فهرست مطالب

پیشگفتار ۱۳

فصل اول : سیستم عصبی مرکزی و تمایززدایی ۱۵

چکیده ۱۵

۱ - بازسازی ساقه عصبی مرکزی، سلول بنیادی و تمایززدایی ۱۵

۱. ۱ آسیب و بازسازی سیستم عصبی مرکزی ۱۵

۲ - تمایززدایی آستروسیت‌ها در شرایط in Vivo و In vitro ۱۸

۱. ۲ تمایززدایی آستروسیت‌ها در شرایط In Vivo ۱۸

۲. ۲ تمایززدایی آستروسیت‌ها در شرایط in vitro ۲۰

۳- برنامه‌ریزی مجدد مستقیم سلول‌های استروسیت به سلول‌های عصبی بالغ و یا پیش‌سازهای عصبی در شرایط in vitro و in vivo ۲۲

۱. ۳ برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های استروسیت به سلول‌های عصبی بالغ در in vitro ۲۲

۲. ۳ برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های استروسیت به سلول‌های عصبی بالغ در شرایط in vivo ۲۳

۴- تمایززدایی سلول‌های دیگر در CNS ۲۴

۵- نتیجه‌گیری و دیدگاه‌ها ۲۴

فصل دوم : بازسازی و تمایززدایی اعصاب محیطی ۲۹

چکیده ۲۹

۱- بازسازی اعصاب محیطی ۲۹

۲ - مروری بر روندترمیم عصب محیطی ۳۰

۳ -تمایززدایی سلول شوان پس از آسیب عصبی ۳۱

۴ - مکانیزم‌های مولکولی تمایززدایی سلول شوان ۳۲

۱. ۴ عوامل رونویسی ۳۲

۲. ۴ مسیر سیگنالینگ مسئول تمایززدایی سلول شوان ۳۳

۳. ۴ سایر فاکتورهای مؤثر در تمایززدایی سلول‌های شوان ۳۸

۵ - MiRNA در تمایززدایی سلول شوان ۳۹
۶ - تقویت سلول‌های شوان برای گسترش بازسازی عصب ۴۰

فصل سوم : تمایززدایی و قلب ۴۵

چکیده ۴۵
۱ - بیماری قلبی ۴۵
۲ - دیدگاه‌های تاریخی و جاری در بازسازی قلب انسان ۴۶
۳ - مدل بازسازی قلب ۴۷
۳.۱ بازسازی قلب در رده پایین مهره‌داران ۴۷
۳.۲ بازسازی محدود در قلب جوندگان ۴۷
۴ - نقش تمایززدایی و تکثیر کاردیومیوسیت‌ها در بازسازی قلب ۴۸
۴.۱ تمایززدایی کاردیومیوسیت‌های گورخرماهی ۴۸
۴.۲ تمایززدایی کاردیومیوسیت‌های موش ۵۰
۴.۳ تمایززدایی کاردیومیوسیت انسان ۵۰
۵ - موانع بازسازی قلب پستانداران ۵۲
۵.۱ کاردیومیوسیت‌های کوچک، تک‌هسته‌ای و دیپلوئید با آنزیم تکثیر ۵۲
۵.۲ تنظیم‌کننده‌های چرخه سلولی ۵۲
۵.۳ مانع اپی‌ژنتیک برای تکثیر کاردیومیوسیت‌ها ۵۳
۶ - کنترل قدرت بازسازی قلب ۵۵
۶.۱ ارتقا بازسازی قلب با تنظیم چرخه سلولی ۵۵
۶.۲ تنظیم مسیر سیگنالینگ فعال در تکثیر کاردیومیوسیت‌ها ۵۶
۶.۳ افزایش تکثیر کاردیومیوسیت‌ها توسط miRNA ۵۷
۷ - منابع سلولی دیگر مؤثر در بازسازی و احیای قلب ۵۸
۷.۱ سلول‌های پیش‌ساز قلبی ۵۸
۷.۲ ترمیم قلب با برنامه‌ریزی مجدد مستقیم ۵۹

فصل چهارم : تمایززدایی و سیستم کلیه ۶۷

چکیده ۶۷
۱ - معرفی رشد کلیه ۶۷
۲ - تمایززدایی سلول بافت استخوان رنال و بازسازی کلیه ۶۸
۲.۱ معرفی آسیب حاد کلیه ۶۸
۲.۲ اپیدمیولوژی آسیب حاد کلیه ۶۸
۲.۳ آسیب‌های سلول لوله‌ای در پاتوژنز آسیب حاد کلیه دخیل هستند ۶۹
۲.۴ ترمیم آسیب و بازسازی کلیه ۷۰
۲.۵ تمایززدایی سلول‌های لوله‌ای رنال پروکسیمال ۷۰

۲.۶ تغییرات سلول‌های اپیتلیال لوله‌ای پروگزیمال در طی تمایززدایی ۷۰
۲.۷ تمایز مجدد سلول‌های لوله‌ای تمایززدایی شده ۷۲
۲.۸ مکانیزم‌های مولکولی نوسازی سلول چرخشی رنال پروکسیمال ۷۲
۲.۹ دیگر سلول‌های بنیادی مرتبط با بازسازی کلیه و سهم آن‌ها در بازسازی ۷۴
۲.۱۰ کار آینده ۷۷
۳ - تمایززدایی پودولیت و بیماری‌های کلیه ۷۸
۳.۱ ناسازگاری مرتبط با HIV (HIVAN) و تمایززدایی پودوسیت‌ها ۷۸
۳.۲ نوروپاتی دیابتیک و تمایززدایی پودوسیت‌ها ۸۱

