پزشکی امروز

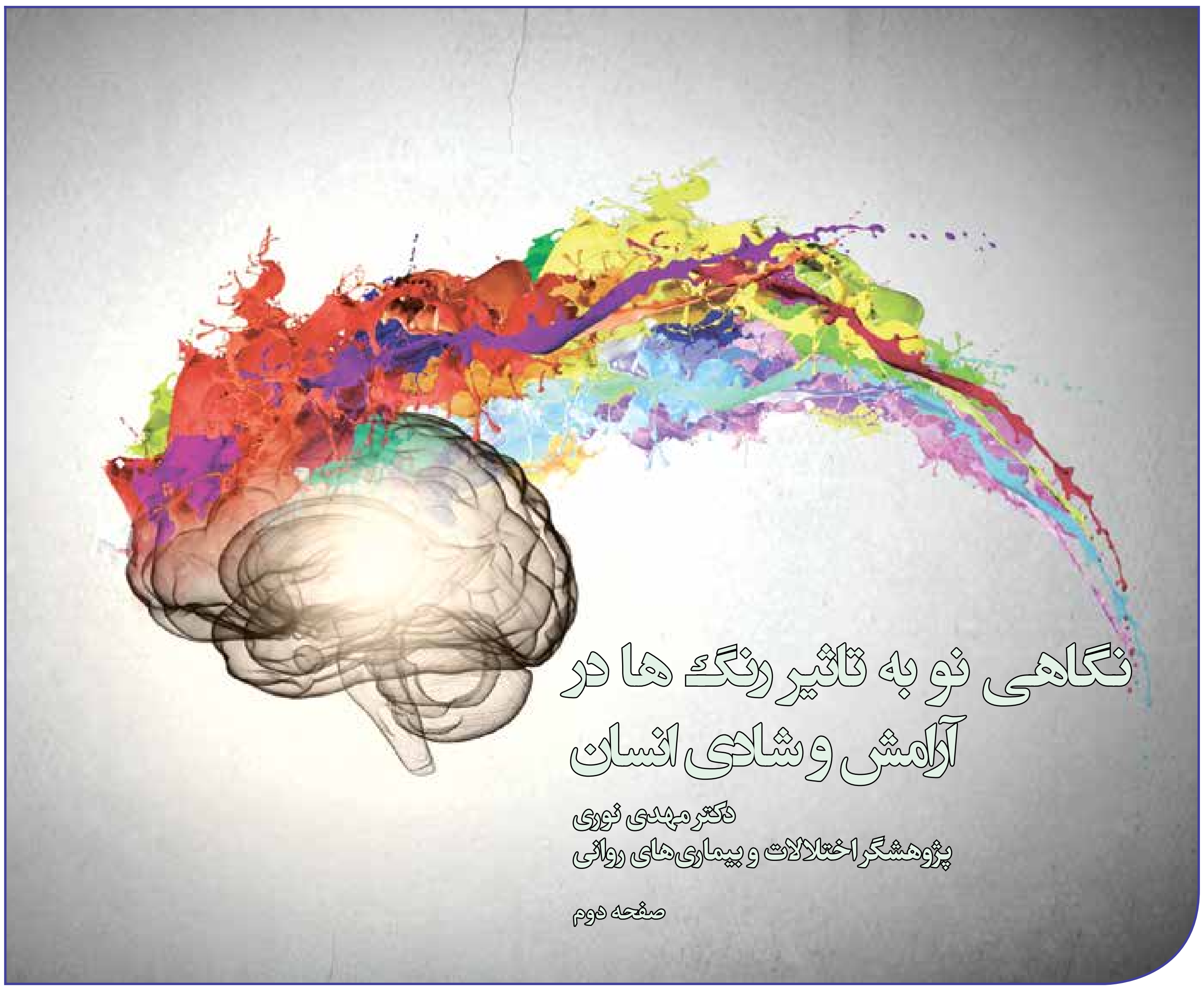
ماهنامه شمارهٔ: ۱۳۵۲ ، سال سی‌ویکم ،آبان وآذر ۱۴۰۱ ، قیمت ۱۰,۰۰۰ تومان

تاسیس: ۱۳۷۰
با یاد بنیانگذار نشریه، دکتر فرخ سیف بهزاد

اپی ژنتیک: آیا در دوره جدیدی از تحقیقات سرطان هستیم؟

▪ دکتر برزو سالک
مدیرمسئول نشریه پزشکی امروز

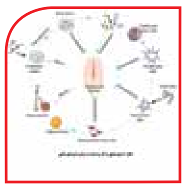
صفحه ششم



نگاهی نو به تاثیر رنگ ها در آرامش و شادی انسان

دکتر مهدی نوری
پژوهشگر اختلالات و بیماری های روانی

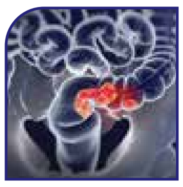
صفحه دوم



سلول‌های بنیادی عصبی، انتخابی مناسب برای درمان آسیب‌های نخاعی

شاهین‌روحی، مائده‌کشکولی، سارا‌میرصادقی، سحرکیانی
پژوهشگاه رویان

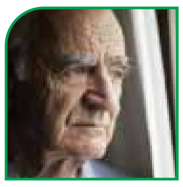
صفحه چهارم



سرطان روده بزرگ: آیا تغییرات رژیم غذایی می‌تواند به سرعت گسترش تومورها کمک نماید؟

دکتر ایرج خسرونیا
رییس هیات مدیرهٔ جامعهٔ پزشکان متخصص داخلی

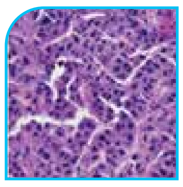
صفحه هشتم



واکسن زوال عقل: عملکرد و زمان در دسترس قرار گیری آن‌ها

گروه علمی پزشکی امروز

صفحه هفتم



تبدیل گیرنده‌های متعدد در طول درمان سرطان پستان متلستاتیک

Journal of Medical Case Reports

صفحه دهم

اثربخشی و ایمنی Bepirovirsen در عفونت مزمن هپاتیت B

NewEngland Journal

صفحه آخر

نگاهی نو به تاثیر رنگ ها در آرامش و شادی انسان

دکترمهدی نوری
متخصص ژنتیک، استاد تغذیه ، پژوهشگر اختلالات و بیماری‌های روانی

انسان همواره میل دارد راحت‌تر و خشنودتر و شادتر زندگی نماید. در واقع او می‌خواهد برای زندگی خود معنی و مفهومی بیابد که به شادی و نشاط طبیعی و آرامش او کمک نماید. برای رسیدن به این مقصود راهکارهایی وجود دارد که هر کس با درک و شناخت آن‌ها می‌تواند برای داشتن زندگی با کیفیت بهتر از آن‌ها استفاده نماید.

افرادی در جامعه هستند که می‌توانند با اجرای شیوه‌های به ظاهر ساده مانند لبخندزدن،خویشکاری،دوست‌داشتن، مراقبه و مراقبه، تکنیک‌های ایجاد آرامش و انجام کارهای خوب برای دیگران به تعادل ذهنی، جسمی و احساسی و درنتیجه به آرامش پایدار برسند.

اما در جامعه نوین، استرس‌ها و فشارهای روانی توانایی‌های بالقوه بسیاری از افراد را کاهش داده و ترس و نگرانی و اضطراب و افسردگی و بی‌خوابی و بدخوابی را شایع نموده است. استرس‌ها و فشارهای روانی، با ایجاد سیکل معیوب، بر جسم و روان افراد اثر می‌گذارد و سلامت تن و روان آن‌ها را تهدید می‌کند. بسیاری از بیماری‌های قلبی-عروقی مانند افزایش فشارخون و سکته قلبی، بیماری‌های‌گوارشی ،بیماری‌های‌تنفسی مانند آسم برونشیک و بسیاری از بیماری‌های روان‌تنی می‌توانند ناشی‌از فشار روزافـزون زندگی ماشینی باشد.

درطب مکمل یا پزشکی جایگزین، روش‌ها و تکنیک‌های متعدد برای کاهش استرس و تنیدگی پیشنهاد شده است که پیش ازاین به شرح بیشترآنها پرداخته‌ام. یکی از پیشنهادات طب مکمل برای رسیدن به شادی و آرامش، بهره بردن صحیح از رنگ‌هاست.

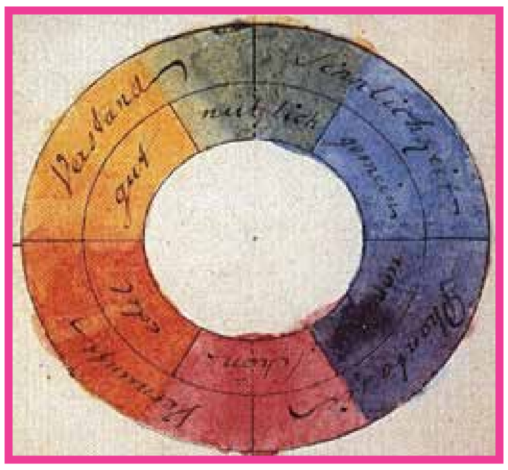
اغلب پس از بارش باران و تابش نور خورشید به قطرات آب، رنگین‌کمان شکل می‌گیرد. رنگین کمان طیف پیوسته‌ای از رنگ‌ها را در بر دارد. در رنگین کمان رنگ‌های قرمز، نارنجی، زرد، سبز، آبی، نیلی و بنفش را مشاهده کرد. بررسی‌های تاریخی نشان می‌دهد که از هزاران سال پیش درمانگران از این رنگ‌ها برای ایجاد آرامش اشخاص و درمان بیماری‌ها استفاده می‌کردند. امروز نیز با مطالعات علمی **Color Therapy** ، یا رنگ درمانی نقش دیگری یافته است.

دانشمندان سده‌های گذشته معتقد بودند که رنگ‌ها بر مغز و ذهن و ادراکات و احساسات انسان اثر می‌گذارند و خُلق و خوی آدمی را تغییر می‌دهند. با تاثیر طیف رنگ‌های خورشید بر مغز انسان هورمون‌هایی ترشح می‌شود و بر کیفیت ذهن و روان انسان اثر می‌گذارد. رنگ‌ها می‌توانند سبب خوشحالی و شادی و یا غم و اندوه فرد گردند . رنگ‌ها می‌توانند آرامش و عشق ایجاد کنند. در گذشته بسیار دور نیز از این خاصیت رنگ‌ها استفاده شده و در بسیاری از نقاط جهان به کمک نور و رنگ به بهبود حال بیماران کمک نموده‌اند.

مصریان باستان برای رنگ‌ها خاصیت درمانی قائل بودند و در موارد متعدد از رنگ‌ها برای درمان بیماران استفاده می‌کردند. آن‌ها با این اعتقاد، اتاقک‌های معابد را که اغلب دارای هفت اتاقک بودند، با رنگ‌های درمان کننده مانند رنگ بنفش یا آبی(رنگ های رنگین کمان) مزین می‌کردند و معتقد بودند اگر بیماران در چنین فضایی نیایش کنند ، بهبود می‌یابند. به توصیه درمانگرانِ آن دوران، اتاقک‌های معابد را، که جایگاه مناسبی برای نیایش و پرستش خدا بود، با یکی از رنگ‌های رنگین کمان تزیین می‌کردند و باور داشتند اگر شخص بیمار، با توجه به بیماری‌اش، به یکی از این اتاقک‌ها راهنمایی شود پس از نیایش بهبود می‌یابد.

در یونان و چین باستان نیز، با شیوه‌ای تقریبا مشابه، برای بهبود بیماران از رنگ‌ها استفاده می‌کردند. شاید درمانگران آن زمان از چگونگی تاثیر رنگ‌ها آگاهی نداشتند و مانند امروز نمی‌توانستند تاثیر فیزیولوژیکی و روان‌شناختی رنگ‌ها را توجیه کنند، اما به درستی می‌دانستند که برای نمونه رنگ قرمز به عنوان رنگی گرم کننده و نیرو بخش می‌تواند به شخص مورد نظر قدرت و توانایی و عشق به زندگی را منتقل نماید.

یوهان ولفگانگ فون گوته (Johann Wolfgang von Goethe) شاعر، نمایشنامه‌نویس، دانشمند، ادیب، نویسنده، پژوهشگر،منتقد و فیلسوف شهیر آلمانی(28 August 1749 – 22 March 1832) در سال ۱۸۱۰میلادی کتابی با عنوان تئوری رنگ‌ها Theory of Colours منتشر کرد. (تصویر بالا)



او در کتاب خود رنگ‌های اصلی را مشخص نمود و آن‌ها را شامل رنگ‌های قرمز، زرد و آبی دانست. خواننده محترم توجه دارد که پیش از این در مقاله‌هایی، مانند جنبه‌های روان شناختی فاوست، به برخی از کارهای گوته اشاره کرده‌ام.

از ترکیب رنگ‌های اصلی با یکدیگر رنگ‌های بنفش و نارنجی و سبز ایجاد می‌گردد، که به آن‌ها رنگ‌های فرعی نیز گفته می‌شود. از ترکیب یک رنگ اصلی با یکی از رنگ‌های فرعی رنگهای زرد- نارنجی، قرمز-نارنجی، قرمز-بنفش، آبی-بنفش، آبی-سبز و زرد-سبز، مشاهده می‌شود.

گوته در کتاب خود به تاثیررنگ‌ها بر روان انسان نیز اشاره نموده، که در مقاله دیگری به این کار گوته خواهم پرداخت.

۶۸سال پس از انتشار کتاب تئوری رنگ‌ها، یعنی در سال ۱۸۷۸ میلادی، **ادوین بابیت** (Edwin Dwight Babbitt) کتابی منتشر کرد و در آن به اثر درمانی رنگ‌ها (Chromotherapy) در

پرداخت. او در این کتاب به قوانین نور و رنگ توجه نمود و استفاده از رنگ درمانی را روشی موثر و سالم برای درمان بسیاری از بیماری‌ها توصیف نمود.

در سال ۱۹۲۰میلادی، Dinshah P. Ghadiali (۱۹۶۶-۱۸۷۳) به مطالعه سیستمی پرداخت که با استفاده از آن (Dinshah Color Therapy) می‌توانستند با رنگ‌ها بیماری‌ها را درمان کنند.

نیلز ریبرگ فینسن (Niels Ryberg Finsen) زیست‌شناس دانمارکی و برنده جایزه نوبل فیزیولوژی و پزشکی در سال ۱۹۰۳ روشی را ابداع کرد که با استفاده از آن نوعی بیماری را درمان نمایند. او موفق شد با استفاده از نور و رنگ بیماری پوستی لوپوس (lupus-vulgaris) را درمان کند و با این ابداع خود جایزه نوبل دریافت نماید.

همانطور که اشاره شد امیدوارم در دو مقاله دیگر به تمام سوابق رنگ درمانی بپردازم. در این جا برای احتراز از اطاله کلام به اختصار به اثر برخی از رنگ‌ها اشاره می‌شود.

▪ رنگ قرمز:

رنگ قرمز، گرم کننده و انرژی‌زا است و می‌تواند حرارت بدن را بالا برده و گردش خون را بهبود بخشد. این رنگ برای افرادی که از کاهش نیرو و انرژی شکایت دارند مفید خواهد بود.

با اثر نیروبخشی رنگ قرمز، استفاده از آن را برای متعادل ساختن گردش خون توصیه کرده‌اند. این رنگ با تحریک اعصاب و جریان خون به افراد سرمایی و کم بنیه کمک می‌کند و از افسردگی فردِ افسرده می‌کاهد. اما رنگ قرمز برای اشخاص عصبی و مضطرب و آن‌هایی که فشار خون بالایی دارند مناسب نیست.

▪ رنگ نارنجی:

نارنجی دومین رنگ از رنگ‌های رنگین کمان است. این رنگ نیز مانند رنگ قرمز نشانه انرژی است و می‌تواند در بهبود برخی از بیماری‌های دستگاه گوارش، ضعف دستگاه ایمنی و نیز افسردگی مفید باشد. رنگ نارنجی برای افراد عصبی و تحریک پذیر توصیه نمی‌شود و در موارد دیگر نیز استفاده دراز مدت آن جایز نیست.

▪ رنگ زرد:

رنگ زرد سومین رنگ از طیف رنگین کمان است. این رنگ، سیستم اعصاب را تحریک نموده و می‌تواند به بهبود ادراک و تفکر انسان کمک نماید. رنگ زرد در بالابردن خوش بینی و اعتماد به نفس شخص موثر است. این رنگ برای درمان بیماری‌های پوستی مفید است و اگزما را بهبود می‌بخشد. رنگ زرد فعالیت‌های ذهنی انسان را افزایش داده و امید به زندگی را بالا می‌برد. علاوه بر این‌ها رنگ زرد به تعادل اعصاب افراد کمک می‌کند، ناراحتی‌های قلبی را کاهش می‌دهد، در استحکام استخوان‌ها موثر است و از بی‌حالی و سستی انسان می‌کاهد. با توجه به اثر تحریکی این رنگ باید استفاده از آن به درستی انجام شود.

