

فهرست مطالب

فصل ۱ - پلاکت‌ها در ارتباط با التهاب و ترمیم بافت	۹
فصل ۲ - خصوصیات پلاسمای غنی از فاکتورهای رشد (PRGF): اجزاء و فرمولاسیون	۲۱
فصل ۳ - ترمیم و بازسازی: اتصال نقاط بین انعقاد، سیستم ایمنی، عصبی حسی و فیبروز	۲۹
فصل ۴ - تاثیر پلاسمای غنی از فاکتورهای رشد بر سلول‌ها و بافت‌های سیستم اسکلتی - عضلانی: از غضروف مفصلی تا عضلات و اعصاب	۳۹
فصل ۵ - مداخله مولکولی با فاکتورهای رشد غنی از پلاسمای برای افزایش پرفیوژن عضلانی و بازسازی بافت در بیماری‌های ایسکمیک، درمان PRGF عضله ایسکمیک و قلب	۴۹
فصل ۸ - رویکردی جدید در درمان آسیب دیدگی‌های مفاصل: ترکیبی از تزریق پلاسمای غنی از پلاکت درون مفصل و استخوان	۵۹
فصل ۹ - استئوآرتریت زانو: یک در مقابل دو سیکل درمانی ارتشاح PRGF	۶۹
فصل ۱۰ - پلاکت‌های غنی از فاکتورهای رشد (PRGF) در ارتباط با آسیب دیدگی رباط در حین ورزش کردن	۷۷
فصل ۱۱ - تندینوپاتی و درمان آن؛ دلیل و چالش‌های استفاده بالینی از PRP	۹۳
فصل ۱۲ - ارتشاح PRGF در لگن و مفصل ران برای درمان جراحات‌های لیگامان و تاندون	۱۰۵
فصل ۱۳ - درمان زیستی کمکی نوین و تطبیق پذیر در درمان نوروپاتی‌ها	۱۱۳
فصل ۱۴ - مسیرهای سیگنالینگ	۱۲۳
فصل ۱۵ - آشنایی با اثر PRF در علم جوانسازی	۱۵۱
فصل ۱۶ - تکنیک‌های تزریق فیبرین غنی از پلاکت (PRF)	۱۶۷
فصل ۱۷ - بازسازی مو با فیبرین غنی از پلاکت	۲۰۹

مقدمه

سرزمین ایران، مهد دانش و خرد، از دیرباز درخششی بی‌بدیل در تاریخ پزشکی جهان داشته است. در قرون میانه، زمانی که بسیاری از نقاط جهان در تاریکی جهل فرو رفته بودند، پزشکان ایرانی چون ابن‌سینا، محمد بن زکریای رازی، سید اسماعیل جرجانی و اهوازی، با تألیف آثاری همچون قانون و الحاوی، چراغ راه بشریت شدند و قرن‌ها مرجع آموزش پزشکی در شرق و غرب عالم به شمار می‌رفتند. این پیشینه تاریخی درخشان، میراثی گرانبه‌است که امروز نیز الهام‌بخش پژوهشگران ایرانی در مسیر گسترش مرزهای دانش پزشکی است.

در عصر حاضر، پزشکی بازساختی و طب ترمیمی به‌عنوان یکی از شاخه‌های نوظهور علوم پزشکی، افق‌های تازه‌ای در درمان بیماری‌ها و بازگرداندن کیفیت زندگی به بیماران گشوده است. از میان روش‌های متنوع این حوزه، استفاده از فرآورده‌های خونی غنی از پلاکت همچون Platelet-Rich Plasma (PRP) و Platelet-Rich Fibrin (PRF) به‌سرعت جایگاهی ویژه در درمان اختلالات پوستی، ارتوپدی، دندانپزشکی و حتی جراحی ترمیمی یافته‌اند. این روش‌ها با تکیه بر ظرفیت طبیعی بدن در بازسازی بافت‌ها، تلفیقی هوشمندانه از تجربه‌های بالینی، زیست‌شناسی سلولی و فناوری‌های نوین به شمار می‌روند.