فصل پنجم : تمایززدایی و ترمیم و بازسازی اسکلتی عضلانی ۸۹

چکیده ۸۹
۱ - ترمیم غضروف مفصلی و تمایززدایی کندروسیت ۸۹
۱.۱ معرفی آسیب و ترمیم غضروف مفصلی و تمایززدایی کندروسیت‌ها ۸۹
۱.۲ تمایززدایی کندروسیت در کشت مونولایر ۹۰
۱.۳ واسطه‌های تمایززدایی ناشی از کندروسیت مرتبط با OA ۹۱
۱.۴ مکانیسم‌های مسئول تمایززدایی غضروف کندروسیت‌ها ۹۱
۲- بازسازی و تمایززدایی استخوان ۹۴
۲.۱ بازسازی استخوان گورخرماهی و تمایززدایی استئوبلاست ۹۴
۲.۲ بازسازی استخوان در پستانداران و تمایززدایی ۹۵
۳ - بازسازی و تمایززدایی عضلات اسکلتی ۹۶
۳.۱ بازسازی ماهیچه اسکلتی پستانداران ۹۶
۳.۲ بازسازی ماهیچه دوزیستان ۹۷
۳.۳تمایززدایی myotube پستانداران ۹۷

فصل ششم : تمایززدایی و بازسازی پوست ۱۱۱

چکیده ۱۱۱
۱ - پوست، هموستازی و سلول‌های بنیادی اپیدرمی ۱۱۱
۲ - تمایززدایی سلول‌های اپیدرمی به سلول‌های بنیادی اپیدرمی یا پیش‌سازها ۱۱۲
۳ - مکانیسم مولکولی تحت تمایززدایی کراتینوسیت اپیدرمی ۱۱۳
۴ - برنامه‌ریزی مجدد کراتینوسیت‌ها به سلول‌های پرتوان ۱۱۵
۵ - iPSC مخصوص بیماران از کراتینوسیت‌ها ۱۱۶
۶ - ملانوسیت اپیدرمی و تمایززدایی ۱۱۸
۶.۱ تکامل و رنگدانه در ملانوسیت‌ها ۱۱۸
۶.۲ ملانوسیت و تمایز زدایی ۱۱۹

فصل هفتم : تمایززدایی و سیستم بینایی ۱۲۵
چکیده ۱۲۵
۱ - تمایززدایی و بازسازی شبکیه ۱۲۵
۱.۱ معرفی بازسازی شبکیه ۱۲۵
۱.۲ توسعه و ساختار شبکیه چشم ۱۲۶
۱.۳ بازسازی شبکیه وابسته به سلول‌های اپیتلیال رنگدانه‌ای شبکیه ۱۲۷
۱.۴ بازسازی شبکیه وابسته به مولر گلیا ۱۳۱
۲ - تمایززدایی و بازسازی عدسی ۱۳۸
۲.۱ معرفی بازسازی عدسی ۱۳۸
۲.۲ توسعه و ساختار عدسی ۱۳۸
۲.۳ مدل بازسازی عدسی ۱۳۸
۲.۴ مکانیسم‌های مولکولی بازسازی عدسی ۱۳۹
۲.۵ چشم‌انداز ۱۴۳

فصل هشتم : ترمیم عروق خون، آترواسکلروزیس و تمایززدایی ۱۵۱
چکیده ۱۵۱
۱ - معرفی ۱۵۱
۲ - فرایند تمایززدایی SMC ها ۱۵۲
۳ - کنترل رونویسی در تمایززدایی SMC ۱۵۲
۴ - SMC: تعدیل فنوتیپی، سوئیچینگ یا تمایززدایی ۱۵۳
۵ - تعدیل فنوتیپی SMC، ترمیم عروق و آترواسکلروزیس ۱۵۳
۶ - مکانیسم مولکولی مرتبط با تعدیل فنوتیپی SMC ۱۵۴
۶.۱ عوامل مسئول تعدیل فنوتیپی SMC ۱۵۴
۶.۲ فاکتور رونویسی KLF4 ۱۵۴
۶.۳ مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک مرتبط با سوئیچینگ فنوتیپی SMC ۱۵۵
۶.۴ MiRNA ۱۵۶

فصل نهم: تمایززدایی و بافت چربی ۱۶۱
چکیده ۱۶۱
۱ - معرفی بافت چربی و تمایززدایی چربی ۱۶۱
۲ - روش‌های تمایززدایی سلول‌های چربی بالغ ۱۶۲
۳ - تغییر بیان ژن در طی تمایززدایی چربی سلولی ۱۶۴
۴ - مزایای سلول‌های DFAT به عنوان منابع درمان مبتنی بر سلول ۱۶۵
۵ - مکانیسم سیگنالینگ تمایززدایی اصولی چربی‌ها ۱۶۶
۶ - پتانسیل تمایز چند خطی سلول‌های DFAT و کاربرد ۱۶۶

