدی حلال تر است. انسولین گلارزین یک محلول روشن در ۴/۰ pH است، اما در ۷/۰ pH فیزیولوژیکی بعد از تزریق زیر جلدی رسوب تشکیل میدهد. انسولین گلارزین، آنالوگ طولانی مدت انسولین (Lantus: Aventis Pharma) جهت استفاده در بیماران دارای دیابت نوع یک و نوع دو توسط آرائنس اروپایی برای ارزیابی محصولات دارویی در زوئن سال ۲۰۰۰ و توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده در آوریل ۲۰۰۰ تایید شد(۲۰). این ساختار مشابه انسولین انسانی است، علاوه بر این دو باقیمانده آرژنین (RR) در زنجیره B در ناحیه C- پایانه و جایگزینی اسید آمینه A21 از آسپاراژین به جای گلیسین در زنجیره A(۲۱). (شکل ۲)

مواد و روش ها

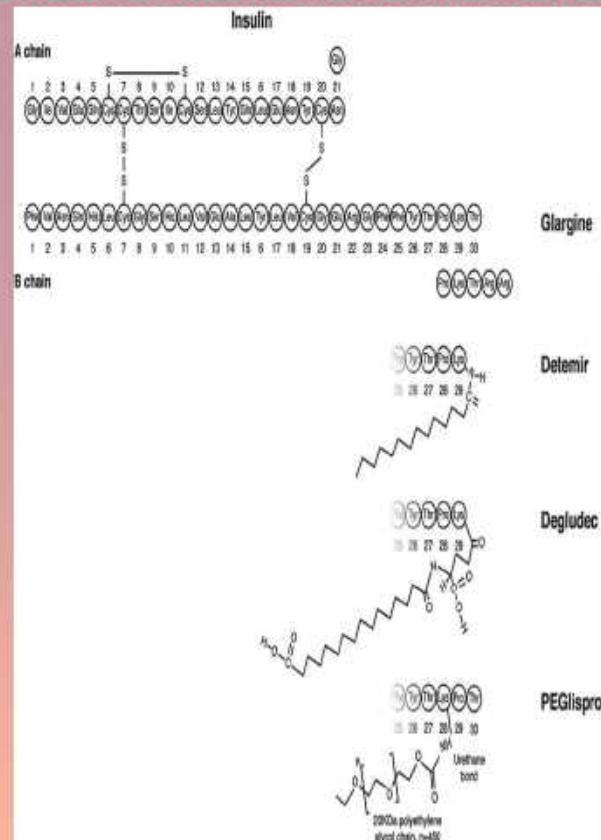
این مقاله‌ی مروری در مورد استفاده از پروتئین های نوترکیب در ساخت انسولین است. از ۸ مقاله از سال های ۲۰۱۴ تا ۲۰۱۹ در ایران و جهان استفاده شده است. سایت های مورد استفاده برای نوشتمن این مقاله عبارتند از: google scholar, diabetes.org, pubmed معیار انتخاب مقالات، انواع مقالات مروری و پژوهشی ۵ سال اخیر و گونه‌ی مورد نظر انسان بوده است. کلمات کلیدی مورد استفاده برای جستجو: پروتئین نوترکیب، انسولین، دیابت، لیسپرو، گلارزین.