ایران امروز نیز با اتکا به سرمایه انسانی فرهیخته و پژوهش‌های بین‌المللی معتبر، توانسته است در زمره ده کشور برتر جهان در تحقیقات سلول‌های بنیادی جای گیرد. آمارهای پایگاه‌های استنادی معتبر نظیر ISI و Scopus نشان می‌دهد که مقالات منتشرشده توسط پژوهشگران ایرانی در زمینه سلول‌های بنیادی، طب بازساختی و درمان‌های مبتنی بر PRP و PRF، با استنادات فراوان مورد توجه جامعه علمی جهانی قرار گرفته‌اند.

نگارنده و مترجمین این اثر نیز طی سال‌های اخیر در حوزه ترمیم زخم‌های مزمن و حاد با رویکرد سلول‌های بنیادی و فرآورده‌های خونی پژوهش‌هایی را به انجام رسانده که نتایج آن در مجلات معتبر بین‌المللی منتشر شده و مورد استناد جامعه علمی قرار گرفته است. از جمله می‌توان به مقالاتی در زمینه کاربرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی در ترمیم زخم‌های دیابتی و نیز مطالعات بالینی در خصوص اثربخشی فاکتورهای رشد مشتق از پلاکت در بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده اشاره کرد که در نشریاتی همچون Stem Cell Research & Therapy و Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine انتشار یافته‌اند. این پژوهش‌ها، که در بسیاری از آنها تجربیات عملی نویسنده در درمان بیماران به کار گرفته شده، نشان داده‌اند که ترکیب دانش بازساختی با فناوری‌های نوین می‌تواند امیدی تازه به بیماران ببخشد.

این کتاب حاصل ترجمه و تألیف جمعی از معتبرترین یافته‌های علمی در حوزه کاربرد PRP و PRF در پزشکی بازساختی و طب ترمیمی است. هدف از نگارش آن، فراهم ساختن منبعی جامع برای پزشکان، پژوهشگران و دانشجویان است تا بتوانند ضمن آشنایی با مبانی علمی این روش‌ها، با کاربردهای عملی و بالینی آنها نیز آشنا شوند. امید است که این اثر بتواند سهمی هرچند اندک در ارتقای دانش پزشکی کشور و گسترش مرزهای علم در جهان ایفا نماید.

با احترام

دکتر حمیدرضا رحیمی

دانشیار پزشکی مولکولی و پژوهشگر سلول‌های بنیادی، دانشکده پزشکی مشهد.

عضو هیات مدیره انجمن علمی پزشکی مولکولی ایران

فصل ۱

پلاکت‌ها در ارتباط با التهاب و ترمیم بافت

خلاصه

پلاکت‌های خون از سلول‌های مگاکاریوسیت در مغز استخوان و در مقیاس زیاد تولید می‌شوند. وظیفه‌ی اصلی این پلاکت‌های بدون هسته، جلوگیری از دست رفتن خون بدن در آسیب‌های عروقی و کمک به فرآیند ترمیم بافت‌هاست. به این منظور آنها به یکدیگر متصل شده، رنج وسیعی از متابولیت‌ها را ترشح و پروتئین‌ها را فعال می‌کنند. پروتئین‌ها در اندامک‌هایی ذخیره می‌شود که با تحریک پلاکت‌ها دچار اگزوسیتوز می‌شوند.

پلاکت‌های فعال شده همچنین با تبدیل شدن به پروکواگولانت^۱ در فرآیند شکل‌گیری ترومبین شرکت کرده و به تشکیل لخته‌های فیبرینی کمک می‌کند. پلاکت‌ها میکروپارتیکل‌هایی آزاد می‌کنند که به عنوان drones در واکنش‌های هموستاتیک و پاتولوژیک دور از parent thrombus شرکت می‌کنند.

آنها همچنین نقش اصلی را در رگ‌زایی، ایمنی ذاتی و اکتسابی دارند و در التهاب و host defense شرکت می‌کنند. به این منظور غشای گلیکوپروتئینی که دارای رسیپتور گلبول سفید، محل ذخیره و سنتز پروتئین‌های اتصالات کمربندی، انعقادی و فاکتورهای فیبرینولیتیک، رشد، سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها، پروتئین‌های ضد میکروبی، پروتئازها و مهارکننده‌های پروتئاز است دارند. در پروسه‌ی ترشح، این ترکیبات در فعالیت‌هایی مانند stem cell recruitment، مهاجرت و بلوغ سلول‌های بافتی، تشکیل و نمو عروق خونی و شکل‌گیری DNA-NET به طور همزمان، پلاکت‌ها و میکروپارتیکل‌ها در بیماری‌های ماژور قلبی عروقی (آترو اسکlerوزیس، ترومبوزیس)، سرطان (انتشار سلول‌های تومور و متاستاز)، بیماری‌های التهابی (روماتیسم مفصلی) و سپسیس.

