

پیشگفتار.....	۶
فصل ۱: سلول‌های بنیادی در پزشکی بازساختی در اسب.....	۷
فصل ۲: استئوآرتریت اسب.....	۳۷
فصل ۳: استراتژی‌هایی برای تقویت درمان‌های سلولی مبتنی بر سلول‌های استرومایی مزانشیمی.....	۳۷
فصل ۴: سلول‌های بنیادی مزانشیمی و پلاسمای غنی از پلاکت برای درمان لامینیت مزمن اسب.....	۵۵
فصل ۵: پزشکی بازساختی در بیماری‌های اسکلتی-عضلانی اسب.....	۷۳
فصل ۶: زخم قرنیه در سگ‌ها و گربه‌ها: کاربرد بالینی جدید درمان ترمیمی.....	۱۲۷
فصل ۷: با استفاده از تزریق زیر ملتحمه پلاسمای اتولوگ غنی از پلاکت.....	۱۲۷
فصل ۸: درمان‌های مبتنی بر اگزوزوم‌ها در سگ و گربه: رویکردی نوین در بیماری‌های بدخیم و غیربدخیم.....	۱۵۵
فصل ۹: سلول‌های بنیادی در دامپزشکی-وضعیت فعلی و گزینه‌های درمان.....	۱۷۵
فصل ۱۰: فولیکول‌های موی اسب: منبع نوین سلول‌های بنیادی پوستی اسب، در پزشکی بازساختی اسب.....	۲۲۷
واژه یاب.....	۲۴۹

پزشکی بازساختی و سلول درمانی به عنوان یک رویکرد نوین در پزشکی مدرن امروزی به منظور جایگزینی، ترمیم و بازسازی اندام‌ها و بافت‌ها می‌باشد که بر اساس درمان‌های بیولوژیکی و طبیعی و از همه مهم‌تر غیرتهاجمی و بدون هرگونه درد و خونریزی و همچنین بر پایه استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت (PRP)، بخش عروقی استروما (SVF)، انواع سلول‌های بنیادی (اتولوگ و آلوژن)، سلول‌های بالغ و فرآورده‌های حاصل از سلول، بافت و ژن بنا شده است. ویژگی‌های منحصر بفرد و طبیعی سلول‌های بنیادی و فرآورده‌های حاصل از آن، این نوع درمان را به گزینه مناسب برای درمان بیمارانی که به روش‌های مرسوم درمانی پاسخ نمی‌دهند و یا اثربخشی مطلوب از آن دریافت نمی‌کنند، تبدیل کرده است. به طوری که از این گونه درمان‌ها در بیماری‌هایی چون آسیب دیدگی و پارگی تاندون‌ها، دردهای حاد و مزمن، ترمیم زخم‌های حاد و مزمن، دردهای عصبی عضلانی، آرتروز و یا استئوآرتریت، ترمیم بافت‌های عصبی، بیماری کرون، ترمیم پوست، مو و زیبایی، جوانسازی، جلوگیری از پیری، در دندانپزشکی و جراحی‌ها و بیماری‌های دهان و دندان و بویژه در دامپزشکی و بیماری‌های دام‌های کوچک و بزرگ بدون هیچ گونه عارضه جانبی و همچنین طول مدت درمان کوتاه و از همه مهم‌تر با هزینه‌های پایین درمانی می‌توان استفاده نمود. بر همین اساس تدوین کتابی جامع در زمینه کاربرد پزشکی بازساختی و سلول درمانی در دامپزشکی بر پایه جدیدترین درمان‌های نوین پزشکی و با رویکرد مبتنی بر شواهد و مستندات علمی، ضروری و حیاتی برای کشور ما می‌باشد. کتاب پیشرو به عنوان اولین منبع علمی و کاربردی در این زمینه می‌باشد که بر اساس تحقیقات، بررسی‌ها و تجربیات و همچنین اسناد علمی توسط اینجانب و همکاران بالینی و اساتید دانشگاه‌ها و وزارت بهداشت تدوین شده است که شامل ۸ فصل مجزا با طبقه‌بندی گویا و منظم می‌باشد. امید است کتاب حاضر مرجع علمی و کاربردی برای استفاده دست‌اندرکاران همکاران حوزه پزشکی بازساختی و سلول درمانی به ویژه متخصصین و دامپزشکان، دانشجویان گروه‌های مختلف پزشکی و کلینیک‌های دامپزشکی و همچنین مراکز علمی و فناوری باشد. لازم به ذکر است که از تمامی افراد صاحب نظر در حوزه پزشکی بازساختی و سلول درمانی تقاضا دارم پیشنهادات خود را به آدرس انتشارات رویان پژوه یا سایت www.Dr.Verdi.com ارسال نمایند.