سابقه‌ی تحقیقات در خارج

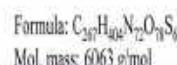
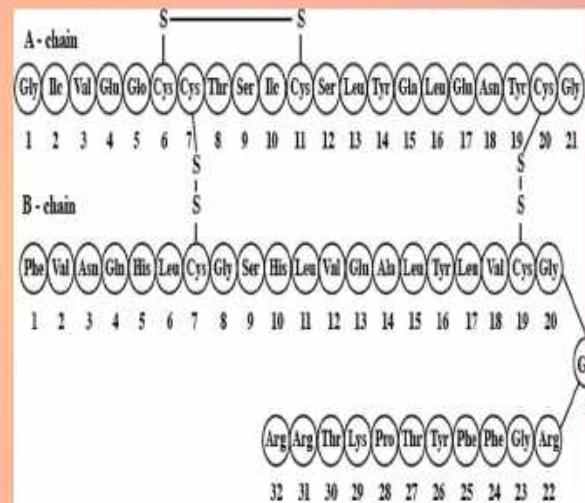
قبل از ظهور فناوری DNA نوترکیب، توسعه در اصلاحات در فرمول هایی که باعث افزایش ارتباط خود انسولین شده است؛ متمرکز شده است، مانند مکمل با روى یا توسعه رسوبات از پیش آماده شده با استفاده از پروتامین. در واقع، انسولین NPH به رغم نیاز مکرر به دوز دو بار در روز و نسبتاً زیاد مورد استفاده قرار می گیرد (۱۷ و ۱۶). روش های مختلفی برای اصلاح انسولین بومی انجام شده است مولکول یا فرمول آن برای توسعه پایه ایمن و کارآمد محصولات انسولین انجام شده است. اینها شامل فرمول مجدد (به عنوان مثال جانشینی کالت با روی هستند، غلظت بالاتر روی) هستند، بارش، اتصال پروتئین (یعنی البومین)، غلظت فرمولاسیون، تشکیل ساختارهای مرتباً بالاتر پس از تزریق (به عنوان مثال زنجیره ها و رسوبات چند هگزامر) PEGylation و اتصال به Fc غیر گلیکوزیله انسان (۱۸). محصولات نوترکیب که با دستکاری های ژنتیکی و تغییرات DNA در موجودات مختلف همراه است موجب تحول عظیمی در نوع و تنوع فرآورده های دارویی مورد مصرف شده است به طوریکه امروزه شاهد مصرف فراورده های نوترکیب دارویی با وزن ملکولی بالا به جای ملکول های شیمیایی کوچک دیروز هستیم. داروهای پروتئینی دارای عملکرد بسیار اختصاصی هستند. لذا بر روی سایر فرایندهای بیولوژیک غیر مرتبط اثر سویی نخواهند گذاشت و از این نظر کمتر دارای عوارض جانبی هستند. دو مزیت که برای پروتئین های درمانگر وجود دارد سبب

سابقهٔ تحقیقات در ایران

تولید پروتئین های نوترکیب در گیاهان: به دلیل مواجه شدن با افزایش تقاضا برای پروتئین های دارویی، استفاده از گیاهان تاریخت در تولید پروتئین های دارویی بسیار مورد توجه قرار گرفته است(۲۲). گیاهان بیوراکتورهایی هستند که به عنوان یک سیستم ایمن و مقرر و به صرفه برای تولید پروتئین های نوترکیب به طور گسترده‌ای به کار می‌روند(۲۳). تولید پروتئین های دارویی در گیاهان پیشرفت های قابل توجهی را در صنعت آزمایشگاهی و دارویی داشته است. انواع پروتئین های با ارزش از جمله پروتئین های سرم انسان، تنظیم کننده های رشد، آنتی بادی، واکسن، آنزیم های صنعتی و در گیاهان به طور موثری بیان شده است(۲۴). تقریباً ۷ درصد از جمعیت جهان به دیابت وابسته به انسولین مبتلا هستند و میزان بروز این نوع دیابت در ۲۵ سال آینده نیز دو برابر خواهد شد. یکی از پروتئین های انسانی که برای درمان بیماری هایی از جمله کوتاهی قد، دیابت، اختلالات عصبی و کلیوی استفاده می‌شود، فاکتور رشد شبه انسولین ۱ یا IGF-1 می‌باشد. در حال حاضر این پروتئین در سیستم های کشت باکتری و مخمیر تولید می‌شوند، ولی با توجه به معایب این سیستم ها از قبیل نیاز به تجهیزات زیاد برای فرمتاسیون و ظرفیت تولید محدود (۲۵)، و نیز مزایای تولید پروتئین های نوترکیب در گیاهان از قبیل فرآوری و انجام تغییرات پس از ترجمه مناسب، فقدان اندوتوكسین های موجود در باکتری و هزینه پایین تولید در سطح تجاری، استفاده از گیاهان به عنوان سیستم های کارآمد برای تولید پروتئین های نوترکیب در حال گسترش می‌باشد(۲۶). گیاهان برای تولید مقیاس بالای انواعی از پروتئین های نوترکیب به منظور استفاده در صنعت، کشاورزی، دارویی و زیست پژوهی استفاده می‌شوند. به همین دلیل از گیاهان به عنوان راکتورهای زیستی (Bioreactor) برای درمان بیماری هایی استفاده می شود که پیش از این توسط داروهای حاصله از حیوانات یا میکروارگانیسم ها درمان می شدند، زیرا کشت این سلول ها گران تمام می شود و در مقیاس محدودی قابل اجرا است. به همین دلیل گیاهان تاریخت جایگزین مناسبی



شکل ۱: انسولین لیسبرو: در زنجیرهٔ B در جایگاه ۲۸ اسید آمینهٔ پروولین و در جایگاه ۲۹ اسید آمینهٔ لیزین وجود دارد.