۶.۱ چربی‌زایی ۱۶۶
۶.۲ استئوژنز و کندروژنز ۱۶۷
۶.۳ میوژنز ۱۶۸
۶.۴ آنژیوژنز ۱۶۹
۶.۵ نوروژنز ۱۷۱
۷ - مقایسه بین سلول‌های ASC، DFATها و MSC ها ۱۷۲
۸ - نتیجه‌گیری و دیدگاه ۱۷۲

فصل دهم : تمایززدایی و بازسازی اندام ۱۷۷

چکیده ۱۷۷
۱ - معرفی ۱۷۷
۲ - مدل سیستم برای مطالعه بازسازی ۱۷۸
۲.۱ بازسازی پلاناریا ۱۷۸
۲.۲ بازسازی هیدرا ۱۷۹
۲.۳ بازسازی اندام سمندر آبی ۱۸۰
۲.۴ بازسازی دم قورباغه Xenopus ۱۸۰
۲.۵ بازسازی قلب گورخرماهی و بازسازی باله ۱۸۰
۲.۶ بازسازی کبد پستانداران ۱۸۱
۳ - مبنای سلولی برای بازسازی ۱۸۲
۳.۱ "Neoblasts" پرتوان و بازسازی پلاناریا ۱۸۳
۳.۲ سلول‌های بنیادی چندگانه بالغ و بازسازی هیدرا ۱۸۳
۳.۳ مولدین محدودیت نسب و بازسازی دم Xenopus Tadpole ۱۸۴
۳.۴ تمایززدایی کاردیومیوسیت و بازسازی گورخرماهی ۱۸۴
۳.۵ تمایززدایی سلولی، سلول بنیادی و بازسازی اندام سمندر آبی یا گورخرماهی ۱۸۵
۳.۶ سلول‌های کبدی بالغ، سلول‌های بنیادی کبد و بازسازی کبد پستانداران ۱۸۶
۴ - فاکتور رشد برای بازسازی ۱۸۷
۴.۱ عوامل رشد اپیدرمی (EGFs) ۱۸۷
۴.۲ فاکتورهای رشد فیبروبلاست (FGFs) ۱۸۸
۴.۳ عوامل رشد شبه انسولین (IGF) ۱۹۰
۴.۴ عوامل رشد اندوتلیال عروقی (VEGFs) ۱۹۰
۴.۵ فاکتورهای رشد ناشی از پلاکت (PDGFs) ۱۹۰
۴.۶ پروتئین‌های مورفوژنتیک استخوان (BMPs) ۱۹۱
۵ - مبنای مولکولی برای بازسازی ۱۹۱
۵.۱ مسیرهای سیگنالینگ (شکل ۱۰,۲) ۱۹۱

۵.۲ مکانیسم اپی‌ژنتیکی زمینه‌ساز بازسازی ۱۹۹
۶ - آنچه تفاوت در توانایی بازسازی را کنترل می‌کند ۲۰۱
۶.۱ سلول‌های بنیادی/پیش‌ساز ساکن ۲۰۱
۶.۲ پتانسیل تمایززدایی ۲۰۲
۶.۳ پتانسیل دگر تمایزی ۲۰۳
۶.۴ ژن‌های ویژه بازسازی ۲۰۳
۶.۵ تفاوت اصلاح اپی‌ژنتیکی ۲۰۴
۶.۶ پاسخ ایمنی و التهاب ۲۰۵
۷ - پزشکی بازساختی ۲۰۶
۷.۱ درمان مبتنی بر سلول‌های بنیادی ۲۰۶
۷.۲ مهندسی بافت ۲۰۷
۷.۳ پروتئین‌ها و مولکول‌های کوچک ۲۰۷
۸ - چشم‌انداز ۲۰۸

فصل یازدهم : تمایززدایی و پزشکی بازساختی: گذشته و آینده ۲۲۱

چکیده ۲۲۱
۱ - تمایززدایی و پلاستیسیته سلولی ۲۲۱
۱.۱ درک کلی از تمایز ۲۲۲
۱.۲ هویت سلولی و پلاستیسیته ۲۲۲
۱.۳ تمایززدایی در حس وسیع و باریک ۲۲۶
۲ - وضعیت کنونی و روندهای نوظهور در تمایززدایی و پزشکی بازساختی ۲۲۸
۲.۱ تجزیه و تحلیل کتابخانه‌ای پزشکی بازساختی ۲۲۸
۲.۲ تجزیه و تحلیل کتابشناسی سنجش تمایززدایی سلولی ۲۲۸
۳ - مطالعات تمایززدایی در گیاه‌شناسی ۲۳۱
۴ - چشم‌انداز تمایززدایی سلولی ۲۳۴
۴.۱ تمایززدایی و RNAهای غیرکدگذاری ۲۳۴
۴.۲ تمایززدایی و وزیکول‌های خارج سلولی ۲۳۵
۴.۳ چشم‌انداز تمایززدایی در پزشکی بازساختی ۲۳۶

فصل دوازدهم : انتشارات مرتبط نویسندگان ۲۴۳

انتشارات مرتبط نویسندگان ۱: تمایززدایی سلول‌های اپیدرمی به سلول‌های بنیادی در داخل بدن ۲۴۳
انتشارات مرتبط نویسندگان ۲: تمایز زدایی: رویکردی جدید در تحقیقات سلول‌های بنیادی ۲۴۴
انتشارات مرتبط نویسندگان ۳: سلول‌های بنیادی پوستی: چیزهای جدید و برخی قرضی ۲۴۴
انتشارات مرتبط نویسندگان ۴: آیا سلول‌های بنیادی خونساز می‌توانند منبع جایگزین برای بازسازی پوست باشند؟ ۲۴۵