Enigmatically، آنها پروتئین‌هایی با نقش مخالف هم ترشح می‌کنند (مثل pro-anti-angiogenic).

چالش اینجا کشف کردن و رمزگشایی از نقش پروتئین‌های ترشح شده و سازگار کردن این پروسه‌های طبیعی با روند درمانی مشتق از پلاکت‌ها در آسیب‌ها و بیماری‌هاست.

1. Procoagulant

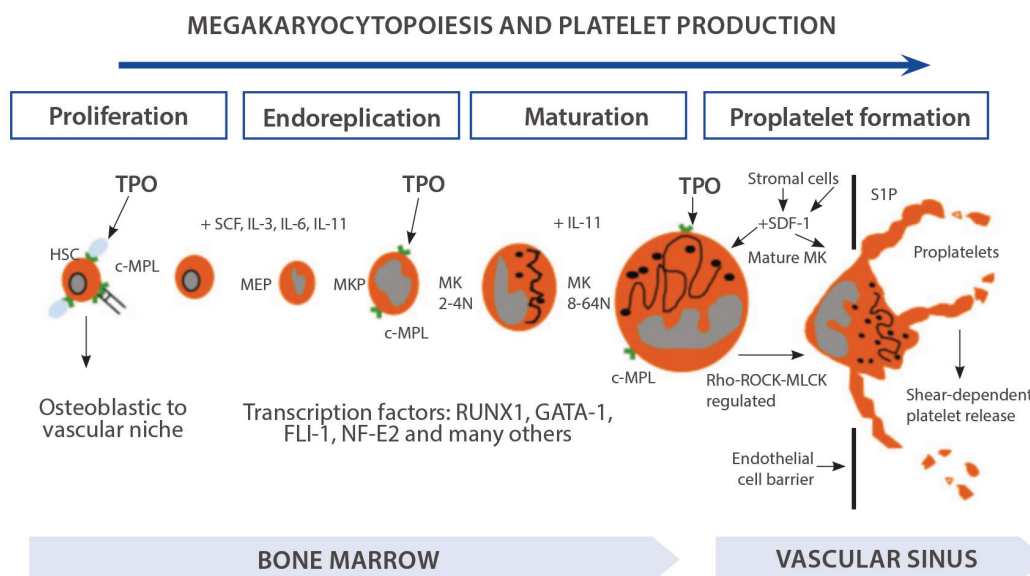
۱. مقدمه

پلاکت‌ها در مقیاس‌های بزرگ از مگاکاریوسیت‌ها - سلول‌های چند سلولی ساخته شده از سلول‌های بنیادی خونساز در یک پروسه‌ی چند مرحله‌ای که توسط ترومبوپوئیتین TPO در مغز استخوان تنظیم می‌شود. پس از تکثیر اولیه سلول‌های تک‌هسته‌ای، MKها تحت پلی پلوئیدی قرار می‌گیرند: هنگامی که بالغ می‌شوند، به سد اندوتلیال سینوس عروقی مهاجرت می‌کنند و فرآیندهای طولانی به نام پروپلاکت‌ها را در جریان خون گسترش می‌دهند.

پلاکت‌ها یا به طور مستقیم جوانه می‌زنند یا به شکل پروپلاکت (شکل نابالغ پلاکت) آزاد شده و در گردش خون و به خصوص در ریه‌ها شکسته می‌شوند.

مراحل میانی شامل تقسیم دبل‌ی شکل پیش پلاکت‌ها و تکثیر آنهاست.