شکل ۲: انسولین گلارزین: در جایگاه زنجیرهٔ A آن گلایسین در جایگاه ۲۱ به جای آسپارزین قرار گرفته و در زنجیرهٔ B هم دو اسید آمینهٔ آرژین به انتهای C اضافه شده است.

بیوکن پلاس <> استفاده از پروتئین های نوترکیب در ساخت انسولین

مخمر هایی مانند ساکارومیسزرویسیه^۴ و لاین های سلولی یوکاریوتی از جمله میزبان های متداول هستند. همچنین ویروس ها (از جمله باکلو و ویروس، رترو ویروس و آدنو ویروس) پلاسمید ها، کروموزوم های مصنوعی و باکتریوفاژ ها (از جمله لامبда) از منابع DNA و مکانیسم های انتقال دهنده متداول اند. بیان مناسب در یک سیستم بیانی، به ژن های در گیر در آن بستگی دارد. به عنوان مثال ساکارومیسز سرویسیه برای پروتئین هایی که نیازمند تغییرات پس از ترجمه هستند، اولویت دارد. لاین های سلولی پستانداران و حشرات در زمانی استفاده می شود که RNA ی پیامبر نیازمند پیرایش (splicing) باشد. تولید آسان و مقادیر بالای پروتئین نیز از مزایای بیان پروتئین در باکتری ها است. اما از آنجایی که باکتری ها، پروکاریوت هستند، به همه آنزیم های لازم جهت ایجاد تغییرات پس از ترجمه و فولدینگ مولکولی مجهز نیستند؛ بنابراین، پروتئین های چند دومینی یوکاریوتی که در باکتری ها بیان می شوند عموماً قادر عملکرد خواهند بود. همچنین بسیاری از پروتئین هان را محلول بوده و ایجاد اینکلوزن بادی می کنند. باز کردن این پروتئین ها از هم و برگرداندن ساختار طبیعی آن ها بدون این که دناتوره شوند مشکل است. به منظور فایق آمدن بر این مشکل و امکان تولید پروتئین با ساختاری نزدیک تر به موجودات یوکاریوتی ساخته شدند. سلول های گیاهی (مانند تباکو)، سلول های حشرات یا پستانداران (مانند گاو) با ژن ها ترسنفتک شده اند و به منظور تولید پروتئین با فولدینگ مناسب در سوسپانسیون یا حتی بافت یا موجود کامل کشت داده شده اند. هر چند که سیستم های بیانی پستانداران در شرایط درون بدنی (in vivo) بازدهی پایینی دارند و با دیگر محدودیت ها نیز همراه اند. گروه دیگری از سیستم های بیانی نیز ایجاد شده اند که حاصل تلفیق سیستم های بیانی پروکاریوتی و یوکاریوتی هستند. با کمک این سیستم ها، امکان تولید مقادیر بالای پروتئین فراهم می شود و در عین حال سیستم دارای قدرت انجام تغییرات اپی ژنتیک پیشرفته است. این نوع سیستم در واقع با استفاده از یوکاریوت های تک سلولی مانند سلول های غیر

برای سیستم های رایج بیان کننده پروتئین های نوترکیب مانند کشت سلولهای جانوری و پروکاریوتی می باشند (۲۳). انواع پروتئین های نوترکیب تولید شده در گیاهان شامل: آنتی بادی، آنتی ژن ها به عنوان واکسن خوراکی، پروتئین های دارویی، پروتئین های شب انسولین در انسان مانند IGF-1 در برخج و کلروپلاست تنبکو انجام شده است.