دکتر جواد وردی

استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

فصل ۱

سلول‌های بنیادی در پزشکی بازساختی در اسب

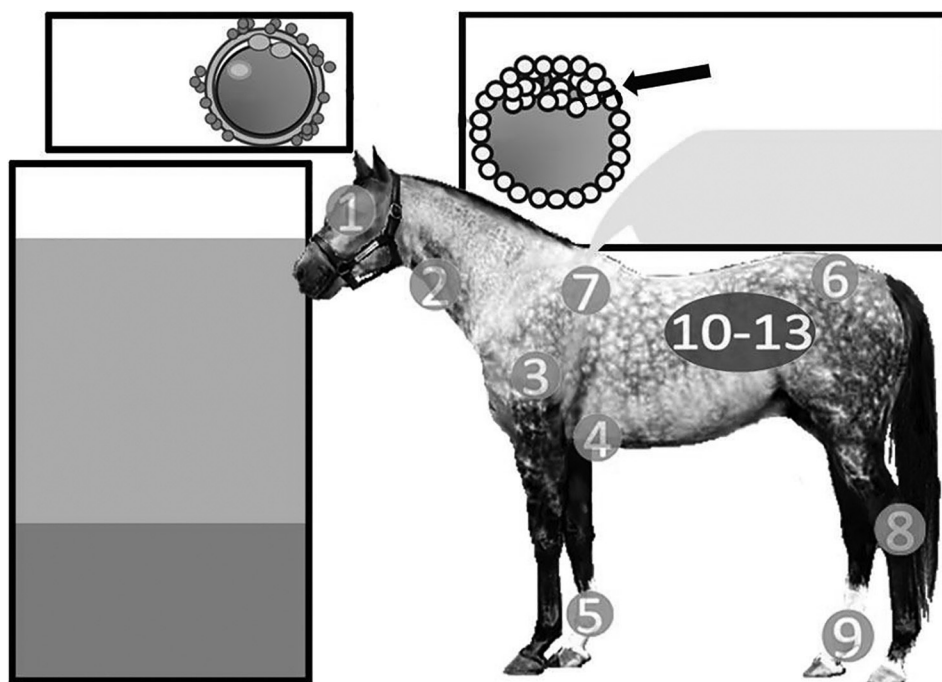
طبق اساطیر یونانی، کبد پرومتئوس هر شب پس از آنکه عقابی به عنوان مجازاتی برای آتش دادن به بشر جدا می‌کرد، دوباره رشد می‌کرد. از این رو، برخلاف تصور رایج، مفهوم بازسازی بافت و اندام جدید نیست. در اوایل قرن بیستم، مطالعات کشت سلولی و حفظ اندام خارج از بدن توسط الکسیس کارل، برخی از آنها با هوانورد مشهور چارلز لیندبرگ، پایه‌ای برای بسیاری از پزشکی بازسازی‌کننده مدرن ایجاد کرد. در حالی که باورها و اکتشافات اولیه دستاوردهای قابل توجهی را در پزشکی بازساختی پیش‌بینی می‌کردند، پیشرفت‌های دانش در رشته‌های علمی متعدد، و همچنین فناوری‌های تصویربرداری و تشخیص در سطح نانو و میکرومولکولی، در ۲۰ سال گذشته به پیشرفت‌های انفجاری کمک کرده‌اند. آماده سازی، ترکیبات و کاربردهای تقریباً بی حد و حصر از ۳ جزء اصلی پزشکی بازساختی، یعنی سلول‌ها، مواد زیستی و مولکول‌های زیست فعال، الگوی جدیدی از گزینه‌های درمانی آینده را برای اکثر گونه‌ها ایجاد کرده است. با این حال، به‌طور فزاینده‌ای واضح است که علی‌رغم تشابه‌های قابل توجه بین گونه‌ها و درون گونه‌ها، هیچ درمان بازساختی "یک اندازه مناسب" وجود ندارد. به همین ترتیب، هنوز دارویی کشف نشده است که عواقب زمان، ضربه و بیماری را کاملاً معکوس کند. با این وجود، تردیدی وجود ندارد که وعده و پتانسیل پزشکی بازساختی برای همیشه رویه‌های پزشکی را تغییر داده است. اسب یک تازه وارد نسبتاً در کاربردهای پزشکی بازساختی است، با این حال در حال حاضر کار زیادی برای گنجاندن درمان‌های بازساختی جدید در مراقبت‌های استاندارد وجود دارد. این فصل بر وضعیت فعلی و آینده بالقوه سلول‌های بنیادی در پزشکی بازساختی اسب متمرکز است.