انتشارات مرتبط نویسندگان ۵: القاء تطبیق یافته نشان‌دهنده چند توان بودن کراتینوسیت‌های تمایززدایی شده انسان بالغ است ۲۴۶
انتشارات مرتبط نویسندگان ۶: سلول‌های بنیادی پرتوان القایی ۲۴۶
انتشارات مرتبط نویسندگان ۷: سلول‌های بنیادی پرتوان القایی تا چه اندازه از بالینی فاصله دارند؟ ۲۴۷
انتشارات مرتبط نویسندگان ۸: آیا می‌توان با استفاده از MicroRNAها برنامه‌ریزی مجدد سلولی را کنترل کرد؟ ۲۴۷
انتشارات مرتبط نویسندگان ۹: سلول‌های بنیادی اپیدرمال: به روزرسانی پتانسیل آنها در پزشکی بازساختی ۲۴۸
انتشارات مرتبط نویسندگان ۱۰: بخش سلول‌گرا: نقش‌های جدید در هدایت‌ترمیم و بازسازی زخم پوست ۲۴۹
انتشارات مرتبط نویسندگان ۱۱: کنترل اپی‌ژنتیکی برنامه‌ریزی مجدد و دگرتمایزی با تغییرات هیستون ۲۴۹
نشریه مرتبط با نویسندگان ۱۲: چه چیزی قدرت بازسازی را در حیوانات تعیین می‌کند؟ ۲۵۰

واژه‌یاب ۲۵۱

اطلس رنگی ۲۵۳

پیشگفتار

پیامبر اکرم (ص) می فرمایند:

ما تصدّق النّاس بصدقه أفضل من علم ینشر؛ هیچ صدقه‌ای که مردم دهند از علمی که منتشر شود بهتر نیست.

ما به عنوان شاگردان مکتب شهید دکتر سعید کاظمی آشتیانی و دیگر دانشمندان ایران زمین، خود را موظف دیدیم که در راستای گسترش و پیشرفت پزشکی بازساختی کشور قدم‌هایی هرچند کوچک اما موثر برداریم.

در سال ۲۰۰۱ برای اولین بار مبحث تمایززدایی سلولی بیان شد و مورد استقبال دانشمندان گوناگون در حوزه‌های گیاه‌شناسی تا جانورشناسی در سراسر دنیا قرار گرفته شد. تمایززدایی سلولی به یک دانش جذاب و درحال گسترش در سال‌های اخیر تبدیل شده است. در تحقیقات بسیاری جهت بررسی تمایززدایی سلولی بر روی گیاهان، بی‌مهرگان، دوزیستان و پستانداران، توسعه و بازسازی بیولوژیکی بافت مشاهده شده است. برای مثال جوپلینگ کریس و همکارانش در تحقیقات خود از طریق فرآیند تمایززدایی سلولی، بازسازی قلب گورخرماهی را کشف کردند.

ما به دلیل اهمیت دانش تمایززدایی که به یک دانش استراتژی در پزشکی بازساختی تبدیل شده است، تصمیم گرفتیم جامع‌ترین کتاب موجود در این حوزه را انتخاب و ترجمه کنیم. امیدواریم خوانندگان این کتاب بتوانند با بکارگیری این دانش پیشرفته، در آینده دستاوردهای مهمی را برای کشور عزیزمان در در زمینه پزشکی بازساختی حاصل کنند.

''لو کان العلم معلّقا بالثّریّا لتناوله قوم من أبناء فارس''

«اگر علم در ثریا باشد، مردانی از سرزمین پارس به آن دست پیدا خواهند کرد.»

فصل اول

سیستم عصبی مرکزی و تمایززدایی

مترجم: حدیث محمدی

چکیده

سیستم عصبی مرکزی به عنوان اصلی‌ترین عضو کنترل کننده، اداره‌کننده و دربرگیرنده‌ی تقریباً همه جنبه‌های عملکرد بدن انسان عمل می‌کند. محققان و متخصصان مغز و اعصاب در تلاش بوده‌اند تا انواع روش‌ها را برای ترمیم و بازسازی سیستم عصبی مرکزی آسیب دیده یا از بین رفته پیدا کنند. به طور کلی اعتقاد بر این است که صدها میلیارد نورون در مغز ما وجود دارد و مقدار آن‌ها پس از تولد تغییر نخواهد کرد. پیاز بویایی و هیپوکامپ تنها دو ناحیه‌ای هستند که می‌توانند در طول زندگی، خود را تجدید کنند. سلول‌های بنیادی عصبی می‌توانند به پیش‌ساز محدود عصبی و گلیال متمایز شوند. پیش‌ساز محدود گلیال می‌توانند آستروسیت‌های نوع I، آستروسیت‌های نوع II و الیگودندروسیت‌ها را تولید کنند. اما ظرفیت بازسازی این سلول‌های بنیادی بسیار کم است. تمایززدایی انواع خاصی از سلول‌ها که در سیستم عصبی مرکزی قرار دارند، فرصت بازسازی نورونی را فراهم کرده است، زیرا روشهای دیگر مانند پیوند یا داروها به سختی می‌توانند مؤثر واقع شوند. به طور خاص، تمایز آستروسیت با موفقیت در هر دو شرایط in vivo و هم در شرایط in vitro مشاهده شده است. آسیب باعث تمایززدایی در شرایط in vivo می‌شود، در حالی که آستروسیت‌ها را می‌توان برای انواع تمایززدایی در شرایط in vitro برنامه‌ریزی کرد. این بررسی به طور خلاصه درک و تحقیقات فعلی در زمینه بازسازی عصب مرکزی، تمایز آستروسیت‌ها و برنامه‌ریزی مجدد مستقیم آستروسیت‌ها را نشان می‌دهد. به منظور دستیابی به هدف بازسازی CNS، شفاف‌سازی مکانیسم‌های مولکولی تنظیم تمایززدایی و تمایز مجدد در محل، پایه و اساس محکمی برای تحقیقات بیشتر خواهد بود.

