الجمهورية العربية السورية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة المنارة

كلية الصيدلة

الخلايا الجذعية في علاج الإصابات العصبية الطرفية

مشروع تخرج أعد لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلية

إعداد

علا دياب رجب **ولاء علاء الدين عبدالله**

إشراف

د. صفاء دلا

العام الدراسي ٢٠٢٠/٢٠٢١

الإهداء

"الحمد والشكر لله تعالى الذي أعطاني من نوره نوراً أضاء به عقلي و أنار به دربي"

إلى حبيبي الأول وفخري الدائم.. من رأيت نفسي داخل عينيه

إلى من وضعني على هذا الطريق وحثني على النجاح.. من فضلني على نفسه دائماً ..

من يقف اسمه خلف اسمي ليكون له السند

إلى سندي وملجأي وقوتي.. **"أبي الغالي"**

إلى التي حاكت نجاحي بخيوط منسوجة من قلبها.. إلى من تتربع عرش الشمس والقمر لتنير أيامي.. يامن تاهت الجنة فلم تجد مكانا.. فرقدت تحت قدميك.. إلى ملاكي ونعمتي وأماني.. **"أمي الغالية"**

إلى توأمي الكبير ... البعيد القريب ...

الحاضر في كل وقت ... الثابت في قلبي وأيامي **"أخي محمد"**

إلى من كانت مصدر فرح وتفاؤل دائماً.. إلى من تعلمت منها الإصرار والعزيمة..
إلى وردتي وشريكة أيامي.. **"أختي آلاء"**

إلى من أرى بعينيه ما ينبئ بأروع النجاحات.. إلى شريك الضحكات والمشاجرات.. من لاتحلو حياتي من دون مشاكساته.. **"أخي غدير"**

إلى من تحمل في قلبها حناناً يفوقها عمراً...

إلى من كانت دائماً جناحا ملاك ويحاوطني...

إلى صغيرتي... **"أختي دعاء"**

إلى العصفورة التي تغرد حباً على غصن حياتنا.. إلى جميلة الروح وطيبة القلب.. **"سارة"**

إلى الأخ الذي لم تلده أمي.. إلى الذي به أكبر وعليه اعتمد.. **"صهري أيمن"**

إلى من فارقوني جسداً.. وأرواحهم مازالت حاضرة معي.. **"جدي وجدتي"**

فرحتي في هذه الدنيا والأغلى على قلبي عود الريحان في أزقة عمري.. **"رضا ومحمد"**

إلى من رأيت بعينيه توقاً يحملني للوصول إلى أعلى درجات العلم.. **"خالو حمادة"**

سهرنا معا .. درسنا معاً .. وتشاركنا لهفة ترقب النتائج معاً .. ومعاً ننهي مرحلتنا الجامعية بهذا المشروع المشترك

"شريكة دراستى علا"

إلى من كانت جزءاً من حياتي وأثبتت لي أن الصداقة لا تقاس بالأيام .. إلى من حلمنا معا ونجحنا معاً.. إلى من وجهت طموحي نحو السماء.. إلى أطيب قلب.. **"أسماء"**

إلى من تناوبنا وتقاسمنا أصغر تفاصيل حياتنا.. إلى شركاء الطفولة والفرح والحزن.. **"سارة وبتول"**

إلى من جمعتني معهم قصص ودروب وأيام هي الأحلى.. إلى من كانوا أوفياء وبوجودهم كان لي ماض سعيد وحاضر أسعد.. إلى أحلى الذكريات.. **"هديل وزينة"**

إلى دكتورتي العظيمة.. عندما أتذكر كل ما قدمته لي خلال مشوار دراستي، يقف لساني عاجزاً عن التعبير فلا توجد كلمات شكر أو عبارات تقدير توفي لك حقك.. كنتي بمثابة المحفز الرئيسي والداعم الأول لي خلال مشوار دراستي.. أدامك الله فخرا لنا... **"الدكتورة صفاء دلا"**

إلى الانسان الذي أعطى لدراسة الصيدلة معنى جميل.. وعمل جاهداً على ربط الصيدلة بالمجتمع.. فزادنا حباً لها.. إلى دكتورنا الغالي **"الدكتور محمد هارون"**

إلى من كان مساعداً ومسانداً.. من وقف إلى جانبي ورحب بي في صيدليته..
من كان مثالاً للصيدلي الناجح .. **"الصيدلاني فادي جوني"**

إلى جميع أقربائي الذين بحبهم عمروا طريقي بالورود.....