پلاکت‌های بی‌هسته‌ی دیسکی شکل در مقیاس‌های بزرگ ۱۵۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰۰ میکرولیتر در خون در گردش هستند و طول عمرشان ۷ تا ۱۰ روز است. نقش اصلی آنها حفظ هموستاز و جلوگیری از خونریزی است (شکل ۲). به این منظور پلاکت‌ها دارای رنج به خصوصی از رسپتورها هستند. برای خاصیت چسبندگی دارای (GPIb)^۱ هستند که با فاکتور فون ویل براند (VWF)^۲ که محدود به ماتریکس بوده و به عنوان لیگاند عمل می‌کند. همین طور GPVI که کلاژن را شناسایی می‌کند و یک جزء اصلی ماتریکس ساب اندوتلیال است. گیرنده‌های پلاکتی برای آگونیست‌های محلول، به طور عمده به seven transmembrane domain superfamily تعلق دارند و شامل P2Y1 و P2Y12 هستند که به ADP متصل شده و در همین زمان PAR-1 و PAR-4 پاسخ به ترومبین را هماهنگ می‌کنند. لیست کامل رسپتورهای سطحی در شکل ۳ نمایش داده شده است.



شکل ۱.

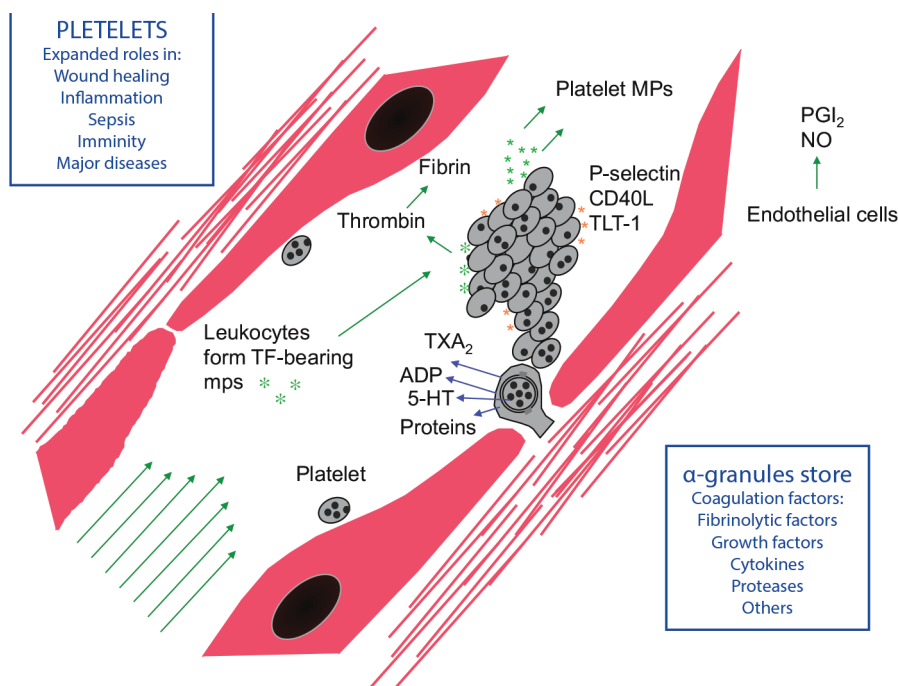
شماتیک مراحل مگاکاریوسیتوپوئیز و تولید پلاکت. پروسه با سلول بنیادی هماتوپوئیتیک (HSC)^۱ آغاز می‌شود که به جایگاه عروقی در مغز استخوان مهاجرت کرده، در ابتدا تکثیر شده و سپس وارد چرخه‌ای از تغییرات می‌شود که با endoreplication و بالغ شدن آغاز می‌شود. این چرخه به شدت وابسته به ترومبوپوئیتین (TPO) می‌باشد. محتوای کروموزومی یک مگاکاریوسیت بالغ می‌تواند به ۶۴n یا ۱۲۸n برسد، مرحله‌ای که در آن شکل‌گیری سیستم غشایی و پروتئین‌های لازم برای تشکیل پلاکت انجام می‌شود. فاکتورهای ترجمه زیادی به همراه اینتراکشن‌هایی با محیط (stromal cells, ECM proteins) در فرآیند بلوغ مگاکاریوسیت‌ها دخیل هستند. در نهایت مگاکاریوسیت‌های بالغ به سینوس‌های عروقی مهاجرت می‌کنند، در آنجا از طریق مسیرهای سیگنال‌دهی درون سلولی از تشکیل برجستگی‌های طولانی به نام پروپلاکت‌ها حمایت می‌کنند که از طریق اتصالات سلول‌های اندوتلیال به جریان خون نفوذ می‌کنند. و یا پلاکت‌ها مستقیماً از انتهای آنها جوانه می‌زنند، یا به عنوان ساختارهای بزرگتر تحت تاثیر برش شکسته شده و در گردش خون به پلاکت‌ها تقسیم می‌شوند. MEP, MK-erythroid پیش‌ساز، MKP و MK پیش‌ساز.