▪ رنگ سبز:

رنگ سبز آرام‌بخش است و می‌تواند نشانه مهربانی و تعادل ذهن و روان و رفتار انسان باشد. این رنگ با متعادل ساختن احساسات می‌تواند مهربانی و مودت و دوستی و امیدواری و آرامش را در انسان تقویت نماید و کارآیی را افزایش دهد. از رنگ سبز نیز در درمان بسیاری از بیماری‌ها استفاده شده است.

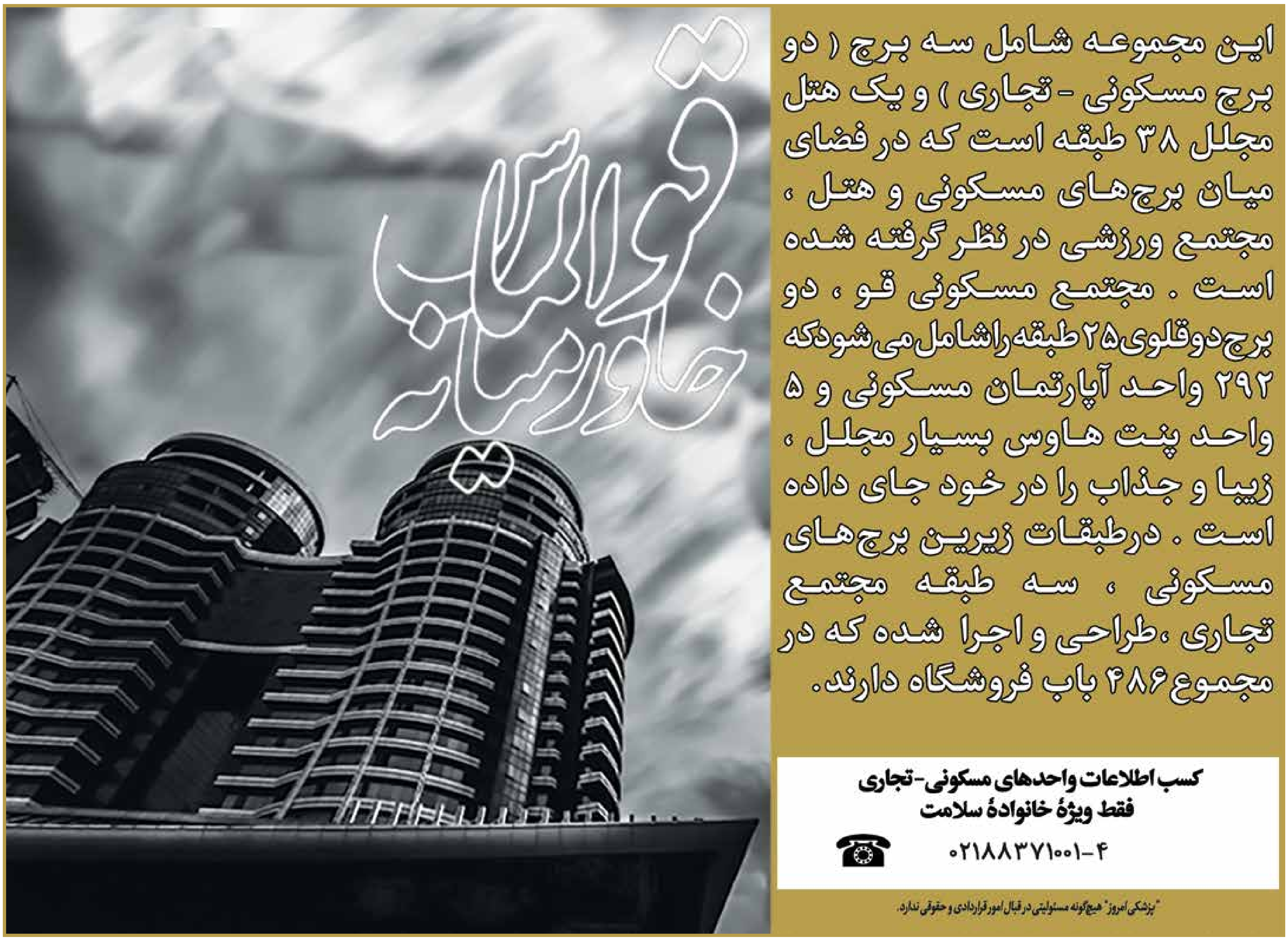
▪ رنگ آبی:

رنگ آبی آرامش بخش است و دستگاه ایمنی بدن را فعال‌تر می‌سازد. این رنگ واقعا آرامش دهنده است. رنگ آبی با اثر هماهنگ کننده خود، به اندام‌های بدن استراحت می‌دهد و سبب آرامش می‌گردد. از این رنگ برای کاهش تنش‌ها، تپش قلب و بهبود آسم و بی‌خوابی استفاده شده است. البته باید توجه داشت که استفاده از رنگ آبی نیز،مانند رنگ‌های دیگر، نباید افراطی باشد.

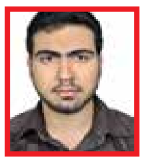
▪ رنگ بنفش:

رنگ بنفش را نماد صبر و فروتنی ومعنویت شناخته‌اند. این رنگ الهام بخش بسیاری ازهنرمندان نیز بوده است و از آن برای شفابخشی برخی بیماری‌ها استفاده می‌کنند.بنفش رنگ عزت نفس و متانت و معنویت است. بنفش با اثر آرام کننده قلب و توان تصفیه خون حال عمومی فرد را نیز بهبود می‌بخشد. از این رنگ برای بهبود دردهای رماتیسمی، صرع و تشنج نیز استفاده کرده‌اند.

در چند مقاله دیگر ضمن پرداختن به تمام رنگ‌ها و فرضیه‌های جدید در باره آثار آن‌ها به نکات مهم دیگری درباره رنگ‌ها اشاره خواهد شد.



سلول‌های بنیادی عصبی، انتخابی مناسب برای درمان آسیب‌های نخاعی



شاهین روحی ، مائده کشکولی
دانشگاه علم و فرهنگ، دانشکده علوم پایه و فن‌آوری‌های نوین زیستی، گروه زیست شناسی جانوری-سلولی تکوینی

سارا میرصادقی، سحر کیانی
پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و فن‌آوری سلول‌های بنیادی جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول‌های بنیادی و زیست شناسی تکوینی

ضایعه نخاعی(Spinal cord injury) ، حاصل آسیب شدید به بافت نخاع است که در نهایت سبب اختلال در ارتباط سلول‌های عصبی نخاع و مغزمی‌شود. بنابراین، انتقال پیام‌های عصبی (Action potential) از نخاع به مغز، به معنی درک حواس درد و دما، و همچنین انجام اعمال حرکتی صادره از مغزبه نخاع، در اندام‌های تحت آسیب، دچار نقص جدی می‌شود. براساس سطح نخاعی آسیب دیده و شدت تخریب بافت نخاع افراد ممکن است دچار بی تحرکی کامل از ناحیهٔ گردن یا فقط فلجی در پاها شوند که در هر صورت بیمار را از انجام فعالیت‌های شخصی خود باز می‌دارد. باید توجه داشت که در محل آسیب به غیراز سلول‌های منتقل کننده پیام عصبی، الیگودندروسیت‌های (Oligodendrocyte) تولید کنندهٔ غشای میلین (Myelin sheath) که تسریع کنندهٔ انتقال پیام عصبی هستند، نیزاز بین می‌روند. در عین حال، آستروسیت‌ها (Astrocytes) و فیبروبلاست‌ها (Fibroblasts) با تجمع و تولید ترشحات مخرب در محل آسیب نه تنها موجب مسدود شدن راه‌های بازسازی، بلکه سبب مزمن شدن زخم گلیایی در نخاع نیزمی‌شوند. در واقع، تخریب جبران ناپذیر سلول‌های بافت نخاع هزینه‌های هنگفتی را به افراد، خانواده ایشان و همچنین جوامع تحمیل می‌کند. تاکنون پزشکان و دانشمندان با استفاده از داروها، جراحی و فیزیوتراپی سعی در کنترل شرایط جسمی و روحیهٔ فرد آسیب دیده داشته‌اند، در حالی‌که، در هیچ یک از روش‌های اشاره شده سلول‌های از دست رفته جایگزین نخواهند شد. در سال‌های اخیر سلول درمانی، با هدف جایگزینی تقریبی سلول‌های از دست رفته و کنترل آسیب‌های جانبی بافت نخاع، که از باز تولید سلول‌های خودی جلوگیری می‌کنند، مورد توجه دانشمندان علوم اعصاب و پزشکان قرار گرفته است. در همین راستا، سلول‌های بنیادی عصبی (Neural stem cells) ، به عنوان گزینه مناسب برای جایگزینی سلول‌های عصبی از دست رفته در بافت نخاع معرفی شده‌اند. سلول‌های بنیادی عصبی قادر به انجام تقسیم‌های بی وقفه، تولید سه رده سلول اصلی بافت عصبی یعنی نورون، آستروسیت، الیگودندروسیت و همچنین، تشکیل کلونی‌های سلول عصبی هستند. سلول‌های عصبی چند توان (Multipotent) با قابلیت بازتولید سلول‌های از دست رفتهٔ بافت نخاع را می‌توان از منابع متفاوتی نظیر جنین، تمایز سلول‌های بنیادی پرتوان و سلول‌های بنیادی عصبی بالغ به دست آورد. انتخاب روش کارآمد تولید سلول‌های بنیادی عصبی برای بهبود شرایط افراد مبتلا به ضایعه نخاعی براساس سهولت روش و میزان ریسک پس زدن پیوند توسط بدن بیمار تعیین می‌شود. برهمین اساس، زیرگروه پژوهشی ضایعه نخاعی پژوهشگاه رویان، استخراج و پیوند سلول‌های بنیادی عصبی بالغ را به عنوان مناسب‌ترین روش برای رسیدن به این هدف انتخاب نمود. لازم به اشاره است که این گروه با پیوند همزمان داروی لیتیوم و هیدروژل‌های مهندسی شده به همراه سلول‌های بنیادی عصبی به دنبال نتیجه گیری هرچه بهتر از این سلول‌ها در محل آسیب نخاعی می‌باشد.

▪ پاتوفیزیولوژی آسیب نخاع

مکانیسم‌های گوناگونی در ایجاد آسیب نخاعی یا صدمه تروماتیک نخاع به تنهایی یا به صورت مشترک می‌توانند دخالت داشته باشند. شایع‌ترین مکانیسم‌ها شامل له‌شدگی نخاع و فشردگی نخاع یا همان کمپرسیون نخاع، است. انواع دیگر که کم‌تر بروز می‌دهند، پاره شدن نخاع یا لسراسیون و سندرم مرکزی نخاع است.

▪ مراحل آسیب نخاعی

آسیب نخاع در چندین مرحله رخ می‌دهد و به تدریج آسیب به سایر بخش‌ها گسترش می‌یابد:

● *مرحلهٔ اولیه از مرحلهٔ حاد (Primary phase):*

آسیب به نخاع منجر به مرگ فوری سلول‌های مجاور محل آسیب می‌شود. این سلول‌ها شامل نورون‌ها، آستروسیت‌ها، اولیگودندروسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال هستند. مرگ سلول‌های اندوتلیال سبب خونریزی و اختلال تغذیه‌ای در محل صدمه و اطراف آن خواهد شد. خونریزی ابتدا محدود به مادهٔ خاکستری مرکزی که بسیار پرعروق است، می‌شود اما چند دقیقه تا چند ساعت بعد خونریزی به مادهٔ سفید پیرامونی نیز گسترش می‌یابد و پس از آن چرخه هیپوکسی و ایسکمی که به وجود می‌آید، سبب محروم شدن بافت سفید و خاکستری از اکسیژن و مواد غذایی می‌شود که عملکرد سلول عصبی را مختل نموده و به دنبال آن اِدم در محل ضایعه به وجود می‌آید. باتوجه به ابعاد ثابت کانال استخوانی ستون فقرات، فشار داخل نخاع از فشار خون وریدی بیشتر می‌شود و در نهایت منجر به سکته وریدی و به‌هم خوردن جریان خون و تناسب الکترولیتی خارج سلولی می‌شود. این تأثیرات فوری آسیب و وقایع در شوک نخاعی به طور معمول ۷۲ ساعت به طول می‌انجامد، اما در موارد نادر تا هفته‌ها ممکن است به طول انجامد.

● *مرحلهٔ ثانویه از مرحلهٔ حاد (Secondary phase - Secondary injury) :*

مرحلهٔ دوم با آزاد شدن نورترانسمیترهای محرک که اصلی‌ترین آن گلوتامات است و سمیت ناشی از آن در اثر تحریک رسپتورهای گلوتامات در نورون‌ها و ورود کلسیم فراوان که هموستاز الکترولیتی را برهم می‌زند و پس از آن پروتئازها فعال می‌شوند و سبب می‌شود، میتوکندری‌ها عملکرد خود را از دست دهند. به‌دنبال آن استرس اکسیداتیو افزایش می‌یابد.

● *مرحلهٔ تحت مزمن (Subchronic phase) :*

این مرحله با آپوپتوز تاخیری اولیگودندروسیت‌های مادهٔ سفید آغاز می‌شود که با گذشت زمان در امتداد طولی از کانون صدمه، ادامه می‌یابد. در جوندگان در حدود هفت روز پس از ضربه این فعالیت‌ها به اوج خود می‌رسد ولی در انسان این مرحله می‌تواند ماه‌ها ادامه یابد. این فرآیند منجر به دمیلیناسیون آکسون‌های سالم باقی مانده از مرحلهٔ حاد آسیب می‌شود و عملکرد آکسونی مختل می‌گردد. عواملی که در نخاع آسیب دیده آپوپتوز را به راه می‌اندازند شامل اختلالات عروقی، ایسکمی، عدم تعادل یونی، ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن فعال و التهاب است. در فاز تحت مزمن آپوپتوز که در فاز قبل آغاز شده بود از مرکز آسیب به اطراف آن گسترش می‌یابد و تا ماه‌ها ادامه دارد. اِسکار گلیالی در این مرحله گسترش می‌رشد آکسونی نیست و به تدریج اسکار گلیال شکل می‌گیرد و محل آسیب را از بقیه نخاع جدا می‌کند.

● *مرحلهٔ مزمن آسیب نخاعی:*

در این مرحله، اسکار به طور کامل شکل می‌گیرد و از آستروسیت‌های واکنشی و فعال‌شده فیبروبلاست‌های مننژ، سلول‌های شوان، میکروگلی‌ها، ماکروفاژهایی که به اسکار گلیال هجوم آورده‌اند و بقایای سلولی سد مولکولی ایجاد می‌شود که سبب مهار رشد آکسونی می‌شود.

▪ انواع سلول‌های بنیادی عصبی در درمان آسیب‌های نخاعی:

به طور کلی سلول‌های بنیادی عصبی مورد استفاده در سلول درمانی آسیب‌های نخاعی با توجه به منبع جنینی یا بافتی به صورت زیر تقسیم بندی می‌شوند:

● *سلول‌های بنیادی عصبی با منشاء جنینی:*

در این حالت، سلول‌های توده داخلی بلاستوسیست جنین (Inner Cell Mass) پیش از لانه گزینی، استخراج شده و در محیط آزمایشگاه با فراهم نمودن شرایط مناسب به سلول‌های بنیادی عصبی تبدیل می‌شوند. در سلول درمانی ضایعات نخاعی هدف محققان تولید سلول‌های پیش ساز نورون‌های حرکتی از این سلول‌ها است.

● *سلول‌های بنیادی بالغین:*

سلول‌های بنیادی عصبی که در هنگام تکوین حضور دارند، پس از تولد و در مغز بزرگسالان به نواحی زیر بطنی (Sub Ventricular Zone) محدود می‌شوند. برخی از این سلول‌ها به سمت پیاز بویایی مهاجرت کرده و در آنجا جایگزین نورون‌های بینابینی می‌شوند. نورون زایی همچنین در مغز بزرگسالان در ناحیهٔ هیپوکامپ و به ویژه در ناحیهٔ زیرگرانولار (Sub Granular Zone) شکنج دندانه‌دار ادامه دارد.