کلمات کلیدی: سیستم عصبی مرکزی • سلول بنیادی عصبی •عدم تمایز آستروسیت‌ها • بازسازی • آسیب مغزی • آسیب نخاعی

۱ – بازسازی ساقه عصبی مرکزی، سلول بنیادی و تمایززدایی

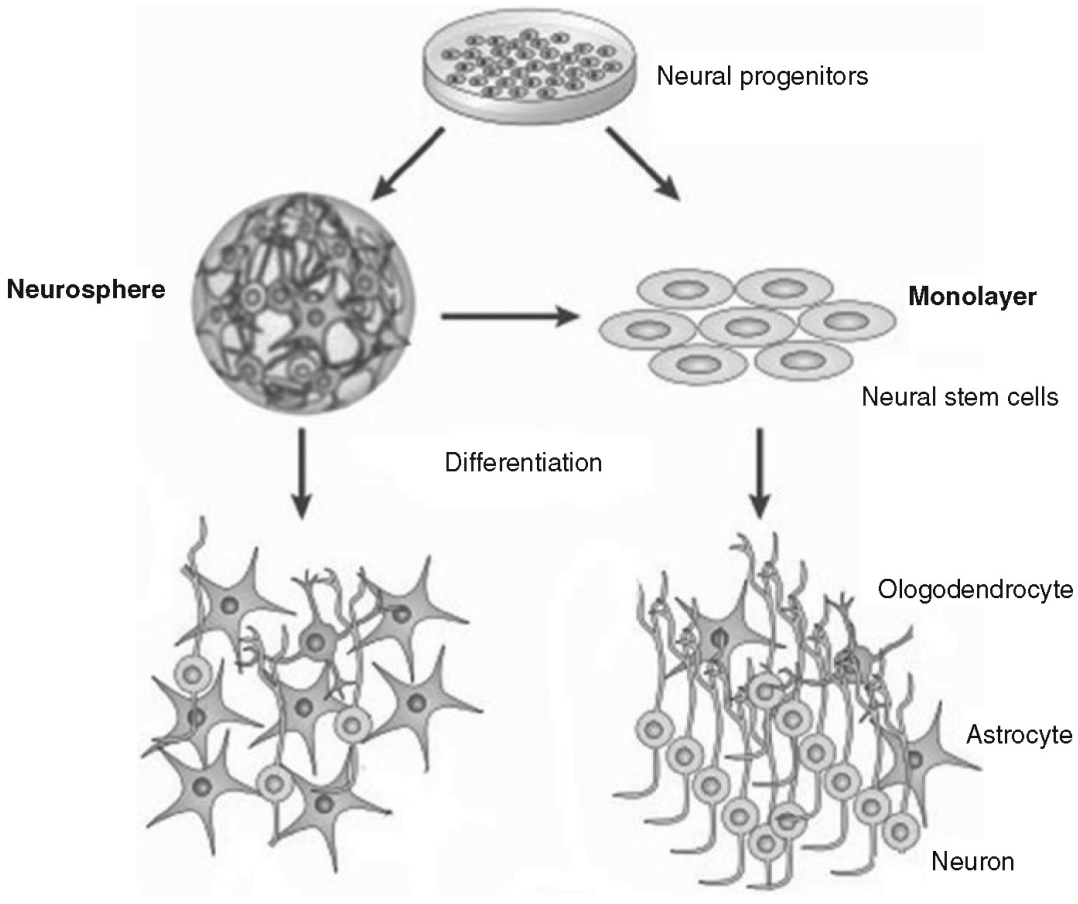
۱.۱ آسیب و بازسازی سیستم عصبی مرکزی

سیستم عصبی مرکزی (CNS) شامل مغز و نخاع است. آسیب‌ها و بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی مانند بیماری پارکینسون، مولتیپل اسکلروزیس، سکته مغزی، آسیب مغزی و نخاعی (SCI)، منجر به آسیب و ناهنجاری‌های مختلف عملکردی می‌شود. در سطح سلولی، همه آن‌ها منجر به مرگ آپوپتوز و نکروز نورون‌ها می‌شوند. بنابراین، جایگزینی نورونهای از دست رفته با نورونهای جدید برای ترمیم و بازسازی CNS ضروری است. بر خلاف غیر پستانداران که ظرفیت زیادی برای بازسازی نورونها از CNS آسیب دیده دارند [۱، ۲]، پستانداران ظرفیت محدودی برای بازسازی نورونهای از دست رفته دارند. CNS پستانداران به عنوان بافتی در نظر گرفته می‌شد که پس از اتمام رشد،

نورون‌های جدید ایجاد نمی‌شد. با این حال، این عقیده با مطالعاتی که نشان می‌دهد نورون‌های تازه متولد شده می‌توانند در طول زندگی در فرآیندی به نام "نوروژنز بزرگسالان" ایجاد شوند، به چالش کشیده شده است.