1. Glycoprotein Ib
2. Von Willebrand Factor
3. Proteinase-Activated Receptor-1
4. Hematopoietic Stem Cells

چندین مسیر سیگنال‌دهی درون سلولی منجر به تغییرات ساختاری در اینتگرین $\alpha\text{IIb}\beta 3$ می‌شود که آن را قادر می‌سازد به فیبرینوژن (Fg) یا سایر پروتئین‌های اتصال‌ی متصل شود که پل پلاکت^۱ را در مرحله نهایی تجمع پلاکتی، تشکیل می‌دهد. تماس پلاکت به پلاکت به پروتئین‌های جی غشایی GPs اجازه می‌دهد تا تعامل و تثبیت توده را انجام دهند (شکل ۳). سلول‌های اندوتلیال، مانع محافظتی در برابر خون تشکیل می‌دهند و واکنش‌پذیری پلاکت‌ها را با ترشح نیتریک اکسید (NO) و پروستاسالین (PGI_2) کاهش می‌دهند یا این کار را از طریق بیان آنزیم‌های تجزیه‌کننده ADP انجام می‌دهند. اما پس از دست دادن ECs یا اصلاح ساختاری آنها (مانند آترواسکلروز یا التهاب)، پلاکت‌ها مداخله می‌کنند.

پلاکت‌های متصل و فعال‌شده، روی ماتریکس خارج سلولی در معرض (ECM) پخش شده، به خصوص کلاژن. متابولیت ترشح می‌کنند، مواد ارگانل‌های ذخیره‌ای را آزاد می‌کنند. این فرآیندها هم تشکیل ترومبوز وابسته به جریان و هم ترمیم بافت متعاقب آن را ترویج می‌کنند. پس از فعال شدن قوی پلاکت‌ها، انتقال فسفاتیدیل سرین (PS) از سطح درونی به بیرونی دولا به فسفولیپیدی باعث می‌شود که غشای پلاکتی پیش انعقادکننده باشد. پلاکت‌ها در هسته مرکزی توده‌ها (یا ترومبوز) محکم‌تر پک شده‌اند و تغییرات گسترده‌تری نسبت به پلاکت‌های موجود در پوسته خارجی دارند. بنابراین، انتقال املاح درون ترومبوز و فعالیت ترومبین موضعی، تشکیل فیبرین و پایداری ترومبوز را تنظیم می‌کند.

فیبرین برای لخته شدن خون و ترمیم زخم ضروری است و سایر سلول‌های خونی را به دام می‌اندازد در حالی که پلاکت‌ها به عنوان hub یا مرکز در شبکه فیبرین عمل می‌کنند و در نهایت باعث جمع شدن لخته می‌شوند. تشکیل توده‌های پلاکتی پایدار مربوط به ADP، نه فیبرین، برون ریزی پلازما را محدود می‌کند و باعث ترمیم بافت می‌شود. در آسیب‌شناسی، پلاکت‌های بیش فعال و تشکیل خود به خود یا آمبولیزاسیون کنترل نشده توده‌های پلاکتی که به شدت گردش خون را مختل یا مسدود می‌کنند، منشأ ترومبوز شریانی و سکته هستند.