همچنین، گروه دیگری از سلول‌ها به نام سلول‌های بنیادی پرتوان القایی نیز وجود دارند که می‌توان سلول‌های بنیادی عصبی را از تمایز دادن این سلول‌ها در شرایط آزمایشگاهی تولید نمود. استفاده از هریک از منابع سلولی مطرح شده در بالا مزیت‌ها و معایبی دارد. تولید سلول‌های بنیادی عصبی از سلول‌های بنیادی جنینی علی رغم استخراج راحت و غیرتهاجمی این سلول‌ها و پتانسیل بالای تمایزی آن‌ها معایبی نیز دارد که از آن جمله می‌توان به امکان رد پیوند به دلیل آلوگرفت بودن و یا تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی در طی کشت برون تنی پاساژهای مختلف اشاره نمود. در نقطهٔ مقابل سلول‌های اپیتلیوم (غلاف) بویایی و یا SVZ، منشاء آلوگرفت نداشته ولی استخراج آن‌ها به سادگی سلول‌های بنیادی جنینی نیست. بنابراین در سلول درمانی ضایعات نخاعی می‌توان بنابر مزیت‌ها یا معایبی که هر ردهٔ سلولی دارد از یکی از این منابع برای سلول درمانی استفاده نمود (شکل۱).

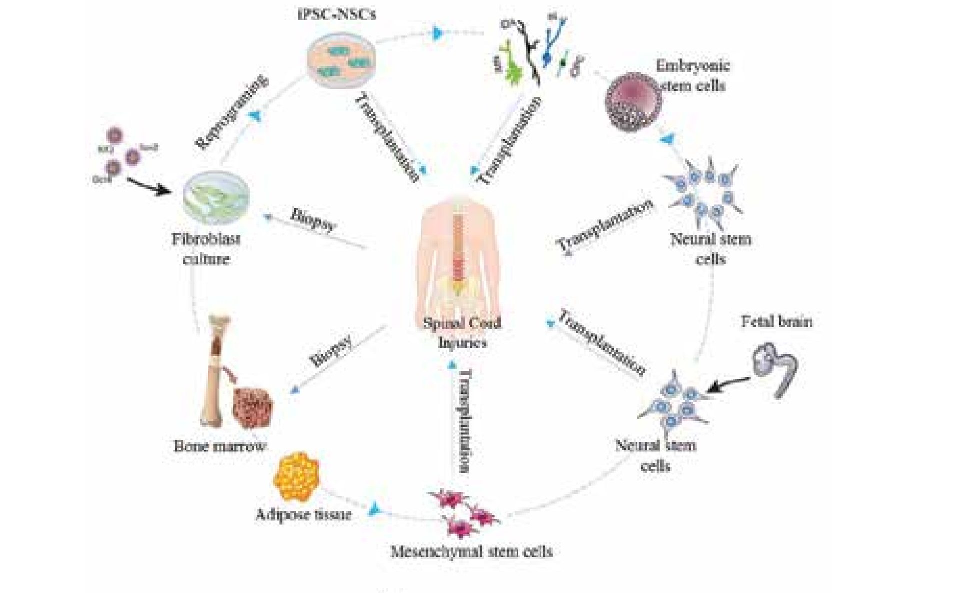
▪ روش‌های سلول درمانی در آسیب‌های نخاعی و چالش‌های پیش رو:

به طور کلی سه روش مختلف برای سلول درمانی در موضوع ضایعات نخاعی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این روش‌ها عبارتند از تزریق مستقیم سلول به ناحیهٔ آسیب، تزریق سلول همراه با دارو و کاشت داربست به همراه سلول در موضع آسیب. در ادامه هریک از این روش‌ها با جزئیات بیشتری معرفی می‌شوند (شکل۲).

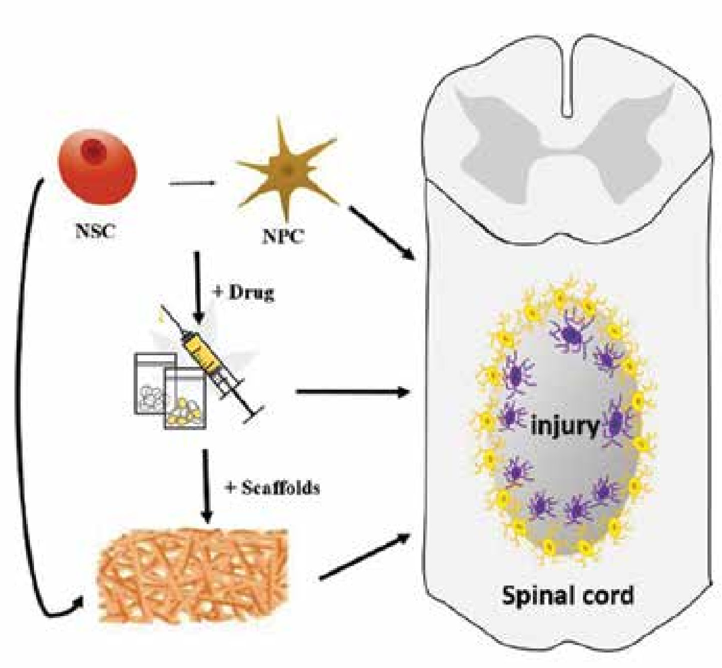
۱. تزریق مستقیم سلول یا سلول به همراه دارو در محل آسیب: در این روش و در مرحلهٔ نخست، سلول‌ها اگر منشاء جنینی داشته باشند در محیط آزمایشگاه به سلول‌های پیش ساز عصبی تمایز می‌یابند و اگر منشاء بالغین دارند ابتدا باید از بافت هدف نمونه برداری شده و سلول‌های بنیادی عصبی از بافت استخراج شوند. پس از این مرحله و اطمینان از صحت بنیادی بودن سلول‌ها، فرآیند پاساژ سلولی طی شده و در نهایت سلول‌ها همراه با محیط کشت در تعداد مناسب به موضع آسیب در نخاع تزریق می‌شوند. در این روش عواملی همچون پراکنده شدن سلول‌ها پس از تزریق، زنده نماندن سلول به دلیل عدم وجود رگ‌های خونی و خون رسانی، ارتباط برقرار نکردن سلول‌های میزبان با سلول‌های پیوند شده و یا تمایز اشتباه این سلول‌ها به گلیا به جای نورون، شانس موفقیت درمانی را کاهش می‌دهد. همچنین در آسیب‌های نخاعی قدیمی وجود بافت همبند تثبیت شده که اِسکار نامیده می‌شود، مانعی است برای آکسون‌زایی و مهاجرت آکسون‌های سلول‌های پیوند شده. این چالش‌ها موجب شده است تا در برخی از استراتژی‌های سلول درمانی داروهایی با خاصیت تغذیه‌ای برای نورون نظیر **بوکلادیزین** با هدف کمک به زنده‌مانی سلول‌ها، به موضع آسیب تزریق شوند.

البته در این روش نیز علاوه بر چالش‌های اشاره شده، ممکن است تزریق دارو به محیط آسیب بهترین گزینه برای اثر کردن دارو نباشد و گاه تزریق دارو به صورت وریدی، عضلانی یا صفاقی نتایج بهتری دارد. انتخاب بهترین شیوهٔ تزریق دارو، خود از جمله پرسش‌هایی است که در روش‌های سلول درمانی به همراه دارو باید به آن پاسخ داده شود و پاسخ به این پرسش گاه خود یکی از چالش‌ها است (شکل ۲).

۲. پیوند سلول به همراه مواد زیست‌سازگار، به عنوان حامل‌های سلولی (استراتژی مهندسی بافت): به منظور غلبه بر چالش‌هایی نظیر پاک شدن سلول‌ها از محل تزریق به دلیل جریانات سیال و یا تغذیهٔ سلول‌ها تا زمان تمایز یافتن آن‌ها محققان به فکر استفاده از مواد زیست‌سازگار در نقش حاملی برای سلول‌ها افتاده‌اند (شکل ۲). در این روش سلول‌ها در محیط آزمایشگاه بر روی بسترهایی زیست‌سازگار از جنس هیدروژل یا الیاف مصنوعی و طبیعی نظیر فیبروئین ابریشم، PLGA و یا پلی هیدروکسی بوتیرات و....کشت می‌شوند. این بسترها اغلب متخلخل بوده و سلول‌ها در فضای بین تخلخل‌ها می‌چسبند. هنگامی‌که این بسترها به محل آسیب در نخاع وارد می‌شوند، نخست جریانات بیومکانیکی محل آسیب موجب پراکنده شدن سلول‌ها نمی‌شود ، دوم باقی ماندن محیط کشت در فضای تخلخل‌ها در روزهای نخست پس از پیوند می‌تواند نرخ مرگ و میر سلولی را کاهش دهد. علاوه بر تمامی این مزایا، اگر بتوان بسترهای حامل را از میکرو الیاف یا نانوالیاف



شکل ۱) منابع سلول به کار برده شده در درمان آسیب‌های نخاعی



شکل ۲) استراتژی‌های مختلف سلول درمانی در ضایعات نخاعی

به صورت جهت دار تولید نمود، جهت دار بودن الیاف موجب هدایت آکسون‌های نورون‌ها به صورت منظم می‌شود و این مسئله شانس برقرار شدن ارتباط صحیح بین نورون‌های پیوندی و نورون‌های میزبان را افزایش می‌دهد. در برخی از تحقیقات بسترها از پلیمرهای رسانا تولید می‌شوند و این رسانایی کمک قابل توجهی به سلول‌ها در رشد آکسونی می‌کند. هر چند که استفاده از مهندسی بافت مزایای زیادی دارد اما به دلیل حساس بودن بسیار زیاد بافت نخاع از نظر بیومکانیکی ساخت بسترهایی با ویژگی‌های مناسب از جهت بیومکانیکی یکی از چالش‌های پیش روی مهندسی بافت نخاع محسوب می‌گردد. به طوری که بسترهای حامل سلول باید نه آن قدر سفت باشند که به نخاع آسیب بزنند و نه آن قدر ضعیف که به راحتی تخریب شوند. ابعاد داربست یا حجم هیدروژل نیز باید متناسب با فضای میان ستون مهره و نخاع باشد. علاوه بر این رهگیری سلول‌ها هنگامی‌که بر روی یک بستر هستند و در داخل بدن موجود زنده کاشته شده‌اند اغلب دشوار است.

▪ روش‌های ارزیابی نتایج سلول درمانی در آسیب‌های نخاعی:

همواره یکی از مهمترین بخش‌های پژوهش‌ها در سلول درمانی ارزیابی میزان بهبود و کارایی بعد از تزریق یا کاشت سلول‌ها است. در تحقیقات مربوط به سلول درمانی نخاع، ارزیابی‌ها به دو دستهٔ ارزیابی‌های سلولی و بافتی و ارزیابی‌های رفتاری تقسیم می‌شوند.

ارزیابی‌های سلولی و بافتی شامل بررسی میزان زنده‌مانی سلول ها با استفاده از نشانگرهایی همچون Bromodeoxyuridine (یا به اختصار Brdu)، بررسی میزان بلوغ سلول‌های بنیادی عصبی به نورون‌ها با کمک ایمونوهیستوشیمی و بررسی حجم ناحیهٔ آسیب با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسلین–ائوزین می‌شوند. همچنین در برخی از موارد سرنوشت سلول‌های پیوند شده با ردیابی نشانگرهای فلوروسنت نظیر GFP بررسی می‌گردند. در ادامه به شرح مختصر هریک از این ارزیابی‌ها می‌پردازیم.

Brdu مولکولی است که می‌تواند جایگزین **تیمیدین** در DNA سلول‌ها شود. این مارکر می‌تواند توسط آنتی بادی به صورت اختصاصی رهگیری شود. چنانچه سلول‌ها دچار آپوپتوز شوند توسط نشانگر Brdu و در تست TUNEL می‌توان قطعات DNA حاصل از آپوپتوز را شناسایی نمود و میزان حضور این قطعات در موضع تزریق معیاری است از زنده‌مانی سلول‌های پیوند شده. همچنین سلول‌های بنیادی عصبی هنگامی که تزریق می‌شوند دارای آکسون یا دندریت نبوده و هنوز به نورون‌های بالغ تمایز نیافته‌اند. اگر این نورون‌ها به نورون‌های بالغ تمایز یابند، نشانگرهای سطحی و فاکتورهای رونویسی مخصوصی را بیان می‌کنند. با استفاده از آنتی بادی بر علیه این عوامل اختصاصی می‌توان میزان تمایز پیش سازهای تزریق شده به نورون و نوع نورون‌ها را مشخص نمود. در تحقیقات سلول درمانی برای آسیب‌های نخاعی میزان تمایز این سلول‌ها به نورون‌های حرکتی و نه سایر نورون‌ها از اهمیت برخوردار است. پس آنالیزهای ایمونوهیستوشیمی همواره یکی از گزینه‌های مورد بررسی در نظر گرفته می‌شود. چنانچه توالی بیان کنندهٔ پروتئین GFP قبل از پیوند وارد DNA سلول‌ها شود، می‌توان بعد از پیوند موضع این سلول‌ها را در محل آسیب با تاباندن اشعهٔ ماورای بنفش (UV) رهگیری نمود. این در حالی است که استفاده از این روش برای سلول درمانی در انسان به دلیل استفاده از ویروس برای انتقال ژن، با محدودیت همراه است. همچنین میزان بسته شدن پارگی محل آسیب در نخاع، قبل و بعد از تزریق سلول با رنگ آمیزی بافتی مشخص می‌گردد.

افزون بر ارزیابی‌های بافتی، ارزیابی‌های رفتاری نیز جایگاه بسیار مهمی در پژوهش‌های سلول درمانی نخاع دارند. این ارزیابی‌ها شامل انجام تست‌های رفتاری و الکتروفیزیولوژی می‌شود. در تست‌های رفتاری، عملکرد حسی و حرکتی حیوان، قبل و بعد از پیوند سلول مورد بررسی قرار می‌گیرد. هر چه الگوی وضعیت پای حیوان به الگوی استاندارد در حالت سالم نزدیک‌تر باشد، می‌توان نتیجه گرفت که نتایج حاصل از سلول درمانی موفقیت بیشتری داشته است. در تست‌های الکتروفیزیولوژی نیز بخش قشر حرکتی حیوان توسط پالس‌های الکتریکی تحریک می‌شود حال چنانچه نخاع ترمیم شده باشد مسیر میان مغز و عضلات هدف در پا با قطعی روبه رو نیست و می‌توان تحریک شدن مناسب عضلات را با ثبت امواج الکترومغناطیسی (EMG) از عضلات مشاهده نمود.

▪ تاریخچه تحقیقات در پژوهشگاه رویان:

در پژوهشگاه رویان مطالعات متعددی در زمینه درمان ضایعه‌های نخاعی با استفاده از سلول مناسب به‌ویژه مطالعات پایه‌ای بسیاری انجام شده است. در ابتدا مطالعاتی برای تعیین سلول مناسب که بتواند از یک طرف وضعیت حسی و حرکتی حیوان را بهبود بخشد و از سوی دیگر قدرت تکثیر و تمایز در بافت نخاع میزبان را دارا باشد، انجام شد و سپس سلول‌هایی مانند: سلول‌های پیش ساز عصب مشتق از سلول‌های بنیادی جنینی و پرتوان القایی انسانی و سلول‌های بنیادی مزانشیم مغزاستخوان در مدل آسیب نخاعی له شدگی در جوندگان و پریمات‌ها بررسی گردید. در ادامه به طور خلاصه به پژوهش‌های انجام شده در پژوهشکده سلول‌های بنیادی پژوهشگاه رویان اشاره می‌گردد (شکل ۳).

▪ مطالعات انجام شده بر مدل آسیب نخاعی در موش صحرایی بزرگ:

۱. پیوند سلول‌های پیش ساز عصبی مشتق شده از سلول‌های بنیادی جنینی انسانی:

در نخستین مطالعه در سال ۲۰۰۹ میلادی، سلول‌های بنیادی جنینی انسانی در محیط آزمایشگاهی تحت تاثیر فاکتورهای رشد مناسب به سلول‌های پیش ساز عصبی تمایز داده شدند. در این پژوهش از موش صحرایی بزرگ استفاده شد و مدل نیمه قطع شدگی بافت نخاع با استفاده از چاقوی ظریف در سطح یازدهمین مهره سینه‌ای، ایجاد گردید. هفت روز پس از آسیب، سلول‌های پیش‌ساز عصبی به صورت ساختار نوروسفر به همراه سازه کلاژن در محل قطع شدگی قرار داده شدند. حیوانات مورد مطالعه به مدت چهار هفته پس از انجام فرآیند پیوند سلولی از نظر وضعیت بهبود عملکرد حرکتی و حسی اندام‌های تحتانی مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج حاصل نشان داد پیوند همزمان سلول به همراه سازه کلاژنی در مقایسه با گروه‌های کنترل، موجب بهبود وضعیت حسی و حرکتی حیوان شده و همچنین میزان بقا، قدرت تکثیر و تمایزی سلول‌ها را در محل آسیب بعد از چهار هفته بیشتر می‌کند.