بحث

تولید پروتئین به یک فرایند زیست فناوری گفته می شود که در آن یک پروتئین خاص تولید می گردد. این کار عموماً توسط دستکاری در بیان ژنی یک جاندار به منظور تولید بالای ژن نوترکیب انجام می گردد. این فرایند شامل رونویسی از DNA پیامبر به رشته های پلی پیتید است که نهایتاً به پروتئین عملکردی فولد می شود. تحقیقات بیولوژی مولکولی از تعداد زیادی پروتئین و آنزیم (که بسیاری از آن ها در سیستم های بیانی دخیل هستند) استفاده می کند. از جمله این آنزیم ها می توان به DNA پلیمراز اشاره کرد. با کمک این پروتئین ها و آنزیم ها، پروتئین هایی ساخته می شوند که به عنوان یک عامل هدف بیولوژی یا داروی بالقوه کاربرد دارند. همچنین سیستم های بیانی در فرمانتاسیون صنعتی بخصوص در تولید زیست دارو از قبیل انسولین و همچنین تولید پروتئین شامل دارند. سیستم های متداول تولید پروتئین شامل سلول های مشتق شده از باکتری، مخمر و باکلوبیروس، حشرات و پستانداران است. اخیراً قارچ های رشته ای از جمله Myceliophthora thermophile در این دسته بندی قرار می گیرند. قدیمی ترین و متداول ترین نوع سیستم های بیانی، سیستم های بر پایه سلول است. این سیستم در واقع ترکیبی از یک وکتور بیانی DNA ی کلون شده و میزبانی برای وکتور است. این عامل سبب می شود که ژن خارجی بتواند در یک سلول میزبان فعل شود و پروتئین مورد نظر را تولید کند. راه های بسیار زیادی به منظور وارد کردن DNA خارجی به سلول میزبان وجود دارد. همچنین سلولهای میزبان که به منظور بیان استفاده می شود نیز بسیار مختلف اند. هر کدام از این سیستم های بیانی، مزایا و معایب خاص خود را دارند. باکتریها (از جمله E.coli و باسیلوس سوبتیلیس)،

بیوکن پلاس <> استفاده از پروتئین های نوترکیب در ساخت انسولین

در زنجیره B هم دو اسید آmine ای آرزنین به انتهای C اضافه شده است. پیامد این تغییرات از منظر شیمی فیزیک تغییر نقطه ایزووالکتریک به میزان $\text{PH}=7/4$ میباشد. این خود منجر به رسوب و کاهش اتحال آن در جریان خون میباشد.

منابع:



بیماری زای لیشمانیا ایجاد شده است.

مرحله i دیگری که از این پروتئین ها میتوان فراورده های اصلاح شده بدست آورد عبارت است از بهینه کردن آنها بر مبنای گلایکوزیله کردن، فسفریلاسیون و تجزیه ای بروتولیک میباشد. به طور مثال باکتری ها نمیتوانند واکنش های گلایکوزیله شدن انجام دهند. واژه i مهندسی پروتئین بر ایجاد تغییر کنترل شده و اختصاصی در ناحیه i ویژه ای از توالی Zn مورد نظر که رو نوشته به منظور تولید یک پلی پپتید کد میکند و در نتیجه i آن تولید یک پروتئین جهش یافته که در نتیجه i تغییرات در توالی آمینو اسیدی را از خود نشان می دهد، اشاره دارد. در اصل حذف و دخول یک یا تعداد بیشتر از کد های سه تایی و آمینواسید ها امکان پذیر است. اما عدمتا تغییر توالی پروتئین محدود به تغییر اسید آmine ها در جایگاه های خاص و حساب شده می باشد.

نتیجه گیری

امروزه مهم ترین اهداف مهندسی پروتئین شامل: بهبود پروفایل فارماکو دینامیک جهت دست یابی به داروهایی که سریعتر یا کندتر عمل کنند، تغییر نیمه عمر دارویی، تغییر در اختصاصیت در اتصال به رسبتورها، کاهش ایمنوژنیتی پروتئین و افزایش نیمه عمر فیزیکی و شیمیابی پروتئین میباشد.

انسولین طبیعی هنگامی که تزریق میشود، به علت بالا بودن غلظت، ساختارهای دائمی تا هگزامر تشکیل می دهند که این ساختارها موجب تاخیر در عملکرد و حل شدن در بدن میگردد. با استفاده از ساختارهای مشخص انسولین، اسید آmine های پرولین و لیزین در موقعیت های 28 و 29 به ترتیب به عنوان فاکتورهایی که در شکل گمی این ساختارها نقش مهمی دارند در زنجیره B شناسایی شدند و به اهدافی جهت ایجاد جهش اختصاصی تبدیل گشتند. انسولین لیسبرو فرمی از انسولین با عملکردی سریع که برای درمان دیابت نوع 1 استفاده میشود. در زنجیره B در جایگاه 28 اسید آmine های پرولین و در جایگاه 29 اسید آmine های لیزین وجود دارد. انسولین گلارزین در جایگاه زنجیره A آن گلایسین در جایگاه 21 به جای آسپارژین قرار گرفته و

COVID-19

CORONAVIRUS



biocan.ir

biologystudents_union

@biocan_magazine