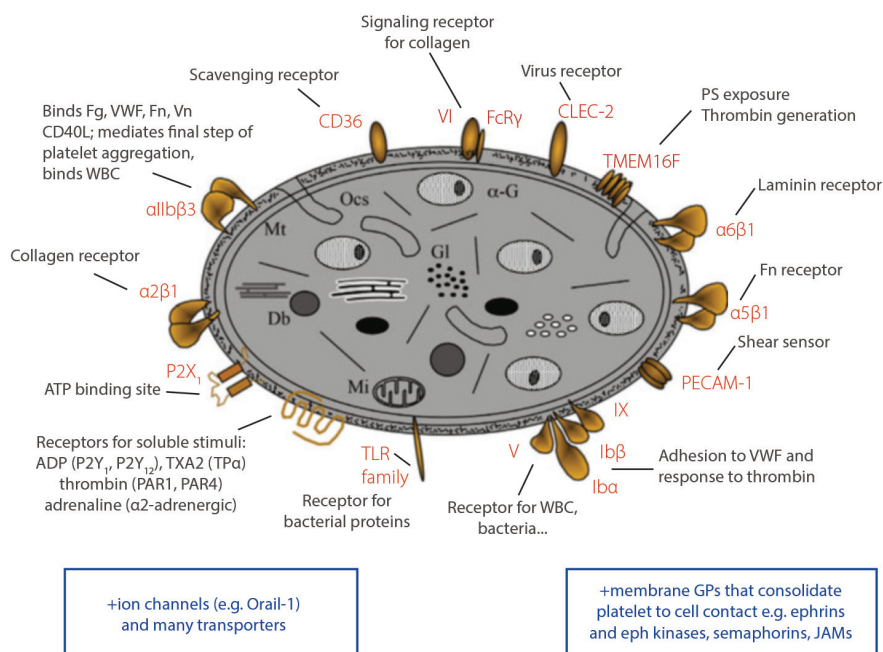


شکل ۲.

شماتیک هایلایت شده نقش بیولوژیکی پلاکت‌ها. پلاکت‌ها وقتی با عناصر ساب اندوتلیال برخورد می‌کنند، می‌چسبند، فعال می‌شوند و متابولیت‌ها و ذخایر گرانول ترشح می‌کنند که باعث تشکیل توده پایدار در محل آسیب می‌شوند. اندازه ترومبوز توسط جریان خون و تنظیم‌کننده‌های ترشح شده از سلول‌های اندوتلیال (NO ، PGI_2) محدود می‌شود. تولید ترومبین در توده باعث تشکیل فیبرین، تثبیت پلاگ هموستاتیک و آزادسازی MPsهای پیش انعقادی می‌شود. همچنین حوضچه‌های ذخیره‌سازی پروتئین‌های فعال بیولوژیکی ترشح‌شده با گرانول α و نقش‌های اصلی غیر هموستاتیک پلاکت‌ها هایلایت شده‌اند.

۲. پلاکت‌ها به عنوان منبعی از پروتئین‌ها و متابولیت‌های فعال بیولوژیکی

اسفنگوزین ۱-فسفات، متابولیتی که قادر به تحریک میتوژنز و تکثیر سلولی است، در طی لخته شدن از پلاکت‌ها آزاد می‌شود و به تشکیل ماتریکس فیبرونکتین (Fn)، یکپارچگی مانع اندوتلیال و بیان فاکتور بافتی (TF) در عروق کمک می‌کند. اسید لیزوفسفاتیدیک و فاکتور فعال‌کننده پلاکت (PAF) دیگر متابولیت‌های آزاد شده هستند. پاسخ اولیه اصلی پلاکت‌ها، و موضوع اصلی این بررسی، آزادسازی مخازن ذخیره‌سازی عوامل فعال بیولوژیکی از گرانول‌ها است.



طراحی که ساختار سطحی پلاکت‌های در حال استراحت را برجسته می‌کند و بسیاری از GP‌های غشایی ضروری را نشان می‌دهد که واسطه چسبندگی پلاکت‌ها و پاسخ‌های تجمع در هموستاز هستند. تاکنون فراوان‌ترین گیرنده $\alpha IIb\beta 3$ است که با بیش از ۱۰۰۰۰۰ نسخه در هر پلاکت وجود دارد و در نتیجه اهمیت آن را در عملکرد پلاکت منعکس می‌کند. α ، α -G، JAMs: h، α -I، DB، بدن مترکم، Mio، میتو کندی، Gl، ذخیره گلیکوژن، Mt، حلقه میکروتوبول، OCS، سیستم کانالی سطح باز.

1. Combatting Disease
2. Junction Adhesion Molecules