۲. پیوند سلول‌های بنیادی بالغین:

پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان: در دومین مطالعه در سال ۲۰۱۱ از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغزاستخوان انسانی به صورت تمایز نیافته و تمایز یافته به سلول‌های پیش ساز عصبی برای درمان موش صحرایی دچار آسیب نخاعی له شدگی استفاده شد. سلول‌های تهیه شده در روز هفتم، پس از ایجاد آسیب به دو روش تزریق داخل وریدی و تزریق در محل ضایعه پیوند شدند. حیوانات پس از دریافت سلول به مدت چهار هفته از نظر وضعیت بهبودی حسی و حرکتی بررسی شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی پتانسیل ضعیفی برای تمایز به سلول‌های بنیادی عصبی دارند و میزان سلول‌های گلیال ایجاد شده در محل آسیب بیشتر بود. همچنین تاثیری بر روند بهبود وضعیت حسی و حرکتی حیوانات نداشتند. به نظر می‌رسد این سلول‌ها برخلاف نقش موثری که در مرحله حاد آسیب نخاعی و سرکوب سیستم ایمنی از خود نشان داده‌اند، در فاز تحت حاد بیماری، قادر به ایجاد اثرات مثبت و درمانی نیستند. نتایج حاصل از این طرح تائیدی بود بر اهمیت مرحله آسیب نخاعی در سلول درمانی، به نظر می‌رسد سلول‌های مزانشیمی و مشتقات تمایزی آن‌ها به علت نقش موثری که بر تضعیف و سرکوب سیستم ایمنی ایفا می‌کنند، در فاز حاد آسیب نخاعی موثر باشند.

▪ مطالعات انجام شده بر مدل آسیب نخاعی در پریمات‌ها (میمون نژاد رزوس ماکاکا):

جوندگان به علت توان خودترمیمی بالایی که در سیستم عصبی خود دارند مدل مناسبی برای تعمیم نتایج حاصل به انسان نیستند. یکی از اهداف استفاده از جوندگان برای تحقیقات بیماری‌های تحلیل برنده سیستم عصبی، بررسی مکانیسم و سرنوشت سلول‌های پیوند شده است. از آنجایی که جوندگان به راحتی در دسترس بوده و هزینه بالایی را به محقق تحمیل نمی‌کنند، لذا در فاز اول تحقیقاتی که نیازمند بررسی مکانیسم دقیق و سرنوشت سلول‌های پیوندی می‌باشد، بر روی مدل‌های آسیب نخاعی در جوندگان انجام می‌شود. پس از آنکه مکانیسم عملکرد سلول و سرنوشت آن در بافت نخاع مورد ارزیابی قرار گرفت، به منظور بررسی تاثیر سلول در وضعیت حسی و حرکتی و انجام معاینات بالینی، استفاده از میمون به عنوان مدلی که نزدیکی قابل توجهی به انسان دارد می‌تواند مناسب باشد. با توجه به هزینه بالای پروژه‌های انجام شده بر روی پریمات‌ها، اغلب تعداد نمونه‌های مورد استفاده بسیار کم بوده و امکان بررسی سرنوشت سلولی و قدرت تمایزی آن در بافت آسیب دیده بسیار ضعیف است. از سوی دیگر میمون مدل بسیار مناسبی برای انجام معاینات بالینی و ارزیابی‌های کلینیکی می‌باشد.

۱. پیوند سلول‌های پیش ساز عصبی مشتق از سلول‌های پرتوان القایی انسانی:

نتایج قابل توجه حاصل از پیوند سلول‌های پیش ساز عصبی مشتق از سلول‌های بنیادی جنینی انسانی به مدل ضایعه نخاعی در موش صحرایی، ما را بر آن داشت تا عملکرد این سلول‌ها را در پریمات‌ها مورد ارزیابی قرار دهیم. سلول‌های پیش ساز حاصل به چهار میمون مدل شده (آسیب له شدگی با رهایش وزنه بر روی بافت نخاع) در فاز تحت حاد آسیب نخاعی پیوند شد و حیوانات در بازه زمانی شش ماه تا یکسال به صورت هفتگی مورد ارزیابی و معاینات بالینی قرار گرفتند و روند بهبود آن‌ها بررسی شد. با توجه به اینکه میمون از نظر ساختار بافتی و عملکردی سیستم عصبی بسیار به انسان نزدیک‌تر است، نتایج حاصل قابل تعمیم به انسان بوده و می‌تواند مقدمه‌ای برای آغاز کارآزمایی‌های بالینی باشد. در این مطالعه حیوانات پیوند شده در مقایسه با حیوان کنترل بهبود قابل توجهی از نظر توانمندی‌های حرکتی و حسی را نشان دادند. یکی از مشکلاتی که در این طرح با آن روبرو بودیم سرکوب سیستم ایمنی حیوانات با استفاده از داروی **سیکلوسپورین** بود که به علت حساسیت بالای میمون‌ها به این دارو روند پیشبرد پروژه را با مشکلاتی رو به رو کرد و ما را بر آن داشت که به منابع سلولی اتولوگ و سلول‌های بنیادی مستخرج از بافت‌های بالغین توجه کنیم.

۲. پیوند سلول‌های بنیادی بالغین:

۲-۱) سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغزاستخوان:

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغزاستخوان از هر میمون استخراج شده و برای کشت سلولی در شرایط مناسب به آزمایشگاه منتقل گردید. در این مطالعه دو میمون مورد آزمایش قرار گرفتند و پس از ایجاد آسیب له شدگی در بافت نخاع، سلول‌های مزانشیمی مستخرج از مغز استخوان به حیوان پیوند گردید. نتایج حاصل از این مطالعه تائیدی بود بر نتایج حاصل از پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی در موش صحرایی، پیوند این نوع سلول در مرحله تحت حاد تاثیری بر روند بهبود حسی و حرکتی حیوان مدل نداشت. آنچه که سلول‌های بنیادی مزانشیمی را مورد توجه قرار داده است نقش مهم آن‌ها در سرکوب سیستم ایمنی است. لذا بهترین زمان برای پیوند این سلول‌ها فاز حاد آسیب نخاعی است که میزان التهاب در محل آسیب بسیار بالاست. در این مطالعه پیوند سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مرحله تحت حاد تاثیری بر عملکرد حسی و حرکتی حیوان نداشته و بهبودی حاصل نشد.

۲-۲) سلول‌های بنیادی عصبی:

سلول‌های بنیادی عصبی در کنام نورون‌زا مغز بالغ حضور دارند و می‌توان از آن‌ها به عنوان منبع سلولی مناسب برای سلول درمانی در ضایعات نخاعی استفاده کرد. در این تحقیق از ناحیهٔ زیربطنی مغز میمون بالغ با روش اندوسکوپی بیوپسی تهیه شد، سپس سلول‌ها در محیط آزمایشگاهی کشت و پاساژ داده شدند و ویژگی‌های آن‌ها از نظر بیان شاخص‌های سلول بنیادی عصبی و چند توانی مورد ارزیابی قرار گرفت. پس از تائید ویژگی‌های سلول بنیادی عصبی، این سلول‌ها به صورت اتولوگ به مدل له‌شدگی نخاعی در مرحلهٔ تحت حاد به حیوانات گروه آزمایشی پیوند شدند که بررسی عملکرد رفتاری آن‌ها به مدت یک سال بهبود عملکرد رفتاری را در گروه آزمایشی (دریافت کننده سلول) در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌داد.

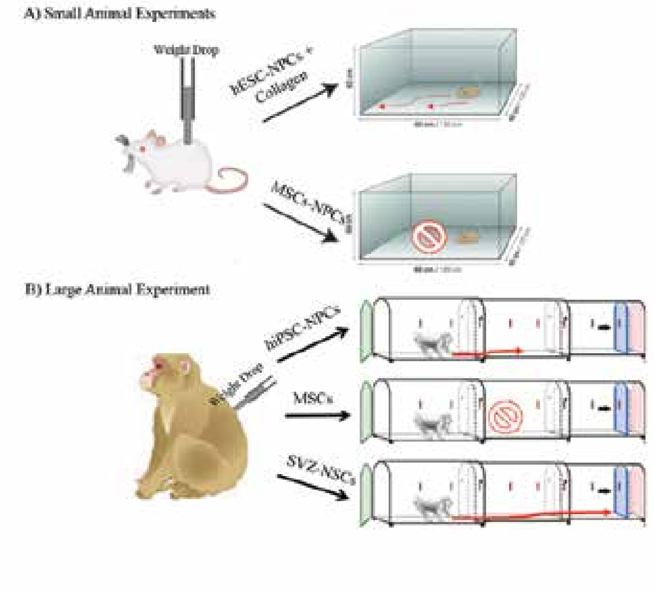
▪ نتیجه‌گیری و چشم‌انداز:

مطالعات کارآزمایی‌های بالینی متعددی در زمینه آسیب‌های نخاعی توسط محققان در سایت بین المللی مربوط به کارآزمایی‌های بالینی به ثبت رسیده است. اغلب این مطالعات روی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به ویژه با منشا مغز استخوان و یا بافت چربی انجام شده و در مراحل تائید ایمنی و کارآیی سلولی یعنی فاز اول و دوم مطالعه هستند. به طور خلاصه چند نوع سلول تا کنون در مطالعات بالینی مورد استفاده قرار گرفته و ایمنی آن‌ها مورد تائید می‌باشد:

- سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغزاستخوان
- سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از خون بند ناف
- سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی
- سلول‌های تک هسته ای مشتق از خون بندناف
- سلول‌های غلاف بویایی

این سلول‌ها در مرحله نخست مطالعات کارآزمایی بالینی بررسی شده و ایمنی آن‌ها در تمام مطالعات گزارش شده است. در مورد کارآیی این سلول‌ها در ترمیم آسیب نخاعی گزارش‌های ضد و نقیض بسیاری ارائه شده. علت این تفاوت‌ها مرحله‌ای از بیماری است که برای انجام سلول درمانی انتخاب شده است. مطالعاتی که در مرحله حاد آسیب نخاعی از سلول درمانی استفاده کرده‌اند، نقش این سلول‌ها را در کاهش التهاب، بهبود توان عضلانی و پاسخ‌های حسی اندام‌ها، بهبود عملکرد اسفنگترهای دستگاه ادراری و گوارشی و بهبود ضعیف حرکات اولیه را در بازه زمانی شش ماه گزارش می‌کنند. اما مطالعاتی که سلول درمانی را در مراحل تحت حاد و مزمن آسیب نخاعی به کار گرفتند بهبودی قابل توجهی را ملاحظه نکردند. به نظر می‌رسد سلول‌های بنیادی مزانشیمی با مشتقات مختلف به علت نقش مهمی که در تعدیل پاسخ‌های سیستم ایمنی دارند در مراحل اولیه آسیب بافتی می‌توانند موثر باشند. در مراحل تحت حاد و مزمن علاوه بر ضرورت نقش کنترل کننده برای سیستم ایمنی آنچه که بسیار ضروریست ترمیم بافت آسیب دیده و سلول‌های از دست رفته می‌باشد. نتایج مطالعات و تحقیقات انجام شده بر روی گونه‌های جانوری نشان داده که سلول‌های بنیادی مزانشیمی توانایی ضعیف در تمایز یافتن به سلول‌های عصبی دارند. لذا به نظر می‌رسد برای درمان بافت آسیب دیده به سلولی با توانمندی تمایزی بالاتر مانند سلول‌های بنیادی عصبی نیاز است. در مورد سلول‌های بنیادی عصبی در حال حاضر فقط یک کارآزمایی بالینی در کشور روسیه در حال انجام است و نتیجه‌ای را گزارش نکرده است. این مطالعه در فاز نخست بوده و هدف آن تایید ایمنی سلول‌های بنیادی عصبی برای استفاده در درمان آسیب‌های نخاعی است.

بنابر آنچه که در بالا گفته شد، سلول درمانی برای بهبود بخشی از آسیب‌های حاصل از ضایعات نخاعی با استفاده از منابع سلولی مختلف و استراتژی‌های مختلف در جریان است. هریک از این روش‌ها با چالش‌هایی همراه است و در عین حال نتایج حاصل از آن‌ها در گوشه کنار جهان موید ثمربخشی سلول درمانی برای بیماران ضایعات نخاعی است. با این حال استخراج، کشت، تمایز، تزریق و ارزیابی، فرآیندهایی هزینه بردار و به شدت نیازمند همکاری نهادهای ذیربط و بیماران می‌باشند. در این میان پژوهش‌های انجام شده در پژوهشگاه رویان روی حیوانات بزرگ آزمایشگاهی نظیر میمون، موید نتایج امیدوارکننده در بحث سلول درمانی ضایعات نخاعی است. تاکنون، طی مطالعات انجام شده در پژوهشگاه رویان، تاثیر پیوند سلول‌های بنیادی عصبی بالغ در نخستی‌های مبتلا به ضایعه نخاعی قابل قبول ارزیابی شده است. بر همین اساس، در ادامه آزمایش‌ها بر آن هستیم تا پس از استخراج و کشت سلول‌های بنیادی عصبی بالغ ناحیه تحت بطنی افراد مبتلا به ضایعه نخاعی (افراد واجد شرایط برای ورود به آزمایش‌های بالینی)، قابلیت قطعی این منبع سلولی در بهبود ضایعه نخاعی را بسنجیم. همچنین، با همراهی هیدروژل‌های مهندسی شده، قصد داریم که قابلیت سلول‌های پیوندی را در محل آسیب مدیریت کنیم. امید است با هموارشدن هرچه سریعتر مسیر پیاده سازی این نتایج بر روی بیماران ایرانی، این مهم به تحقق بپیوندد.



شکل ۱) تحقیقات انجام شده در پژوهشگاه رویان

اپی ژنتیک: آیا در دوره جدیدی از تحقیقات سرطان هستیم؟

■ دکتر برزو سالک
مدیرمسئول نشریه پزشکی امروز
پژوهشگر و مدیرعالی و اجرایی پروژه‌های دانش بنیان درحوزه ژن‌تراپی و ویروس‌شناسی

اپی ژنتیک (Epigenetics) از نظر مفهومی و عملی یک حوزه تحقیقاتی چالش برانگیز است. با این حال، تحقیقات و پژوهش‌ها در طول ۵ سال گذشته نشان داده است که این اپی‌ژنتیک می‌تواند در پس بسیاری از پرسش‌ها و ابهامات، در مورد چگونگی ایجاد، تکثیر و ظهور مجدد سرطان‌ها باشد.

نزدیک به ۲ دهه از تعیین توالی ژنوم انسان برای نخستین بار، در سال ۲۰۰۳ گذشته و همچنان پرسش‌های بسیاری پیرامون شیوهٔ عملکرد ژنوم انسان وجود دارد.

در حالی که تعیین توالی ژنوم انسان، بینش بسیاری در مورد شیوهٔ عملکرد سلول‌ها و بدن انسان ارائه نموده است، درک روشن از مکانیسم‌های ژنتیکی که زیربنای بسیاری از بیماری‌های رایج و سلامت انسان است، همچنان مبهم باقی مانده است. یکی از دلایل این موضوع این است ، در حالی که DNA انسان اطلاعاتی را رمزگذاری می‌کند که به ما این اجازه را می‌دهد، تا به توسعه، رشد و ترمیم بافت و سلول‌ها بپردازیم، بیان ژن‌های ما توسط مکانیسم‌های دیگری کنترل می‌شود.

برای اینکه ژن‌ها بیان گردند، ابتدا باید خوانده یا رونویسی شده و سپس مولکول‌هایی که برای آن‌ها کدگذاری می‌کنند ساخته یا ترجمه شوند.

حال برای اینکه ماشین سلولی بتواند DNA را بخواند، نخست خود DNA باید در دسترس باشد. این موضوع تحت تأثیر تعدادی مکانیسم قرار می‌گیرد و روشن می‌شود که روشی که در آن DNA در اطراف پروتئین‌هایی به نام **هیستون** (Histone) پیچیده می‌شود و شیوهٔ جای‌گیری (Packing) آن‌ها در فیبرهایی به نام کروماتین نقش مهمی ایفا می‌کند.

اگر تمام DNA درهم پیچیده باشد و در بخش درهم پیچیدهٔ ژنوم تابیده شود، آن ژن‌ها ممکن است برای استخراج در دسترس نبوده و خاموش شوند. در حالی که اگر آن‌ها در نواحی غیرتابیده شده در DNA باشند، ژن‌ها می‌توانند بیان شوند و با توجه به این‌که بیان ژن متفاوت است، تعریف بالا ، گونه‌ای از کنترل اپی ژنتیکی است، نه به دلیل تغییر در توالی DNA واقعی، بلکه به دلیل سایر فرآیندهایی که بر دسترسی به آن تأثیر می‌گذارند.

■ موتاسیون و اپی‌ژنتیک :

با مرور پیشینهٔ پژوهش‌ها، محققان پیدایش سرطان را نتیجهٔ انباشت جهش‌ها در سلول می‌دانستند. بیشتر تمرکز روی علل محیطی جهش‌های سرطانی بوده است که خطر ابتلا به سرطان‌های خاص را در افراد افزایش می‌دهد.