۱-۱- مقدمه

پزشکی بازساختی بازگرداندن ساختار و عملکرد بافت‌ها یا اندام‌هایی است که در اثر زمان، بیماری یا جراحی آسیب دیده‌اند. به طور معمول، سلول‌ها، مولکول‌های زیست فعال و مواد زیست سازگار، به تنهایی یا با هم، برای هدایت تشکیل بافت توسط سلول‌های بومی در گیرنده یا ایجاد ساختارهای زنده در آزمایشگاه برای کاشت استفاده می‌شوند. تلاش‌های متمرکز در زمینه پزشکی بازساختی و پیشرفت‌های بیوتکنولوژی به کشف قوی و گزینه‌های درمانی بالقوه زیادی کمک کرد. از دست دادن عملکرد طبیعی بافت اسکلتی عضلانی می‌تواند برای اسب‌ها زندگی حرفه‌ای و به طور بالقوه پایان‌بخش باشد. جای تعجب نیست که اهداف بافتی طب احیا کننده اسب شامل غضروف [۷-۱]، تاندون/باط [۸-۲۴]، استخوان [۲۵-۳۲] لامینای سم [۳۳] و منیسک [۳۴] باشد. پوست اسب [۳۵] و قرنیه [۳۶]، در میان دیگران، نیز برای درمان ترمیمی در نظر گرفته شده‌اند. سلول‌ها و بیومواد ممکن است سرعت بهبودی را افزایش داده و تسریع کنند یا بر شرایط مزمنی که نسبت به درمان‌های موجود مقاوم هستند غلبه کنند. با این حال، اجزا و رویه‌های پزشکی بازساختی به طور ذاتی متنوع هستند و اجرای استراتژی‌های درمانی ایمن و مؤثر نیازمند مراحل افزایشی است. به این ترتیب، تعدادی از ملاحظات مهم در مورد ادغام درمان‌های پزشکی بازساختی جدید در عمل استاندارد وجود دارد. سلول‌هایی که در مراحل مختلف رشد از اهداکنندگان و بافت‌های مختلف برداشت می‌شوند، یکسان نیستند و به محرک‌های محیطی واکنش متفاوتی نشان می‌دهند. اگرچه شرایط آزمایشگاهی کنترل شده برای تکثیر محیط‌های بافت طبیعی طراحی شده است، اما محیط‌های بومی را نمی‌توان به طور کامل در محیط آزمایشگاهی بازسازی کرد. از این رو، کارآزمایی‌های پیش بالینی که ارزیابی‌های متعدد را در یک دوره زمانی معنی‌دار ترکیب می‌کنند، برای توسعه درمان‌های استاندارد حیاتی هستند. شاید بیشترین اهمیت این باشد که اثربخشی یک درمان باشد. طراحی شده برای جایگزینی یا بازسازی بافت به پاسخ ذاتی گیرنده و کیفیت خود درمان بستگی دارد. رویکردهای استاندارد شده برای نیازهای بالینی خاص که با رویه‌های تعیین‌شده تأیید شده‌اند، به پیشرفت رو به جلو در زمینه پزشکی بلزساختی اسب کمک می‌کنند.

در ایالات متحده، سازمان غذا و دارو (FDA) بر درمان سلول‌های بنیادی انسانی و محصولات مرتبط نظارت دارد. مقررات مربوط به استفاده از سلول‌های انسانی، بافت‌ها و محصولات مبتنی بر سلول و بافت در سال ۲۰۰۶ منتشر شد [۳۷، ۳۸]. محصولات بسته به کاربرد مورد نظر و میزان پردازش مورد نیاز برای تهیه آنها به عنوان ابزارهای بیولوژیکی یا دارویی پزشکی تنظیم می‌شوند. در هر صورت، FDA دارای اختیارات اجرایی است. نظارت بر محصولات داروهای احیا کننده دامپزشکی توسط مرکز بیولوژیک دامپزشکی وزارت کشاورزی ایالات متحده (USDA)، مرکز پزشکی دامپزشکی (CVM) شعبه FDA یا هر دو انجام می‌شود. USDA بر مواد بیولوژیک نظارت دارد، در حالی که FDA بر مواد افزودنی غذایی، داروها و دستگاه‌ها نظارت می‌کند و هر دو بر بیولوژیک‌های حیوانی نظارت می‌کنند که به عنوان داروهای جدید

حیوانی نیز واجد شرایط هستند. حداقل دستکاری سلولهای انسانی یا بافت غیرساختاری توسط FDA به عنوان "فرآوری که ویژگیهای بیولوژیکی مرتبط سلولها یا بافتها را تغییر نمی‌دهد" تعریف شده است (۲۱CFR۱۲۷۱.۳(f)(۱)). تا به امروز، هیچ مقررات منتشر شده‌ای خاص برای محصولات و درمانهای مبتنی بر سلولهای بنیادی دامپزشکی وجود ندارد. با این حال، داروهایی که از حداقل استانداردهای دستکاری که توسط مرجع تنظیم کننده تعریف و تفسیر شده است فراتر می‌روند، ممکن است به عنوان داروهایی تلقی شوند که قبل از بازاریابی و فروش نیاز به بررسی و تایید دارند. علاوه بر این، یک داروی حیوانی جدید تا حدی به عنوان تعریف شده است.