۱.۱.۱ سلول‌های بنیادی عصبی

نورون‌زایی رشد یافته، فرآیند قرار دادن نورون‌های جدیدی است که بعد از تولد و تکامل جنینی در مدارهای موجود ادغام می‌شوند. در مغز پستانداران، این عمل عمدتاً در دو قسمت از جلویی مغز، ناحیه زیر بطنی (SVZ) از بطن‌های جانبی در تلنسفالون و ناحیه subventricular (SGZ) از dentate gyrus در هیپوکامپ اتفاق می‌افتد [۳]. به دلیل وجود سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs) در هر دو ناحیه، SGZ و SVZ منطقه عصبی نامیده می‌شوند. NSCها سلول‌های چند جانبه‌ی خود تجدیدپذیر در CNS بالغ و در حال رشد پستانداران هستند. در طول رشد، قبل از این که پیش‌سازهای مشخصی که تعداد دفعات محدودی تقسیم می‌شوند، به سلول‌های گلیال یا نورون‌ها تبدیل شوند، توسط NSCها تولید می‌شوند، مانند الیگودندروسیت‌ها و آستروسیت ها. در سیستم عصبی مرکزی پستانداران بالغ، NSCهای ساکن در SVZ و SGZ باعث ایجاد نوروژنز در طول عمر سلول‌های بالغ می‌شوند: NSCهای بالغ باعث ایجاد نوروبلاست‌ها در سلول‌های نورون‌های بالغ می‌شوند که در پیازهای بویایی یا dentate gyrus بکار می‌روند. برخلاف NSCهای در حال رشد، NSCهای کاملاً رشد یافته از گلیای شعاعی یا به اصطلاح سلول‌های گلیال شعاعی سرچشمه می‌گیرند که در مغز پس از تولید به NSCهای شبیه به آستروسیتی تبدیل می‌شوند. گلیای شعاعی از سلول‌های عصبی اپیتلیال در مراحل اولیه نوروژنز سرچشمه می‌گیرد و نوع اصلی سلول در مغز توسعه نیافته است، جایی که هر دو به عنوان داربست و پیش‌ساز عصبی برای مهاجرت نورونهای تازه متولد شده عمل می‌کنند. بنابراین، NSCها در SVZ ویژگی‌های زیادی با آستروسیت‌ها دارند.



شکل ۱.۱ نمودار شماتیک تمایز پیش‌ساز عصبی

یافته‌ها درباره‌ی NSCs و نوروژنز در CNS پستانداران بالغ، درک ما را از انعطاف و نقش مغز تغییر می‌دهد و اشتیاق را برای استفاده از امکان بازسازی آن‌ها در درمان‌های جدید برای اختلالات مانند افسردگی، سکته مغزی، SCI و بیماری پارکینسون افزایش می‌دهد. متأسفانه پتانسیل درمانی NSCهای بومی با محدود شدن نوروژنز قوی به SVZ و SGZ بالغ محدود می‌شود. علاوه بر این، نورون‌های جدید می‌توانند توسط NSCهای بالغ فقط در شرایط طبیعی فیزیولوژیکی در ناحیه‌ی SGZ و SVZ ایجاد شوند. به عنوان مثال، در حالی که NSCهای جدا شده از SGZ یا SVZ به ناحیه‌ی ectopic مغز بالغ پیوند زده می‌شوند، آن‌ها بیشتر به آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌ها متمایز می‌شوند [۴]. ممکن است که به دلیل NSCهای بالغ برخی از ویژگی‌های نسب گلیال یا نوروژنیک محیطی microenvironment را دارند که برای تمایز نورونی NSCها مطلوب است. این مورد بیشتر توسط NSCs از منطقه SGZ از dentate gyrus پشتیبانی می‌شود که می‌تواند در صورت پیوند به SVZ و NSCهای جدا شده از یک منطقه غیر نوروژنیک مانند نخاع، تبدیل به نورونهای بویایی شود که در صورت پیوند به dentate gyrus می‌توانند به نورون‌ها متمایز شوند. [۳] بنابراین، این واقعیت که منشأ NSCهای بالغ و تمایز عصبی آن هر دو محدود به ناحیه‌های نوروژنیک در شرایط in vivo است، کاربرد NSCها را در بیماری‌ها و آسیب‌های مختلف CNS محدود می‌کند (شکل ۱.۱).