از دلایلی که همچنان پرسش‌هایی در مورد نقش تغییر DNA در سرطان وجود دارد، این است که فقط جهش‌های روی ژنوم نیست که سبب ایجاد سرطان می‌شود، بلکه محیط اپی‌ژنتیکی است که در آن وجود دارد.

به عبارت دیگر، یک ژن تنها در محلی قابل رونویسی است که ساختار کروماتین و سایر مکانیسم‌های اپی ژنتیکی این امکان را به آن بدهند. اپی‌ژنتیک مطالعهٔ عوامل خارجی یا محیطی است که سبب روشن یا خاموش شدن ژن‌ها می‌شود و بر روی چگونگی خوانده‌شدن ژن‌ها اثر می‌گذارد.

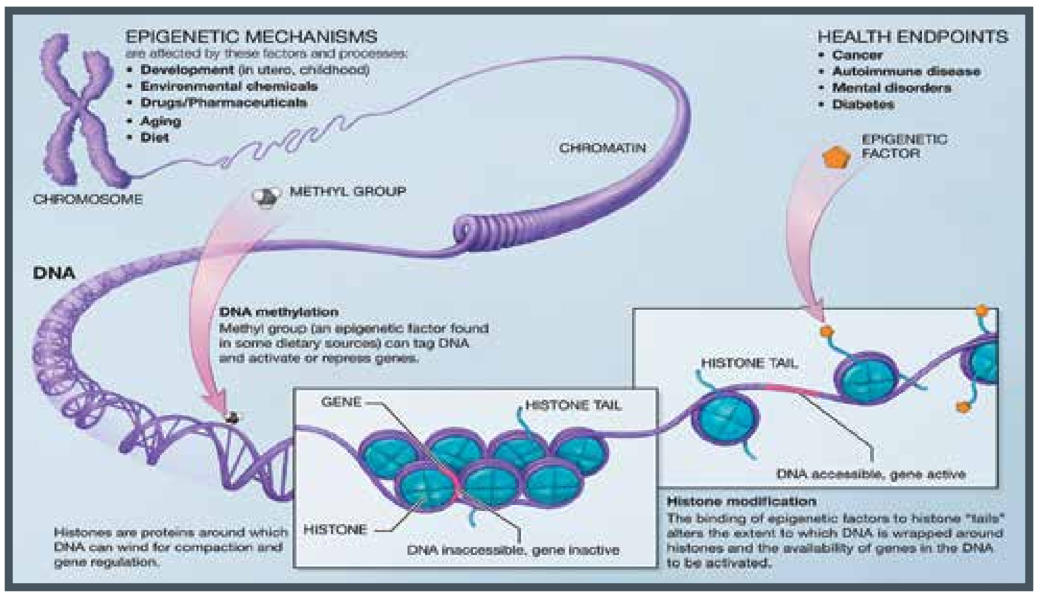
■ نقشه برداری اپی ژنوم تومورها :

در نخستین مطالعه‌ای که به تازگی در نشریهٔ Nature منتشر شده است، محققان تمام ژنوم ۳۰ سرطان کولورکتال را که گسترش نیافته بودند و هشت آدنوم را در کنار نمایه سازی برای دسترسی به کروماتین و ژن‌هایی که در حال بیان بودند، توالی یابی نمودند.

آنها جهش‌هایی در ژن‌هایی پیدا کردند که کدهای پروتئین‌های تنظیم‌کننده رونویسی کروماتین روی سرطان‌ها و نه روی آدنوم‌ها را کد می‌کنند.

آنها جهش‌هایی در ژن یافتند که کدهای پروتئین‌های تنظیم‌کننده رونویسی کروماتین روی سرطان‌ها و نه روی آدنوم‌ها را کد می‌کنند.

آنها همچنین دریافتند که این تغییرات پس از تقسیم سلولی منتقل می‌شود. این تغییرات



در کروماتین در نزدیکی موقعیت جهش، روی ژن‌هایی که محرک‌های شناخته شده سرطان هستند، در سلول‌های گرفته شده از تومورهای سرطانی رخ داد.

برای بررسی اینکه چرا بیان ژنتیکی سلول‌های یک تومور می‌تواند متفاوت باشد، مطالعه دیگری که نتایج آن در Nature منتشر شد، ژنوم سلول‌های مختلف را در همان تومور توالی یابی نمود و همچنین بیان تمام ژن‌های بیان شده در آن سلول‌ها را تعیین کرد. نتایج نشان داد که کمتر از ۲ درصد تفاوت‌ها در بیان ژنتیکی، در سلول‌ها به دلیل تفاوت در DNA است، و منجر به این ادعا گردید که این تمایز می‌تواند به دلیل اپی‌ژنتیک‌ها باشد.

در طی پژوهش‌های انجام شده ، دانشمندان دریافتند ، نمونه‌هایی از ژن وجود دارد که در پیشرفت سرطان موثر هستند و دسترسی کروماتین را تغییر می‌دهند. بنابراین اگر پروتئینی [مانند سرطان] بودند، می‌توانستند فعال شوند یا با تغییر کروماتین، ژن سرکوبگر [تومور] را خاموش کنند، اما این اتفاق بدون جهش DNA رخ داد. از این رو پژوهشگران فرض را بر این نهادند که تغییرات در خود اپی ژنوم می‌تواند منجر به ایجاد سرطان شود، بدون اینکه جهش داشته باشد.

■ متیلاسیون و سرطان:

در حالی که پژوهش‌ها به نقش کروماتین در بیان ژنتیکی سرطان‌ها می‌پردازند، آزمایشگاه‌های دیگری نیز به نقش **متیلاسیون** (methylation)، فرآیند اپی ژنتیکی دیگری که توسط آن یک ژن می‌تواند روشن یا خاموش شود، در سرطان می‌پردازند. سلول‌های سرطانی در مقایسه با سایر سلول‌ها دارای الگوهای متیلاسیون متفاوتی هستند.

پژوهش‌ها در حال حاضر متمرکز بر روی تعیین این موضوع هستند که آیا سرطان را می‌توان در بخش‌های گوناگون بدن با بررسی DNA بدون سلول (cell–free DNA) در خون و یا سلول‌های گرفته شده از بافت‌هایی که به راحتی قابل دسترسی هستند نسبت به محلی که سرطان در آن وجود دارد، شناسایی نمود.

یکی از نمونه‌های این آزمایش، تست WID–CIN است که در کنار آزمایش‌های معمول HPV انجام می‌شود تا خطر ابتلای زنان به سرطان دهانه رحم در طی ۵ سال تعیین شود. تست WID–CIN به الگوهای متیلاسیون سلول‌های جمع‌آوری‌شده در طول غربالگری معمول سرطان دهانه رحم پرداخته تا مشخص گردد زنانی که تست HPV مثبت دارند ، آیا در سال‌های بعد به سرطان مبتلا می‌شوند یا خیر .

طی مطالعه‌ای که روی خانم‌ها در کشور سوئد انجام پذیرفت، نشان داد که این تست به درستی ۵۵ درصد از زنانی که HPV مثبت بودند و ۱ تا ۴ سال پس از آزمایش به سرطان دهانه رحم مبتلا شدند را به درستی شناسایی نمود.

نقشه‌برداری متیلاسیون سلول‌های گرفته شده از دهانه رحم می‌تواند سرطان دهانه رحم را پیش‌بینی نماید، همچنین نشان داده شده است که می‌توان از آن برای تشخیص سرطان‌های تخمدان، آندومتر و پستان نیز استفاده نمود.

همچنین پروژه‌ای با نام GRAIL در حال انجام است و به دنبال تعیین این موضوع است که آیا سرطان را می‌توان از الگوهای متیلاسیون DNA بدون سلول موجود در خون تشخیص داد یا خیر.

این پروژه نقشه متیلاسیون DNA عاری از سلول را ترسیم نموده و الگوریتم‌هایی را تعریف می‌کند که نه‌تنها به تشخیص سرطان ، بلکه مشخص می‌کند که کدامین بخش‌های بدن سرطان وجود دارد .

در حالی که تغییرات کروماتین و متیلاسیون فرآیندهای متفاوتی هستند که بر شیوهٔ خوانش DNA تأثیر می‌گذارند، برخی تردیدها نیز وجود دارد که این دو عامل می‌توانند، به ویژه در سلول‌های سرطانی،با یکدیگر تعامل داشته باشند.

این دوعامل به هم مرتبط هستند. بنابراین، مناطق کروماتین بسته (Close Chromatin)، که در آن دسترسی اندک است، و در داخل گره‌های DNAای که تمایل به متیله شدن دارد و بنابراین یک رابطه متقابل بین متیلاسیون DNA و دسترسی کروماتین وجود دارد.

موضوع مورد توجه ، این است که نمی‌دانیم، آیا به دلیل متیله شدن DNA، دچار تابیده شدن (Tangled) می‌شود یا برعکس؟

و سپس اگر یک کلاف را تغییر دهیم، یا متیلاسیون را تغییر دهیم، با دیگری چه می‌کند؟

■ خارج ساختن سرطان از دورهٔ نهفتگی:

در حالی که نرخ مرگ و میر ناشی از سرطان در سال‌های اخیر کاهش یافته است، طبق اعلام مرکز کنترل و پیشگیری از بیماری‌ها (CDC)، سرطان‌های ثانویه، که ممکن است سال‌ها پس از درمان سرطان اولیه ایجاد شوند، همچنان در پرده‌ای از ابهام است.

عدم درک پژوهشگران در مورد مکانیسم‌هایی که سرطان را از حالت نهفتگی خارج می‌کنند، درمان آن‌ها را دشوار نموده است. از تلاش‌های پژوهشگران این است تا متوجه گردند برای نمونه چرا سرطان پستان، ۲۰ سال پس از جراحی، می‌تواند عود نماید؟

آخرین مقاله‌های منتشر شده در ژورنال Nature به طور ویژه، سرطان‌های اولیه را تحت بررسی قرار دادند، اما مهمترین پرسش بعدی ممکن است در مورد نقش اپی ژنتیک در این سرطان‌های ثانویه باشد.

برخی پژوهشگران معتقدند، از نظر زیست شناسی سرطان، پرسش مهم این است که آیا می توان از تغییرات اپی‌ژنتیکی در زمینه درمان‌های جدید بهره برد؟

به عنوان مثال، آیا سلول های سرطانی بیشتر از سلول های طبیعی به تغییرات اپی ژنتیکی خاص وابسته هستند؟

در حالی که بررسی اپی ژنتیک سرطان‌ها نسبت به جهش‌های DNA که اکنون می‌توان با استفاده از توالی‌یابی کل ژنوم ارزان‌تر و راحت‌تر کشف نمود، چالش‌برانگیزتر است، اما ممکن است کلید درک این موضوع باشد که شکست ما در پیشگیری و درمان سرطان از کجا ناشی می‌شود.

■ منابع :

1. The National Human Genome Research Institute
2. Nature Journal
3. Nature Journal
4. Genome Medicine / October 2022
5. The DNA methylome of cervical cells can predict the presence of ovarian cancer /Nature 2022
6. The WID–BC–index identifies women with primary poor prog– nostic breast cancer based on DNA methylation in cervical samples / Nature 2022

واکسن زوال عقل: عملکرد و زمان در دسترس قرار گیری آن‌ها

■ گردآوری و ترجمه : گروه علمی نشریه پزشکی امروز/دپارتمان نوروساینس

بدون شک واکسن را، می‌توان یکی از بزرگترین اختراع‌های علم پزشکی لقب داد. و در حال حاضر، پژوهشگران در تلاش برای پیشبرد این فن‌آوری در جهت محافظت در برابر بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی (neurodegenerative) مانند زوال عقل (Dementia) هستند. گروه علمی پزشکی امروز در این مقالهٔ ویژه، به بررسی آنچه در حال حاضر در دست توسعه بوده و شیوهٔ عملکرد این واکسن و زمان دردسترس قرار گرفتن آن خواهد پرداخت. **زوال عقل** (Dementia) اصطلاحی کلی است که به طیفی از اختلال‌ها اشاره دارد که بر شیوهٔ عملکرد مغز انسان تأثیر می‌گذارد و سبب بروز عوارضی مانند از دست دادن حافظه، تغییرات رفتاری و اختلال در صحبت کردن و راه رفتن می‌گردد.[1]

شایع‌ترین گونهٔ زوال عقل، **بیماری آلزایمر** است که ۶۰ تا ۸۰ درصد موارد را تشکیل می‌دهد.[2]

مطابق با آمار سازمان بهداشت جهانی (WHO)، بیش از ۵۵ میلیون نفر در سراسر جهان به زوال عقل دچار هستند که سالیانه حدود ۱۰ میلیون مورد به آن اضافه می‌گردد. اما برخی از داروهای مورد تایید سازمان غذا و دارو (FDA) برای مقابله با بیماری آلزایمر وجود دارد که با هدف جلوگیری و تغییر پیشرفت بیماری یا کمک به کاهش برخی از نشانه‌های آلزایمر است. با این حال، در حال حاضر درمان قطعی برای بیماری آلزایمر یا بیشتر موارد زوال عقل وجود ندارد.

درحال حاضر و به توصیف محققان در دورهٔ بسیار مفیدی از پژوهش‌های بیماری آلزایمر قرار داریم بیش از ۱۰۰ گونه درمان بالقوه که در مراحل مختلف فرآیند تحقیق، آزمایش شده‌اند و بسیاری دیگر در حال توسعه هستند.

پژوهشی در مورد ایمن سازی فعال (active immunization) مانند واکسن‌ها برای "محافظت" افراد از آلزایمر انجام شده است. این‌ها واکسن‌هایی هستند که برای هدف قرار دادن بیولوژی مرتبط با آلزایمر ساخته می‌شوند.

■ آیا تولید واکسن زوال عقل ممکن است؟

در حال حاضر پژوهشگران در حال بررسی اِمکان محافظت از فرد در برابر ابتلا به زوال عقل، به‌وسیلهٔ واکسن هستند.

واکسن‌های سنتی، مانند واکسن‌های آنفلوآنزا و زونا، سیستم ایمنی بدن را برای مبارزه با عفونت‌های ویروسی ویژه آماده می‌کنند.

اما نقش دستگاه ایمنی در سیستم عصبی مرکزی (CNS)، چه به لحاظ ایجاد و پیشرفت بیماری، و چه از نظر بهبود یا پیشگیری از وقوع یک بیماری، حتی به پیچیدگی و ویرانگری زوال عقل، بسیار پراهمیت است.

مدیرارشد موسسهٔ نوروساینس Pacific Brain، با توجه به مطالعه‌های ارائه شده در کنفرانس بین المللی انجمن آلزایمر در سال ۲۰۲۰، به این موضوع اشاره نمود که واکسن آنفلوآنزا یا ذات الریه، ممکن است خطر ابتلا به زوال عقل را کاهش دهد.[4]

■ مکانیسم عملکرد واکسن زوال عقل:

واکسن‌های **ضد اختلالات عصبی**، مانند واکسن‌های زیرواحد (Subunit – با استفاده از تنها بخشی از پاتوژن) و واکسن‌های نوترکیب با استفاده از فن‌آوری DNA برای تولید آنتی‌بادی‌ها علیه ایمونوژن‌ترین بخش‌های پپتیدی هستند. ایمونوژن عبارت است از بخشی از یک آنتی‌ژن که می‌تواند با عملکردی شبیه به قفل و کلید، سیستم ایمنی را به‌طور اختصاصی تحریک کنند.

واکسن‌های زوال عقل پاسخ‌های ایمنی در برابر مولکول‌های پاتولوژیک مرتبط با زوال عقل در بدن ایجاد می‌کنند، مانند:

- **پروتئین‌های بتا آمیلوئید:** تجمع سمی این پروتئین‌ها در مغز اغلب با بیماری آلزایمر مرتبط است.
- **تائو (Tau):** پروتئینی که به تثبیت ساختار داخلی نورون‌های مغز کمک می‌کند. گره خوردن غیرطبیعی پروتئین تائو در مغز با بیماری آلزایمر مرتبط است.
- **آلفا سینوکلئین:** پروتئینی در نورون‌های مرتبط با بیماری پارکینسون و دمانس‌های اجسام لویی با انباشت مقادیر زیاد.

در بیماری آلزایمر، فرآیندهای زیر در بافت‌های مغز ایجاد می‌شود:

پلاک‌ها از پروتئین بتا آمیلوئید تشکیل می‌شوند. در داخل نورون‌های مغز، توده‌های نوروفیبریلار از پروتئین تائو فرافسفریلاسیون شده تشکیل می‌شوند. این انباشت‌های بتا آمیلوئید و پروتئین تاو منجر به تخریب نورون‌ها و ایجاد فرآیندهای التهابی می‌شود.