شکل ۱-۱: طرح شماتیک منابع سلولهای بنیادی اسب

تنوع فنوتیپهای سلولی در بین و درون جمعیت‌های سلولی به خوبی در پزشکی بازساختی اسب شناخته شده است [۴۱، ۶۰]. فنوتیپهای سلولی خاص در مراحل مختلفی در طول فرآیند جداسازی و کشت سلولی، از جمله فرآیند پاساژ (جدا کردن سلولها از یک ظرف کشت و افزودن آنها به ظرف دیگر) انتخاب می‌شوند [۲۹].

۱-۲- جداسازی انواع سلول‌های بنیادی

سلول‌های استرومایی چند توان مشتق شده از مغز استخوان (BMSCs) در آسپیره‌های متوالی ۵ و ۵۰ میلی لیتری مغز استخوان از ایلئوم و استرنبرا در اسب‌های ۲ تا ۵ ساله مقایسه شد [۵۲]. در آسپیراسیون از همان محل برداشت، بخش ۵ میلی لیتری اول دارای بالاترین تراکم BMSC بود، اما در شرایط آزمایشگاهی استخوان‌زا بود. هر کالایی که برای استفاده در تشخیص، درمان، کاهش، درمان، پیشگیری از بیماری یا تأثیر گذاشتن بر ساختار یا عملکرد بدن در نظر گرفته شده است. اگرچه ممکن است که درمان با سلول‌های بنیادی همولوگ تحت نظارت عمل دامپزشکی قرار گیرد، بسیاری از محصولات پزشکی بازساختی مشمول قوانین و مقرراتی هستند که در مورد داروهای جدید حیوانی اعمال می‌شود، از جمله داروهایی که برای استفاده تحقیقاتی هستند (CFR ۵۱۱.۳۲۱).

در بریتانیا، جمع‌آوری، ذخیره‌سازی، پردازش، تولید و مدیریت سلول‌های بنیادی اسب برای استفاده به عنوان یک درمان اتولوگ برای اسب‌های غیرغذایی توسط اداره داروهای دامپزشکی (VMD) از طریق مجوزهای مرکز سلول‌های بنیادی اسب (PCDOCS #۴۳۱۰۶۴-) تنظیم می‌شود. ۷۳-VMGN ۱۵ مجوزهای تولید. این مجوز توسط VMD زمانی اعطا می‌شود که آنها متقاعد شوند که: (۱) رفاه حیوانات مورد استفاده در جمع‌آوری سلول‌های بنیادی اسب رعایت می‌شود. (۲) فرآیند تولید یک محصول سازگار و ایمن تولید می‌کند. و (۳) مرکز تحت نظارت یک جراح دامپزشک یا شخصی که واجد شرایط لازم برای اداره مرکز است باشد.

مجوز پس از ارائه درخواست و بازرسی از امکانات داده می‌شود. پس از اعطای مجوز، بازرسی مجدد دوره‌ای تسهیلات صورت خواهد گرفت. این احتمال وجود دارد که محیط نظارتی مربوط به پردازش و استفاده از سلول‌های بنیادی اسب در طول زمان تکامل یابد. در سایر حوزه‌های قضایی، مقررات مشابهی ممکن است وجود داشته باشد یا در طول زمان توسعه یابد.

صرف نظر از صلاحیت، محصولات برای تجویز بیمار باید معیارهای ایمنی و کارایی و حداقل استانداردهای استرلیتی، خلوص و قدرت را داشته باشند. ملاحظات اضافی محصول مبتنی بر سلول شامل، تا حدی، مشخصات محصول، پتانسیل انتقال بیماری، کنترل نشان‌دهنده شده فرآیند تولید، ایمنی‌زایی و رهایی از تومور یا دیگر تشکیل بافت ناخواسته است. فقط محصولاتی که توسط یک یا هر دو آژانس تایید شده‌اند می‌توانند به صورت قانونی در ایالات متحده عرضه شوند. تولیدکنندگان و حامیان مالی مجاز هستند خودشان تعیین کنند که آیا محصولاتشان نیاز به بررسی آژانس دارد یا خیر. با این حال، اگر هر یک از آژانس‌ها پس از عرضه محصول بدون بررسی آنها مخالفت کنند، تولیدکننده می‌تواند با تحریم‌های اجرایی مواجه شود و ملزم به پس گرفتن محصول شود. اگرچه دستورالعمل‌های خاصی در حال حاضر برای محصولات دارویی بازساختی دامپزشکی، از جمله سلول‌های بنیادی در دسترس نیست، اما ممکن است مقررات آینده مشابه استانداردهای فعلی FDA برای محصولات انسانی و همچنین قوانین FDA و USDA