■ ۱.۱.۲ گلیای شعاعی

گلیای شعاعی، که از اپی‌تلیوم عصبی مشتق شده‌است، یک نوع سلول گلیال همه جا حاضر در طول تکامل تمام مغز مهره‌داران است؛ این سلول‌ها به عنوان سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز عمل می‌کنند که تمام نورون‌های سیستم عصبی مرکزی پستانداران را تشکیل می‌دهند. با این حال، گلیای شعاعی پیش‌سازه‌ای با محدودیت چربی بیشتری را نسبت به NSCها نشان می‌دهد، زیرا گلیای شعاعی به تولید یک نوع سلول منفرد تمایل دارد، چه آستروسیت ها، الیگودندروسیت ها، یا نورون‌ها، به جای همه آن‌ها مانند NSCها [۵]. ویژگی‌های سلول بنیادی نه تنها به طور جالبی توسط گلیای شعاعی در اختیار قرار می‌گیرد، بلکه ویژگی‌های آستروگلیال نیز نشان داده می‌شوند. آن‌ها مارکرهای سلول بنیادی مانند پروتیین رشته میانی را بیان می‌کنند و ویژگی‌های مهم قطبیت رأس - پایه را حفظ می‌کنند. آن‌ها همچنین دارای دانه‌های گلیکوژن آستروسیت گلیال بسیار متمایز هستند و مولکول‌های مناسبی را بیان می‌کنند که نوعی از آستروسیت‌ها هستند، مانند انتقال‌دهنده گلوتامات مخصوص آستروسیت (GLAST)، پروتئین متصل شونده به کلسیم S۱۰۰، پروتئین اسیدی رشته‌ای گلیال (GFAP)، ویمنتین و پروتئین متصل شونده به چربی مغز (BLBP). به نظر می‌رسد که محدودیت گلیای شعاعی با ظهور ویژگی‌های آستروگلیال مرتبط باشد. با این حال، تصور می‌شود که گلیای شعاعی جنینی در انتهای نوروژنز با تبدیل شدن به آستروسیت‌های پارانشیمال در مغز پستانداران، پس از تولد ناپدید می‌شود، که ممکن است دلیل از دست دادن خودنوزایی و پتانسیل نوروژنیک باشد. در مقابل، گلیای شعاعی در تعداد زیادی از نواحی زوم غیر پستانداران رشد کرده باقی می‌ماند و به عنوان پیش‌سازه‌ای برای رشد نوروژنز در پرندگان، خزندگان، دوزیستان و ماهی شناسایی شده‌است [۲، ۶، ۷]، که پتانسیل عظیم بازسازی این مهره‌داران پایینی در CNS بالغ خود را به حساب می‌آورد. از آنجا که NSCهای ساکن در SVZ و SGZ ویژگی‌های دودمان آستروگلیال را دارند، برخی دیدگاه‌ها معتقدند که NSCهای بالغ از گلیای شعاعی مشتق شده‌اند. اگرچه یک زیر مجموعه بسیار کوچک از گلیای شعاعی در برخی جایگاه‌های ویژه نوروژنیک CNS باقی می‌ماند، اما آن‌ها برای بازسازی نورون‌های از دست رفته پس از آسیب‌ها یا بیماری‌های مرتبط با CNS کافی نیستند.

■ ۱.۱.۳ تمایززدایی آستروسیت‌ها

سلول‌های استروسیت، سلول‌های معمولی در طول CNS هستند و سهم ضروری در تعداد زیادی از نقش‌های هموستاتیک که می‌توانند مستقیماً بر زنده ماندن نورون‌ها، تمامیت بافت و نتایج عملیاتی پس از آسیب عصبی تأثیر بگذارند، ایجاد می‌کنند. در طول تکامل، آستروسیت‌ها از تمایز ایجاد گلیای شعاعی مشتق می‌شوند و در پارانشیم سیستم عصبی مرکزی قرار می‌گیرند. دیدگاه‌های رایج بر این باورند که آستروسیت‌ها سلول‌های بسیار متمایز و سرنوشت ساز هستند. با این حال، سلول‌های استروسیت، تحت تغییرات پیچیده و چندگانه در بیان ژن، عملکرد، فرآیندی که به آن "آستروگلیوز" گفته می‌شود، و مورفولوژی در بسیاری از شرایط آسیب که از شرایط التهابی یا نورودژنراتیو تا آسیب مغزی تهاجمی حاد، مانند سکته مغزی و یا تروما است، قرار می‌گیرند. در این شرایط، آستروسیت‌ها به هایپرتروفیک تبدیل می‌شوند