فرافسفرگیری یا فرافسفریلاسیون (Hyperphosphorylation) هنگامی رخ می‌دهد که به محل‌های فسفرگیری مادهٔ زیستِ، زیست شیمیایی به طور کامل پُر شوند. فرافسفرگیری نقش مهمی در تنظیم فرآیند تقسیم سلولی دارا می‌باشد. اگر فرافسفرگیری هنگام تقسیم سلولی به درستی انجام نشود ممکن است منجر به بروز سرطان شود. در نتیجه، نورون‌ها و ارتباط میان آن‌ها به حداقل رسیده و ناپدید می‌شوند و خاطرات، توانایی ایجاد آن‌ها و سایر عملکردهای شناختی انسان مانند تفکر، توانایی تمرکز، منطق و ... از میان می‌روند.

نتایج پژوهش‌های علمی در حال حاضر نشانگر آن است که تجمع بتا آمیلوئید، مهم‌ترین عامل در آغاز بیماری آلزایمر و به دنبال آن تجمع تاو پاتولوژیک و در پایین دست، التهاب، استرس اکسیداتیو و تخریب عصبی است.

■ واکسن‌های زوال عقل در کدام مرحله قرار دارند؟

در حال حاضر تعدادی از واکسن‌های زوال عقل در مراحل گوناگون آزمایش‌های بالینی برای بررسی اثربخشی و ایمنی قرار دارند. که در ادامه به آن‌ها اشاره می‌گردد:

۱. واکسن استنشاقی بیماری آلزایمر از بیمارستان بریگهام و زنان در بوستون در نوامبر ۲۰۲۱ وارد مرحله آزمایش بالینی فاز۱ شد.[5]

۲. فاز ۲ کارآزمایی بالینی برای واکسن بیماری آلزایمر آراکلون بیوتک (Araclon Biotech) با هدف قرار دادن بتا آمیلوئید ۴۰ در حال انجام است.[6]

۳. شرکت زیست‌دارویی مستقر در سوئیس با نام AC Immune SA واکسنی با هدف تاو برای بیماری آلزایمر در فاز 1B/2A کارآزمایی بالینی دارد.[7]

در آغاز سال جاری میلادی، شرکت داروسازی Vaxxinity اعلام نمود که برای واکسن ایمونوتراپی بیماری آلزایمر، مجوز سریع FDA را دریافت کرده است.[8]

این واکسن، UB-311، آزمایش‌های بالینی فاز۱ و ۲A را تکمیل نموده است و انتظار می‌رود فاز ۲B در اواخر سال ۲۰۲۲ آغاز شود.

انجمن آلزایمر در حال حاضر بودجه فاز اولیه یک کارآزمایی بالینی را برای استفاده از واکسن در کاهش التهاب مغز در افراد مبتلا به بیماری آلزایمر اولیه تامین می‌کند و انتظار می‌رود این آزمایش در پاییز ۲۰۲۳ نهایی شود. از سوی دیگر موسسه پزشکی مولکولی (IMM) در حال ساخت واکسنی برای بیماری آلزایمر است.

در این موسسه با استفاده از فن‌آوری پلتفرم جهانی MultiTEP، حافظه و سلول‌های کمکی T ساده را تحریک می‌کند، که به نوبه خود سلول‌های B را برای تولید آنتی‌بادی با سرعتی بسیار بالاتر (تا ۱۰ برابر) نسبت به واکسن‌هایی که در حال حاضر در آزمایش‌های بالینی استفاده می‌شوند، فعال می‌کنند. با تعداد زیادی آنتی بادی تولید شده، هدف جلوگیری و سرکوب انباشت بتا آمیلوئید و/یا تاو و توقف یا حداقل به تاخیرانداختن آغاز بیماری است.

■ چه زمانی واکسن زوال عقل در دسترس خواهد بود؟

همچنان چندین سال به طول می‌انجامد تا هرواکسنی بتواند از فرآیند توسعه، موانع نظارتی و مراحل آزمایش بالینی عبورنماید. مطالعاتی که تابه امروز انجام پذیرفته کوچک یا روی موش‌ها بوده است. پیش از آن‌که بتوانیم در مورد سودمندی بالقوه یک واکسن برای درمان یا محافظت دربرابر آلزایمر اظهار نظر نماییم، پژوهش‌های بیشتری در جمعیت‌های بزرگ و متنوع انسانی مورد نیاز است. با نگاهی به آزمایش‌های مرحله اولیه، متوجه می‌شویم که زمان‌بندی یا دوز واکسن‌ها می‌تواند متغیر باشد. در مفهوم، ممکن است فقط به یک دوز واکسن امیدوار باشید و از شما محافظت شود، اما واقعیت ممکن است بیش از این به طول انجامد. برای نمونه دریافت واکسن ماهیانه به مدت یک سال، از جمله طرح‌های مدنظراست.

■ منابع:

1. Mater Sociomed. 2018 Oct.
2. Alzheimer's Association
3. Pacific Neuroscience Institute's Pacific Brain Health Center at Providence Saint John's Health Center in Santa Monica, CA.
4. Alzheimer's Association International Conference /2020
5. 2021 Brigham and Women's Hospital Launches Clinical Trial of Nasal Vaccine for Alzheimer's Disease
6. Safety and Immunogenicity of Repeated Doses of ABvac40 in Patients With a-MCI or Vm-AD
7. A Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Immunogenicity of Tau Targeted Vaccines in Participants With Early Alzheimer's Disease
8. globenewswire.com /news-release /2022
9. Alzheimer's Research & Therapy /2022

شرایط اشتراک نشریه پزشکی امروز

شیوهٔ ارسال	مدت‌زمان‌اشتراک	هزینه-تومان
عادی	شش شماره	۱۰۵،۰۰۰
عادی	دوازده شماره	۱۹۵،۰۰۰
سفارشی	شش شماره	۱۶۵،۰۰۰
سفارشی	دوازده شماره	۲۵۵،۰۰۰

شماره کارت واریز: ۲۵۶۹-۱۴۳۶-۸۶۱۰-۶۲۱۹
بانک سامان، مهندس اردوان سیف بهزاد
پس از واریز با شمارهٔ ۸۸۳۷۱۰۰۱-۰۲۱ تماس حاصل فرمایید.
پزشکی امروز به صورت ماهانه منتشر می‌گردد.

سرطان روده بزرگ: آیا تغییرات رژیم غذایی می‌تواند به سرعت گسترش تومورها کمک نماید؟

■ دکتر ایرج خسرونیا
رییس هیات مدیرهٔ جامعهٔ پزشکان متخصص داخلی

سرطان روده بزرگ زمانی رخ می‌دهد که سلول‌های روده بزرگ یا رکتوم خارج از کنترل رشد نمایند. مطالعات نشان می‌دهد که مولکول‌های حساس به مواد مغذی معروف به mTORC1 به رشد تومور کمک می‌کنند و در بیش از ۷۰ درصد سرطان‌های انسان از جمله سرطان روده بزرگ بیش فعال (hyperactivated) می‌شوند. بررسی‌های روی الگوهای حیوانی نشانگر آن هستند که مهار mTORC1، رشد تومور را مهار می‌کند.[۱،۲،۳]

اگرچه داروهایی که مسیر سیگنال دهی mTORC1 را مهار می‌کنند، از نظر بالینی مؤثر هستند، اما استفاده از آن‌ها محدود است زیرا تومورها اغلب پس از پایان درمان برمی‌گردند و عوارض جانبی شامل سرکوب سیستم ایمنی در پی‌خواهند داشت.[۴]

اما پژوهش‌ها حاکی از آن هستند که اسیدهای آمینه، mTORC1 را فعال می‌کند و محدودیت پروتئین رژیم غذایی ممکن است با کاهش mTORC1 رشد تومور را مهار کند.[۵] پژوهش‌های بیشتر در مورد چگونگی اینکه محدود نمودن پروتئین رژیم غذایی بر mTORC و رشد تومور تأثیر می‌گذارد، می‌تواند درمان سرطان را بهبود بخشد.

به تازگی، محققان تاثیر رژیم‌های غذایی کم پروتئین را بر فعال‌سازی mTORC1 در مدل‌های بافت حیوانی و انسانی بررسی نمودند و مشاهده گردید که تغذیه سلول‌های سرطانی کولونِ مشتق از انسان با اسیدهای آمینه اندک و درمانِ آن‌ها با شیمی‌درمانی سبب از میان رفتن سلول‌های سرطانی می‌شود.[۶]

■ محدود نمودن پروتئین برای مهار تومورها:

پژوهشگران ابتدا به ارزیابی سلول‌های سرطانی روده بزرگ در موش پرداختند و دریافتند که فعال شدن mTORC1 با حضور اسیدهای آمینه، افزایش می‌یابد.

در مرحله بعدی بررسی نمودند که چگونه این یافته‌ها را با موش‌های زنده تطبیق دهند و به اصطلاح ترجمه نمایند.

برای انجام این کار، پژوهشگران تاثیر رژیم غذایی کم پروتئین را روی مدل‌های موش دچار سرطان روده بزرگ، به مدت دو هفته و سپس یک ماه شیمی‌درمانی ارزیابی نمودند. در حالی که رژیم غذایی موش اغلب ۲۱ درصد پروتئین است، آن‌ها رژیم غذایی موش‌ها را فقط با ۴ درصد پروتئین تغذیه نمودند. اما نتایج جالب بود، موش‌هایی که از رژیم غذایی کم پروتئین استفاده می‌کردند رشد اولیه تومور کمتر و مرگ سلول‌های سرطانی بیشتری را نسبت به گروه کنترل نشان دادند. این موش‌ها همچنین فعالیت و تکثیر mTORC1 را کاهش دادند. این موضوع نشان می‌دهد که اسیدهای آمینه فعالیت mTORC1 را تنظیم نموده و اسیدهای آمینه محدود ممکن است رشد اولیه تومور را مهار نمایند.

پس از آزمایش‌های آزمایشگاهی و در محیط کشت، محققان دریافتند که رژیم غذایی کم پروتئین و به‌ویژه کاهش اسیدهای آمینه **لوسین** (leucine) و سیستین (cystine)، سیگنال‌های تغذیه‌ای را از طریق مجموعهٔ پروتئینی GATOR1 و GATOR2 به mTORC1 تغییر می‌دهد. هنگامی‌که اسیدهای آمینه فراوان هستند، GATOR2 mTORC1 را فعال می‌کند. با این حال، هنگامی که اسیدهای آمینه اندک است، GATOR1 غیرفعال نمودن mTORC1 را آغاز می‌کند.

■ فقط برخی از بیماران ممکن است سود ببینند:

با آزمایش‌های بیوپسی سرطان روده بزرگ در انسان، پژوهشگران همچنین دریافتند که نشانگرهای ژنتیکی بیشتری از mTORC1 با مقاومت در برابر شیمی درمانی و نتایج شدیدتر مرتبط هستند. بنابراین، محققان پیشنهاد نمودند که غربالگری ژن‌های حسگر اسید آمینه می‌تواند نشان دهد که کدام بیماران از رژیم غذایی کم پروتئین سود می‌برند و کدام خیر.

این مطالعه نشان می‌دهد که سلول‌های تومور کولون ممکن است شیوهٔ احساس اسیدهای آمینه را تغییر دهند تا mTORC1 را بیشتر فعال نمایند و منجر به افزایش رشد سلولی و تکثیر سلول‌های تومور شود. mTORC1 بیش فعال را می‌توان با محدود نمودن دریافت اسیدهای آمینه از طریق محدودیت پروتئین در رژیم غذایی و در نتیجه تحریک استرس و مرگ سلول‌های تومور مورد استفاده قرار داد.

این نتایج همچنین نشان می‌دهد که تغییرات در مسیرهای سنجش آمینو اسید ممکن است سبب ایجاد مقاومت دارویی در شیمی‌درمانی شود. بنابراین، محدودیت پروتئین در رژیم غذایی می‌تواند به طور بالقوه مقاومت دارویی به شیمی درمانی استاندارد در سرطان کولورکتال را کاهش دهد. با این حال، پژوهش‌های بیشتری برای درک مسیرهای مولکولی دقیقی که رشد و مقاومت تومور را تحریک می‌کنند، مورد نیاز است.

■ تغذیه سلول‌های سرطانی:

سلول‌های سرطانی برای تکثیر به میزان بالای مواد مغذی از جمله گلوکز، اسیدهای آمینه و نوکلئوتیدها نیاز دارند.

در حالی‌که برخی از این مواد مغذی را می‌توان

سرب کوبی، سرب، ورق سربی رادیولوژی
آماده سازی و سرب کوبی مراکز تصویربرداری
(رادیولوژی، سی تی اسکن، آنژیوگرافی و...)
ساخت اتاقکهای سربی و پارتیشن سربی
ساخت درب سربی ریلی واتوماتیک
شرکت نوید پرتونما ۴-۴۴۶۹۵۶۶۲

در داخل سلول‌ها سنتز نمود، برخی دیگر مانند اسیدهای آمینه باید از منابع غذایی گرفته شوند. مسیرهای حسی مانند GATOR و mTORC1 سطوح مواد مغذی را شناسایی نموده و به مکانیسم‌های سلولی برای تقسیم، رشد و تکثیر سیگنال می‌دهند.

از آنجایی که مواد مغذی بدن تحت تأثیر رژیم غذایی قرار می‌گیرند، مشخص شد که تغذیه با رژیم غذایی کم پروتئین به حیوانات سبب ایجاد بحران تقاضا در مقابل عرضه در سلول‌های سرطانی روده بزرگ می‌شود که منجر به مرگ سلول‌های سرطانی گسترده می‌شود. بنابراین، این سرطان‌ها از نظر متابولیسمی آسیب‌پذیر هستند و رژیم غذایی کم پروتئین همراه با شیمی‌درمانی ممکن است سلول‌های سرطانی را در این شرایط از بین ببرد، زیرا تقاضای آن‌ها زیاد و عرضه کم است.

تغذیه یا گرسنگی دادن به سلول‌های سرطانی امری پیچیده است، اما این پژوهش نشان می‌دهد که محرومیت از اسیدهای آمینه خاص بر مسیرهای mTORC1 که منجر به مرگ سلولی می‌شود، تأثیر می‌گذارد.

■ محدودیت‌ها:

این پژوهش روی موش‌ها و رده‌های سلولی سرطانی انجام شد و همچنان مشخص نیست که چگونه این روش ممکن است از نظر بالینی در انسان استفاده گردد.

کارآزمایی‌های بالینی به دلیل مشکلات سازگاری بیمار و کنترل متغیرهای سبک زندگی که ممکن است بر ریزمحیط (microenvironment) تومور تأثیر بگذارد، همچنان چالش برانگیز هستند.

در حالی که نتایج مطالعه امیدوارکننده است، رژیم غذایی کم پروتئین راه حل بلندمدتی نیست.

■ هشدارهای رژیم غذایی کم پروتئین برای بیماران سرطانی:

از آنجایی که بیماران سرطانی اغلب دچار تحلیل عضلانی می‌شوند، مصرف بلند مدت پروتئین اندک برای بیماران ایده‌آل نخواهد بود.

از آنجایی که سلول‌های سرطانی به سرعت در حال تقسیم شدن هستند، پس از رژیم‌های مرتبط با شیمی درمانی، ممکن است بیماران به مواد مغذی بیشتری نیاز داشته باشند.

بنابراین، رژیم‌های غذایی کم پروتئین در بازه‌های زمانی کلیدی، مانند یک هفته پیش/پس از شیمی‌درمانی، ممکن است در ریشه‌کن نمودن سلول‌های تومور موثر باشد.

■ منابع:

1. Mol Cancer Ther. 2013 May
2. Int J Mol Sci. 2019 Feb
3. Nat Rev Mol Cell Biol. 2020 Apr
4. Nat Rev Drug Discov. 2021 Oct
5. Oncotarget. 2015 Oct 13
6. Gastrojournal. November 18, 2022

معرفی کتاب: راه استحکام استخوان‌ها و درمان پوکی استخوان

نگارنده: دکتر آمی جوی لانو، میشل کاستلمن

مترجمان: دکتر محمود رحماندوست، مریم رحماندوست

انتشارات: کتاب درمانی

تعداد صفحه: ۱۶۰ صفحه

سال انتشار: ۱۳۹۹

قیمت: ۶۹،۰۰۰ تومان

شماره تماس: ۶۶۴۲۳۳۷۰

این کتاب افکار شما را در مورد استحکام استخوانی و پوکی استخوان تغییر خواهد داد. ضعف در استخوان‌ها اغلب نشان‌دهندهٔ کمبود کلسیم است، به‌خصوص هنگامی که تعادل در جذب کلسیم و ترشح آن بر هم بخورد. آمی جوی لانو پروفسور علم تغذیه و میشل کاستلمن محقق و صاحب مقالات در علوم پزشکی به صراحت بیان کرده‌اند که تغذیه با پروتئین‌های حیوانی شامل گوشت و لبنیات به اسیدی بودن خون اضافه می‌کند و این اسیدی بودن پوکی استخوان‌ها را از راه فقر کلسیمی، فسفرو سدیم در استخوان‌ها تسریع می‌کند. براساس نظر مؤلف موثرترین راه برای پیش‌گیری از کاهش تراکم استخوانی تغذیه با مواد غذایی کمتر اسیدی و نیز پیاده‌روی‌های روزانه است. این تغذیه کمتر اسیدی اغلب با غلبهٔ میوه‌ها در رژیم غذایی به علاوهٔ سبزیجات، حبوبات، فرآورده‌های حاوی سویا و مصرف کمتر گوشت، لبنیات، ماهی، نان، غلات و ماکارونی است. در مطالعاتی که بیش از سی‌سال به‌طور مستمر با مشارکت و همکاری موسسه غیرانتفاعی پژوهش‌های پزشکی دانشگاه کالیفرنیا و سانفرانسیسکو انجام داده‌ام نشان داده شده است که این نوع رژیم‌های غذایی هنگامی که با مدیریت بر روی استرس‌ها و تنش‌ها از راه انجام یوگا و مدیتیشن همراه می‌شوند اغلب می‌توانند بیماری‌های پیش رونده در عروق قلبی، بیماری دیابت، بیماری فشار خون بالا، بالا بودن کلسترول، سرطان پروستات، سرطان پستان و دیگر بیماری‌های مزمن را متوقف نموده یا حتی به وضعیت سلامت کامل بر گردانند. بسیاری از مردم تصور می‌کنند که تحقیقات پزشکی با هزینه‌های فراوان و تجهیزات پیشرفته قابل انجام هستند، لیکن در مطالعات ما این تجهیزات در حداقل و روش‌های ساده و قابل دسترس به کار برده شده است. به‌نظر می‌رسد برنامهٔ پیشنهادی من که پیش‌گیری کننده از بیماری‌های عروق قلبی و بیماری‌های مزمن است چطور می‌تواند به پوکی استخوان ربط پیدا کند؟ اما این در واقع همان برنامه‌ای است که موسسه‌های سرطان برای پیش‌گیری از انواع سرطان‌ها با روش‌هایی برنامه‌ریزی شده برای سلامتی و در جهت رسیدن به احساس خوب بودن در زندگی مورد تاکید قرار می‌دهند. بدن یك مجموعهٔ هماهنگ از تمامی اجزا و ارگان‌های تشکیل دهنده در آن است. وجود هر قسمت برای قسمت‌های دیگر مهم و حیاتی است. برای نمونه قلب و رگ‌های خونی همواره برای همه‌ی قسمت‌های دیگر حیاتی و مهم است، چرا که قطعاً در قوام و استحکام استخوانی و پیش‌گیری از شکستگی‌ها کمك زیادی می‌کنند. لانو و کاستلمن بیش از هزار و دویست مورد را بررسی کرده‌اند و نشان داده‌اند که:

۱. ایالات متحده امریکا و دیگر کشورهایی که بیشترین مقدار شیر و لبنیات و کلسیم را مصرف می‌کنند بیشترین میزان شکستگی‌های استخوانی در دنیا را دارند.
۲. شیر و محصولات لبنی و مکمل‌های کلسیمی خطر شکستگی‌های استخوانی را کاهش نمی‌دهند و در بعضی مطالعات حتی بیشتر هم کرده‌اند.
۳. رژیم‌های غذایی پرمیوه و با سبزیجات فراوان استحکام از راه مواد معدنی استخوان‌ها را بیشتر کرده و خطر شکستگی‌ها را کاهش داده است.

“ دکتر دین اُرنیش”

تبدیل گیرنده‌های متعدد در طول درمان سرطان پستان متاستاتیک

Journal of Medical Case Reports

■ پس‌زمینه:

درمان سیستمیک کمکی (Adjuvant systemic therapy) عود و مرگ ناشی از سرطان پستان را کاهش می‌دهد، اما عود دیرهنگام همچنان ممکن است رخ دهد. تصمیمات درمانی به شدت بر اساس ویژگی‌های بافت گیرنده گرفته می‌شود. بااینکه اکثریت قریب به اتفاق محل‌های متاستاتیک تبدیل گیرنده (receptor conversions) ندارند، ممکن است در زمان متاستاز و/یا در طول درمان رخ دهند. با این حال، تبدیل گیرنده‌های متعدد غیرمعمول است.

■ ارائه پرونده:

یک مورد غیرمعمول از بیماری را در این پرونده ارائه خواهیم داد که در ابتدا سرطان پستان اولیه با گیرنده استروژن مثبت، گیرنده پروژسترون مثبت و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ منفی تشخیص داده شد که پس از ۱۵ سال درمان، عود کرده بود.

تومور متاستاتیک او وضعیت گیرنده متفاوتی نسبت به تومور اصلی داشت. در طول دوره درمان، در زمان پیشرفت، بیوپسی جدید نشان داد که تومور او یک بار دیگر تغییر کرده است.

■ نتیجه‌گیری:

ردیابی تبدیل گیرنده (Tracking receptor conversions) در درمان سرطان پستان متاستاتیک از اهمیت برخوردار است. بررسی‌ها حاکی از آن است که تبدیل‌های گیرنده منفرد (Single receptor conversions) رخ می‌دهد، اما اطلاعات زیادی از تبدیل گیرنده‌های چندگانه در دست نیست. در این مورد، امکان تبدیل گیرنده‌های متعدد و اهمیت انجام بیوپسی‌های متعدد در طول دوره درمان متاستاتیک را روشن می‌کند.

گیرنده استروژن (ER) مثبت، گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ (HER2) منفی از شایع‌ترین گونهٔ سرطان پستان است که ۶۵ درصد موارد در زنان کمتر از ۵۰ سال و ۷۵ درصد موارد را برای زنان مسن رخ می‌دهد.

استفاده از اندوکرین تراپی با تاموکسیفن یا مهارکننده‌های آروماتاز به مدت ۵ تا ۱۰ سال، در کاهش میزان عود و مرگ بسیار مؤثر است، اما مقاومت اندوکرین (endocrine resistance) و عود دیررس (late relapse) ممکن است همچنان رخ دهد.

در این گزارش، پژوهشگران طی یک متاآنالیز نشان دادند عودهای سرطان پستان به طور پیوسته ۲۰ سال پس از تشخیص اولیه در بیمارانی که ۵ سال درمان کمکی اندوکرین را تکمیل کرده بودند، رخ می‌دهد. علاوه براین، سرطان پستان متاستاتیک (MBC:Metastatic Breast Cancer) به شدت با قطر تومور اصلی و وضعیت گره (Tumor Nodal:TN) آن همراه با خطرات عود از ۱۰ تا ۴۱ درصد بسته به درجه تومور و وضعیت TN مرتبط بود. اگرچه در سال‌های اخیر گام‌هایی در درمان سرطان پستان برداشته شده است، اما همچنان سرطان پستان متاستاتیک غیرقابل درمان است.

با این حال، جالب است که در کارآزمایی با نام CLEOPATRA، زیرمجموعه کوچکی از بیماران HER2 سرطان پستان متاستاتیک که به مدت ۸ سال بدون پیشرفت را ادامه دادند، اعتقاد بر این است که برخی به طور مؤثر با استفاده از پرتوزوماب (pertuzumab)، تراستوزوماب (trastuzumab) ودوستاکسل (docetaxel) درمان می‌شوند.

وضعیت گیرندهٔ استروژن (ER)، گیرنده پروژسترون (PR) و HER2 در راهنمایی پزشکان در تصمیم گیری‌های درمانی آن‌ها بسیار پر اهمیت هستند. در گذشته، تصمیمات بیشتر بر اساس ویژگی‌های بافتی محل اولیه و نه همیشه نواحی متاستاتیک بود. با این حال، نشان داده شده است که تغییرات در وضعیت ER، PR و HER2 از تومور پستان اولیه تا نواحی متاستاتیک دورتر که رخ می‌دهند، برانتخاب روش درمان سیستمیک تأثیر می‌گذارد. فرض براین است که این تبدیل‌های گیرنده نتیجه **ناهمگونی تومور** (tumor heterogeneity) و **انتخاب کلونال** (Clonal Selection) در نتیجه درمان است. تا به امروز، اطلاعات محدودی در مورد تبدیل گیرنده‌های متعدد در یک بیمار وجود دارد.

در اینجا موردی از یک بیمار را ارائه می‌دهیم که دو بار در طول دوره بیماری خود، تغییراتی در وضعیت گیرنده خود داشت و اینکه چگونه تکرار بیوپسی در زمان پیشرفت بیماری کلید تعیین درمان او بود.

■ شرح مورد:

یک خانم ۴۹ ساله در سال ۲۰۰۳ مبتلا به سرطان ER مثبت (۳+)، PR مثبت (۱-۲+)، HER2 (۲+)، هیبریداسیون درجا فلورسانس (FISH) منفی تشخیص داده شد. یک کارسینوم مجرای نفوذی سینه چپ درجه ۳، T2N2M0 بود. تجزیه و تحلیل BRCA1 و 2 منفی بود. او با چهار دورهٔ نئوادجوانت (neoadjuvant) دوستاکسل، دوکسوروبیسین و سیکلوفسفامید (TAC) تحت درمان قرار گرفت و متعاقبا ماستکتومی سمت چپ با تشریح غدد لنفاوی زیر بغل انجام گردید. نشانگرهای زیستی نشان دادند که ER مثبت (۳+)، PR منفی، و HER2 (۲+)، FISH منفی بود. بیمار پرتودرمانی کمکی را تکمیل کرد. سپس او تاموکسیفن کمکی را به مدت ۲ سال دریافت نمود و سپس مهارکننده‌های آروماتاز را به مدت ۱۳ سال تا عود ادامه داد.

در ۲۰۱۸ و در سن ۶۴ سالگی، در حالی که همچنان آناستروزول (anastrozole) مصرف می‌کرد، با دردِ پشت حاد سمت چپ مراجعه کرد. تصاویر، بیماری عود کننده را با یک توده زیر سینهٔ چپ جدید و ضایعه کتف چپ نشان داد. نمونه‌برداری از توده، کارسینوم ضعیفی را نشان داد که با کارسینوم مجرای منشا پستانی که GATA3، AE1-3 و ماماگلوبین را بیان می‌کند، سازگار بود. با این حال، این بار تومور ER منفی، PR منفی و HER2 منفی بود. (شکل ۱ و ۲)

(ctDNA) چندین جهش را نشان داد: ERBB2 (HER2) S310F 9.3٪، TP53 Q104 0.1٪، TP53 H178fs 3.7٪ (شکل ۱ B).

بیوپسی از ضایعه کتف چپ، کارسینوم متاستاتیک منطبق با سرطان پستان اولیه را نشان داد. بیوپسی استخوان ER منفی، PR منفی و HER2، ۲+ بود، و FISH به دلیل نقص فنی غیرقطعی بود (شکل ۱ C).

گیرنده آندروژن مثبت (۵-۱۰٪ ضعیف)، GATA3 مثبت، PD-L1 مثبت.

او **زولدرونیک اسید** (zoledronic acid) و **آتزولیزوماب** (atezolizumab) را با ناب-پاکلیتاکسل (nab-paclitaxel) به دلیل سنجش PD-L1 مثبت آغاز نمود و تا ژوئن ۲۰۱۹ پاسخ نسبی داشت (شکل ۱D و E).

در سپتامبر ۲۰۱۹، او پاسخ متفاوتی را در تصاویر پیگیری خود نشان داد، با بهبودی در غدد لنفاوی ساب‌پکتورال چپ و ضایعه در فرآیند کوراکوئید چپ، اما یک ضایعه جدید در T1 مشاهده شد (شکل ۱F).

ctDNA در آن زمان ERBB۲ (HER۲) S310F ۳,۸٪، TP۵۳ H۱۷۸fs ۱,۹٪، و CDH۱ R۸۷fs ۰,۱٪ را نشان داد (شکل ۱G). اسکن (PET-CT) بهبود ضایعه ساب‌پکتورال و متاستاز استخوانی پایدار را تا نوامبر ۲۰۱۹ نشان داد (شکل ۱H).

او علاوه بر این، تحت پرتودرمانی استریوتاکتیک بدن (stereotactic body radiation therapy:SBRT) را برای فرآیند کوراکوئید سمت چپ و مهره T1 بدن دریافت نمود تا پاسخ درمانی را تثبیت نماید (شکل ۱ I).

ctDNA انجام شده در می ۲۰۲۰ ERBB2 (HER۲) S۳۱۰F ۰,۵٪ و TP۵۳ H178fs ۰,۴٪ را نشان داد (شکل ۱ J).

تا آگوست ۲۰۲۰، او دو ضایعه کوچک کبدی داشت. آسپیراسیون و بیوپسی از کبد، تومور ER منفی، PR منفی، HER2 ۲+ توسط ایمونوهیستوشیمی (IHC) و مثبت توسط FISH گروه ۳ توسط ASCO CAP ۲۰۱۸ (کپی شماره ۷,۹ و نسبت ۱,۶۱) را نشان داد (شکل ۱K و شکل ۳).

این تومور همچنین AR مثبت ۱٪، PD-L1 SP142 مثبت ۲٪، PTEN مثبت ۹۰٪، CK7 مثبت، GATA3 مثبت و ماماگلوبین مثبت بود. او درمان موضعی با الکتروپوریشن غیرقابل برگشت (irreversible electroporation:IRE) دو ضایعه کوچک کبدی جداگانه برای کنترل بیماری خود داشت (شکل ۱L).

PET-CT انجام شده در اکتبر ۲۰۲۰ نشان داد که او پیشرفت کلی بیماری در کبد و استخوان داشت (شکل ۱M).

بنابراین، درمان او به **تراستوزوماب** (trastuzumab)، **کپسیتابین** (capecitabine) و **توکاتینیب** (tucatinib) تغییر یافت (شکل ۱N).

پیگیری PET-CT، پاسخ کامل بیماری قابل اندازه‌گیری را با ضایعه‌های باقیمانده غیر PET فلوروداکسی‌گلوکز (FDG) در احشاء و استخوان تا ژانویه ۲۰۲۱ نشان داد، با ضایعات استخوانی اسکلروتیک همچنان در اسکن دیده می‌شود (شکل ۱O).

ctDNA هیچ‌گونه تغییر جسمانی در خون او که با پاسخ مشاهده شده در PET-CT مرتبط باشد (شکل ۱P) شناسایی نکرد. PET-CT او که در نوامبر ۲۰۲۱ انجام شد، هنوز هیچ شواهدی از بیماری فعال نشان نداد (شکل ۱Q).

■ بحث:

تبدیل‌گیرنده (Receptor Conversion) در طول درمان سرطان پستان متاستاتیک رخ می‌دهد، اما تبدیل‌های متعدد همچنان مشاهده نشده است. طی یک متاآنالیز صورت پذیرفته، محققان دریافتند که تبدیل گیرنده ER، PR و HER2 از مثبت به منفی به ترتیب ۲۲,۵٪، ۴۹,۴٪ و ۲۱,۳٪ بود، در حالی که تبدیل گیرنده از منفی به مثبت ۲۱,۵٪، ۱۵,۹٪ و ۹,۵٪ بود. این موضوع نشان می‌دهد که تبدیل HER2، به ویژه از منفی به

مثبت، در مقایسه با وضعیت گیرنده هورمونی (hormone receptor:HR) به نسبت نادر است. طی یک بررسی گذشته‌نگر پژوهشگران به ارزیابی وضعیت گیرنده ER و PR تومورهای اولیه و نواحی متاستاتیک پرداختند و دریافتند که یک تبدیل در ۲۶٫۳٪ از بیماران رخ داده است. برخی از بیماران بیوپسی‌های دیگری نیز برای ارزیابی مجدد جهت تکرار تبدیل‌ها داشتند. گزارش‌ها نشان داد که ER و PR به ترتیب در ۲۶٫۸٪ و ۳۵٫۴٪ موارد تبدیل مجدد داشتند، اما اشاره‌ای به تبدیل مجدد HER2 وجود نداشت. تبدیل گیرنده می‌تواند پیش‌آگهی بیمار را تغییر دهد. در حالی که تبدیل HER2 از مثبت به منفی با پیش‌آگهی ضعیف همراه است، تبدیل HER2 از منفی به مثبت نتایج بهتری را در پی دارد.