و به طور برجسته رشته‌های میانی GFAP را بیان می‌کنند. این آستروسیت‌های واکنشی دارای نشانه‌هایی با گلیای شعاعی تکاملی و NSC ها، مانند بیان ویمنتین، BLBP و nestin هستند [۹]. در آسیب‌های شدیدتر مانند ترومای شدید، هیپوکسی، یا سکته مغزی، بخشی از آستروسیت‌های واکنشی نیز تکثیر می‌شوند. با این حال، در بدن زنده، این آستروسیت‌های واکنش‌پذیر در پاسخ به آسیب، زخم‌های گلیال ایجاد می‌کنند. جای زخم به مهر و موم کردن محل زخم در مراحل اولیه آسیب عصبی کمک می‌کند اما از ترمیم آکسونال به عنوان یک مانع بیوشیمیایی و مکانیکی در مراحل بعدی جلوگیری می‌کند. این سلول‌های گلیال ممکن است در نتیجه اهداف کاملی برای تبدیل نورونی در شراط in vivo پس از آسیب عصبی باشند. در مقایسه با آستروگلیوز در بدن، آستروسیت‌های واکنشی کشت داده‌شده، پتانسیل سلول بنیادی را با خودنوزایی و چندتوانی قابل تمایز به نورون‌ها، آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌ها نشان می‌دهند، که شبیه NSCها یا گلیای شعاعی است [۹، ۱۰]. استراتژی‌های ردیابی لینه سن نشان می‌دهد که آستروسیت‌های واکنش‌پذیر با ویژگی‌های NSCها در واقع یک زیر مجموعه متمایززدایی از آستروسیت‌های بالغ سابق هستند [۱۰ - ۱۲]. با توجه به این که آستروسیت‌های درونی در سراسر CNS فراوان هستند، توانایی آستروسیت‌ها در تمایززدایی به عنوان یک منبع بالقوه جایگزین برای سلول‌های بنیادی چند توانی بالغ برای سلول اتولوگ جایگزین برای درمان اختلالات عصبی مناسب و آسیب CNS است.

۲- تمایززدایی آستروسیت‌ها در شرایط in Vivo و In vitro

۲.۱ تمایززدایی آستروسیت‌ها در شرایط In Vivo

■ ۲.۱.۱ صدمات مغزی باعث تمایززدایی آستروسیت‌ها می‌شود

به طور سنتی، آستروسیت‌ها به عنوان سلول‌های بالغ و سرنوشت ساز در نظر گرفته می‌شوند که حمایت ساختاری، متابولیکی و تغذیه‌ای قابل‌توجهی را برای نورون‌ها فراهم می‌کنند. وقتی CNS آسیب می‌بیند، آستروسیت‌های ساکن در مغز بالغ از بین می‌روند و پتانسیل سلول‌های بنیادی را به دست می‌آورند. مطالعات اولیه نشان می‌دهد که سلول‌هایی که GFAP را بیان می‌کنند و ویژگی‌های آستروسیت‌ها در SGZ هیپوکامپ پستانداران بالغ را دارند، منجر به ظهور نورون‌های جدید می‌شوند [۱۳]. انیسا بوفو و همکاران از آنالیز سرنوشت ژنتیکی آستروسیت‌ها در قشر مغز موش بالغ استفاده کردند و دریافتند که آستروسیت‌های کورتیکال بالغ، پس از آسیب ناشی از چاقو، تمایزشان را از دست می‌دهند و برخی ویژگی‌های سلول‌های بنیادی را کسب می‌کنند. آستروسیت‌های بالغ برای انتقال‌دهنده گلوتامات خاص آستروسیت‌ها GLAST، انتقال‌دهنده گلوتامات با میل ترکیبی بالا ۱ (GLT۱)، S۱۰۰ و گلوتامین سنتز (GS) مثبت هستند اما برای nestin، ویمنتین و GFAP منفی هستند. با این حال، GFAP، nestin، و ویمنتین در گلیای ناقص‌تر مانند گلیای شعاعی بیان می‌شوند. با استفاده از نوترکیبی قابل القا با واسطه Cre برای هدف قرار دادن آستروسیت‌های بالغ و بررسی فرزندان آن‌ها پس از آسیب مغزی، نویسندگان نشان دادند که آستروسیت‌های در حال تکثیر در محل‌های ضایعه به طور قابل‌توجهی افزایش می‌یابند و از آستروسیت‌های قبلاً بالغ مشتق می‌شوند [۱۰]. علاوه بر این، این آستروسیت‌های در حال تکثیر ویژگی‌های تکاملی را بیان می‌کنند (GFAP، ویمنتین، nestin) [۱۰]. اما در شرایط in vivo، این آستروسیت‌های در حال تکثیر درون دودمان آستروگلیا باقی می‌مانند و در شکل‌گیری اسکار گلیا در تمام مراحل بعد از آسیب، بدون تبدیل به نوروبلاست‌ها یا الیگودندروسیت‌ها مشارکت می‌کنند، که ثابت می‌کند آستروسیت‌های در حال تکثیر درون دودمان آستروگلیا باقی می‌مانند و بعد از آسیب مغزی در گلیوز واکنشی شرکت می‌کنند. در مقابل، این آستروسیت‌های جدا شده از قشر آسیب‌دیده مغز، خودتجدید و نوروسفرهای چند توانی را شکل می‌دهند که متعاقباً به نورون‌ها، آستروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌ها تمایز می‌یابند. این مطالعه شواهد محکمی فراهم می‌کند مبنی بر اینکه آستروسیت‌های بالغ با تمایززدایی جزئی و کسب چند توانی به آسیب مغزی واکنش نشان می‌دهند [۱۰]. این آستروسیت‌های واکنشی نمی‌توانند توان کامل خود را در بدن زنده دنبال کنند. این امر ممکن است ناشی از محیط آنتی‌نوروژنیک در پارانشیم مغز بزرگسالان باشد. نشانه‌های خارجی از شرایط نوروسفر احتمالاً آستروسیت‌های واکنشی را بیشتر به سمت حالت سلول بنیادی سوق می‌دهد. از این رو، به نظر می‌رسد آستروسیت‌های واکنش‌پذیر دارای انعطاف‌پذیری بسیار بیشتری نسبت به آنچه قبلاً درک شده بودند