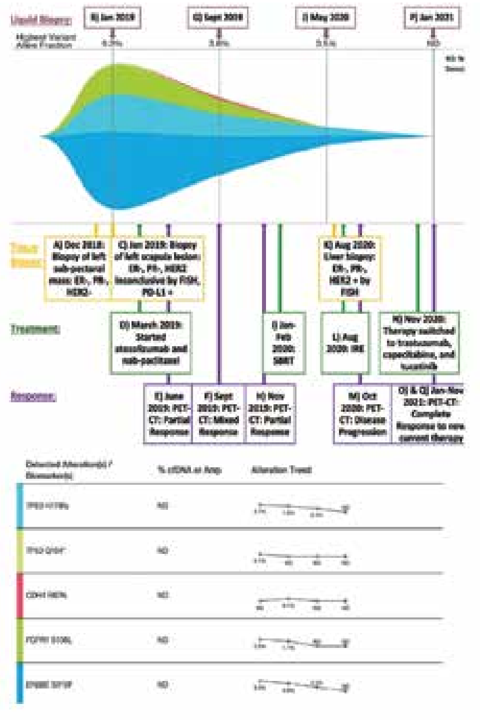
ctDNA می‌تواند در شرایط خاصی مفید باشد، اما تغییری در وضعیت HR را تشخیص نمی‌دهد و به اندازه بیوپسی بافت در تشخیص تشدید HER2 حساس نیست. بیوپسی بافت همچنان یک استاندارد مهم برای آنالیز مولکولی است و حساسیت بهتری در ارزیابی تشدیدها دارد. وضعیت گیرنده بیمار در ارائه دقیق‌ترین اطلاعات به پزشک برای انتخاب روند درمانِ مناسب از اهمیت برخوردار است. اگر وضعیت گیرنده تغییر نماید، ممکن است بیمار درمان ناکارآمد و سمیت (toxicity) اضافی بدون فایدهٔ درمانی دریافت کند.

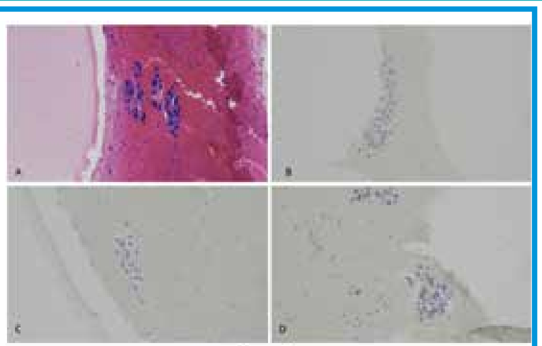
سپس پرسش مهم این است که هر چند وقت یا چه زمانی باید ضایعات بیمار را بیوپسی نمود تا تصمیم به تغییر روند درمانی گرفت؟ در این گزارش و پروندهٔ موردنظر، تصمیم گرفته شد، ctDNA بیمار را همراه با بیوپسی‌های متاستاتیک متعدد درزمان پیشرفت ردیابی نماییم.

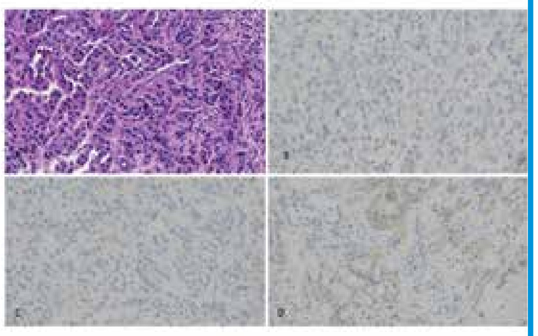
پزشکان واکنش متاستاتیک بیمار به درمان را از طریق معاینات تصویربرداری پیگیری نمودند و زمانی که مشخص گردید که او پیشرفت بیماری دارد، ضایعات بیمار را بیوپسی نموده و بار دیگر متوجه وجود تبدیل گیرنده دروی شدند. ct DNA ژنوتیپ سریع و دقیق را در بیماران مبتلا به سرطان پستان متاستاتیک ارائه می‌دهد که به انتخاب روش‌های درمانی در بیماران با جهش‌های عملی کمک می‌نماید. استفاده از ctDNA از این جهت جالب بود که او یک جهش ERBB2 داشت که سپس ناپدید گردید و با این وجود، تشدید HER2 را نیز تشخیص نداد. این موضوع نشان می‌دهد که اگرچه ctDNA گاهی اوقات می‌تواند برای ردیابی میزان پاسخ بیمار به درمان مفید باشد، اما همچنان امکان دارد برخی از تغییرات در تومور را از دست بدهد. بیوپسی بافتی ضایعه متاستاتیک، در صورت لزوم، بهترین آزمایش برای ارزیابی تغییرات است. با توجه به ماهیت تهاجمی بیوپسی بافت، زمانی که از نظر بالینی تغییری در روند بیماری مشاهده گردید، مانند مورد اشاره شده در این مقاله، (بیوپسی بافت) باید در نظر گرفته شود. همانطور که پیش‌تر نشان داده شد، ctDNA بیمار ما در حال کاهش بود در حالی که دچار یک ضایعهٔ جدید کبدی گردید.

جهش‌های HER2 و جهش‌های ER متقابلاً منحصر به فرد هستند و مکانیسم جداگانه‌ای از مقاومت حاصل شده را برای هر کدام نشان می‌دهند. علاوه بر این، جهش‌های HER2 نسبتاً نادر هستند و ۱٫۶ درصد از جهش‌های اولیه سرطان پستان را تشکیل می‌دهند. در زنان مبتلا به جهش HER2، پژوهش‌ها نتایج بالینی امیدوارکننده‌ای را در استفاده از **نراتینیب** (neratinib) به تنهایی یا در ترکیب با **فولوسترانت** (fulvestrant) نشان داد. سرطان پستان متاستاتیک در مقایسه با سرطان پستان اولیه، بار جهشی و تنوع کلونال بالایی را نشان می‌دهد، که می‌تواند به دلیل انتشار انتخابی در نقاط متاستاتیک کلون‌های مثبت و منفی از ضایعه اولیه، انتخابِ کلونال در طول پیشرفت بیماری و احتمالاً به دلیل روند درمانی، تکامل ژنومی در طول متاستاز، رانش بیولوژیکی، یا ساب کلون‌های کوچک غیرقابل تشخیص در تومورهای اولیه باشد و تنها زمانی آشکار می‌شوند که متاستاز رخ دهد. ممکن است این اتفاق برای بیمار ما افتاده باشد. او می‌توانست در تومور متاستاتیک اولیه ناهمگنی داشته باشد که در اصل قابل تشخیص نبود. تشخیص اولیه سرطان پستان او HR+ ،HER2– بود، سپس بیوپسی بافت نرم ضایعه متاستاتیک سرطان پستان اولیهٔ او HR– و HER2– توسط تست FISH بود. در زمان پیشرفت بیماری، کبد او نیز بیوپسی گردید و تومور HER2+ توسط FISH بود. **تصویربرداری مولکولی** (Molecular imaging) نیز می‌تواند به تشخیص هدفمند ضایعات برای بیوپسی کمک نماید. پزشکان توصیه نمودند که ادغام PET با (F–FES) را به عنوان ردیاب بیومارکر برای شناسایی نواحی ضایعات متاستاتیک ER می‌توان استفاده نمود.

امیدواریم در آینده، با ادغام ردیاب‌های اضافی در تعیین نواحی که دارای تنوع نشانگرها هستند، سبب به حداقل رسیدن انتخاب بیوپسی متاستاتیک تصادفی گردد.


تصویر ۱


تصویر ۲


تصویر ۳

ساخت، نوسازی، بازسازی و تجهیز کلیه پروژه های بیمارستانی
درمانی، سلامت و گردشگری
تامین منابع مالی،تجهیزات پزشکی، راه اندازی، بهره برداری،
بازارسازی، بازاریابی، معرفی و فروش پروژه
و کلیه امور مرتبط با سهام
دکتر برزو سالک مدیر عامل

دپارتمان نوسازی
کلیه خدمات و امور ساختمانی بصورت (Turn-key) یا مجزا در ارتباط با طراحی، ساخت و اجرای بیمارستان و مراکز درمانی از جمله ارائه برنامه فیزیکی، طراحی معماری، طراحی و مهندسی تاسیسات، محاسبات سازه و تامین کلیه تجهیزات پزشکی موردنیاز.

دپارتمان بازسازی
بازسازی کلیه پروژه‌های بیمارستانی، مراکز جراحی محدود، درمانگاهی، کلینیک‌ها، مطب‌ها، آزمایشگاه‌ها، مراکز تصویربرداری، داروخانه‌ها، مراکز فیزیوتراپی و...
باز طراحی، معماری داخلی، معماری منظر، مقاوم سازی سازه، طراحی واجرای مجدد تأسیسات، تجهیز و روزآمدسازی تجهیزات.

دپارتمان تجهیزات و تاسیسات
تامین کلیه تجهیزات پزشکی مورد نیازبخشهای بیمارستانی و مراکز درمانی.
تامین کلیه اقلام سرمایه ای، نیمه مصرفی و مصرفی/ عمومی، تخصصی و فوق تخصصی.
ارائه جداول تجهیزات پزشکی، اقلام هتلینگ و تاسیسات مورد نیاز بر مبنای نوع، مارک و مدل برحسب مراکز درمانی-بهداشتی.
تدوین ارائه برنامه بالینی و خدمات بهینه، راه اندازی و نگهداشت تجهیزات پزشکی و ارائه فهرست کامل تجهیزات پزشکی مورد نیاز مراکز، Clinical& Service Plan .

دپارتمان پروژه و سهام
مشاوره و برنامه ریزی در زمینه ارزش‌گذاری،تقویم قیمت،سهام بندی، امور مشارکتها.
واگذاری، خرید، فروش، معاوضه، تجمیع و جابجایی سهام کلیه مراکز درمانی و بیمارستانی و...

دپارتمان شهرکها و ساخت و ساز
ساختمان پزشکان، مجتمع‌های مسکونی، شهرکهای ویلایی.
پروژه‌های تجمیعی و کمپلکس‌های بیمارستانی و درمانی، تجاری، اداری، رفاهی، خدماتی، تفریحی، اقامتی.

دپارتمان گردشگری سلامت
کلیه خدمات شامل: مطالعات، اخذ مجوزات، منابع مالی،طراحی، نظارت، اجراء بهره برداری و واگذاری.

www.nvdorg.com
www.borzoosalek.com
www.iranbazsazi.com
info@nvdorg.com

شرکت سهامی خاص پزشکی مهر ایرانیان
(بیمارستان مهر پرند)
از تمامی همکاران پزشک، در گروه‌های تخصصی مختلف جهت مشارکت و همکاری آتی دعوت به عمل می‌آورد.
علاقمندان جهت کسب اطلاعات بیشتر می‌توانند با مراجعه به نشانی " پرند، بلوار سردار سلیمانی، ابتدای فاز شش، تقاطع بلوار رسول اکرم، پروژه بیمارستان مهر ایرانیان پرند" از پروژه بازدید و یا با شماره ۰۲۱-۵۳۴۵۷۰۰۰ تماس حاصل فرمایند.
"پزشکی امروز" هیچ‌گونه مسئولیتی در قبال امور قراردادی و حقوقی ندارد.

تازه‌های پزشکی: اثربخشی و ایمنی Bepirovirsen در عفونت مزمن هپاتیت B

NewEngland Journal /2022

عفونت مزمن ویروس هپاتیت B،از جمله معضل‌های عمده بهداشتی در سراسر جهان است، که طی تخمین ۱/۵ میلیون عفونت جدید و ۸۲۰،۰۰۰ مرگ در هر سال (عمدتاً از سیروز و کارسینوم هپاتوسلولار) رخ می‌دهد . هدف از درمان دستیابی به درمان عملکردی است. یعنی از دست دادن طولانی‌مدت آنتی ژن سطحی هپاتیت نوع بی (HBsAg)، با یا بدون تبدیل سرمی HBsAg (مثبت برای آنتی‌بادی‌های علیه HBsAg)، و حفظ دی‌ان‌ای HBV غیرقابل شناسایی پس از قطع درمان. علی‌رغم درمان طولانی مدت با نوکلئوزید یا درمان آنالوگ نوکلئوتید (NA) (درمان خط اول عفونت HBV)، کمتر از ۵درصد از بیماران پس از ۱۲ ماه از درمان، HBsAg را از دست می‌دهند، که نیاز به روش‌هایی با قابلیت دستیابی به درمان عملکردی را نشان می‌دهد.

بپیروویرسن (Bepirovirsen) یک اُلیگونوکلئوتید آنتی سنس است که تمام RNAهای پیام رسان ویروس هپاتیت B را هدف قرار می‌دهد و برای کاهش سطح پروتئین‌های ویروسی عمل می‌کند. اما در فاز دوم این کارآزمایی ، ۴ هفته بپیروویرسن سبب کاهش سریع و وابسته به دوز در سطوح HBsAg و در برخی شرکت‌کنندگان کاهش گذرای HBsAg گردید. فعالیت **ایمنی‌تحریکی** (Immunostimulatory) بپیروویرسن از طریق گیرندۀ ناقوسی‌شکل شمارۀ ۸ (TLR8) ممکن است با کاهش HBsAg مرتبط باشد. در این کارآزمایی فاز ۲b را برای بررسی اثربخشی و ایمنی درمان ۱۲ و ۲۴ هفته‌ای بپیروویرسن در شرکت‌کنندگان مبتلا به عفونت مزمن HBV انجام گرفت که یا درمان NA پایدار دریافت می‌کنند یا درمان NA دریافت نمی‌کنند. برای ارزیابی دوام پاسخ، نتیجه اولیه اثربخشی از دست دادن HBsAg و دی‌ان‌ای HBV به مدت ۲۴ هفته پس از قطع درمان با بپیروویرسنی بود که در غیاب درمان ضد ویروسی تازه آغاز گردیده بود.

■ **مواد و روش‌ها** :

یک کارآزمایی غیرکور تصادفی فاز ۲b ، شامل شرکت‌کنندگان مبتلا به عفونت مزمن HBV که نوکلئوزید یا آنالوگ نوکلئوتید (NA) دریافت می‌کردند یا دریافت نمی‌کردند، انجام پذیرفت. شرکت کنندگان به طور تصادفی به تزریق زیرجلدی هفتگی بپیروویرسن با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم به مدت ۲۴ هفته (گروه ۱)، بپیروویرسن با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم به مدت ۱۲ هفته و سپس ۱۵۰ میلی‌گرم به مدت ۱۲ هفته (گروه ۲)، بپیروویرسن در یک دوز ۳۰۰ میلی گرم به مدت ۱۲ هفته و سپس دارونما به مدت ۱۲ هفته (گروه ۳)، یا دارونما به مدت ۱۲ هفته و سپس بپیروویرسن با دوز ۳۰۰ میلی گرم به مدت ۱۲ هفته (گروه ۴) تقسیم شدند. گروه های ۱، ۲ و ۳ دوزهای بپیروویرسن را دریافت کردند. پیامد اولیه کاهش سطح آنتی ژن سطحی هپاتیت نوع بی (HBsAg) زیر میزان تشخیص و یک سطح دی‌ان‌ای HBV زیر حد تعریف (quantification) بود که به مدت ۲۴ هفته پس از پایان برنامه ریزی‌شده درمان با بپیروویرسن، بدون داروی ضد ویروسی تازه آغاز شده حفظ گردید.

■ **نتایج** :

در این کارآزمایی فاز ۲b، بپیروویرسن با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم در هفته به مدت ۲۴ هفته منجر به از دست دادن پایدار HBsAg و دی‌ان‌ای HBV در ۹ تا ۱۰ درصد از شرکت کنندگان مبتلا به عفونت مزمن HBV گردید. آزمایش‌های بزرگتر و طولانی‌تر برای ارزیابی اثربخشی و ایمنی bepirovirsen مورد نیاز است.

ماهنامه
پزشکی امروز
علمی
شماره ۱۲۵۲ سال سی‌ویکم ، ۱۲ صفحه
آبان و آذر ۱۴۰۱
صاحب امتیاز و سردبیر:
مهندس اردوان سیف‌بهزاد
مدیرمسئول و دبیر علمی : دکتر برزو سالک
زیرنظر شورای نویسندگان
دبیر علمی‌علوم پایه : دکتر مهدی نوروزی
دبیرعلمی‌دندانپزشکی‌وسلامت‌دهان:دکتررضایزدانی
پزشکی‌امروز به‌منظور افزایش سطح آگاهی و اعتلای دانش پزشکی برای تمامی رشته‌های مختلف پزشکی در سراسرکشور توسط پست ارسال می‌گردد.
آدرس: تهران، شهرک غرب ، خیابان حسن سیف ،کوچه نهم پلاک ۱۹ ، واحد اول
تلفن: ۴-۸۸۳۷۱۰۰۱
فکس: ۸۸۳۷۱۰۰۵
توزیع سراسر کشور
صفحه‌آرایی: پزشکی‌امروز
چاپ: نشانه، ایرانشهرجنوبی، پایین‌تراز سمیه، پلاک۱۰۷
نسخه های الکترونیک مجزا از نشریه را در سایت پزشکی امروز دریافت نمایید.
وب‌سایت: www.pezeshkyemrooz.com
ارسال مقاله: pezeshkyemroozweekly@gmail.com
اینستاگرام : pezeshkyemrooz
کانال تلگرام: pezeshkyemrooz
Whatsapp : ۰۹۱۰۲۱۳۳۴۶۳
پیشنهاد ، انتقادوهماهنگی: ۰۹۱۲۳۱۴۸۲۶۶