إلى أساتذتي الكرام في جامعة المنارة:

كنتم على مر السنين القدوة بالعلم والرقي لتغدوا رمزاً ذهبياً سيظل في ذاكرتي مدى الحياة

ولاء علاء الدين عبد الله

ملخص البحث

تستمر الإصابات العصبية الطرفية بكونها تعقيد طبي جوهري بدون خيارات علاجية مقنعة. على الرغم من التطور الهائل في مجال الجراحات المجهرية، بعض النماذج من الإصابات العصبية الشديدة لايمكن أن تعالج بدون أن تسبب جهد للعصب المصاب. بالتالي، فإن الدراسات الحالية قد ركزت على التطبيقات الحديثة لعلاج الإصابات العصبية الطرفية. الخلايا الجذعية بقدرتها على التمايز للعديد من النماذج الخلوية حملت وجهة نظر جديدة لعلاج الإصابات العصبية الطرفية. في هذا المشروع سوف نناقش استخدام الخلايا الجذعية في علاج الإصابات العصبية الطرفية.

Abstract

Peripheral nerve injury has remained a substantial clinical complication with no satisfactory treatment options. Despite the great development in the field of microsurgery, some severe types of neural injuries cannot be treated without causing tension to the injured nerve. Thus, current studies have focused on the new approaches for the treatment of peripheral nerve injuries. Stem cells with the ability to differentiate into a variety of cell types have brought a new perspective to this matter. In this project, we will discuss the use of three main sources of mesenchymal stem cells in the treatment of peripheral nerve injuries.

الفهرس

اكتشاف الخلايا الجذعية..... ٧

ماهية الخلايا الجذعية..... ٨

الخلايا الجذعية الجنينية Embryonic stem cells ٩

انشاء سلالات ESC..... ٩

خصائص ESCs..... ١١

الإمكانات العلاجية لـ ESCs..... ١٢

الخلايا الجذعية البالغة Adult stem cells ١٣

أنواع الخلايا الجذعية البالغة ١٣

الحفاظ على الخلايا الجذعية البالغة في الكائن الحي..... ١٦

القدرة العلاجية للخلايا الجذعية البالغة ١٨

الخلايا الجذعية المتعددة القدارت المستحثة(IPS)..... ١٩

تصنيف الخلايا الجذعيةحسب فاعليتها..... ٢٠

الجهاز العصبي..... ٢٢

الأجزاء الرئيسية للعصبون (الخلية العصبية)..... ٢٣

تشريح وتصنيف إصابة العصب الطرفي ٢٦

معالجة إصابة العصب الطرفي بالطعوم العصبية المهندسة نسيجياً..... ٢٩

تطبيقات الخلايا الجذعية في هندسة الأنسجة العصبية..... ٣١

١. الخلايا الجذعية الجنينية..... ٣٢

٢. الخلايا الجذعية العصبية... ..... ٣٣

٣. الخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظمي ٣٤

٤. الخلايا الجذعية الدهنية..... ٣٦

٥. الخلايا الجذعية الأرومية المشتقة من الجلد ٣٧

٦. الخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات..... ٣٨

التحديات والاستنتاجات..... ٤١

المراجع..... ٤٣

اكتشاف الخلايا الجذعية

في عام ١٩٦٢، غيّر جيمس تيل وجه الطب الحديث عندما اكتشف - مع زميله إرنست ماكولوتش - وجود الخلايا الجذعية. فتح العثور على الخلايا الجذعية العديد من الأبواب العلمية ، مما أدى إلى تغيير طريقة علاج سرطان الدم تمامًا ، والتأثير على أبحاث السرطان. حتى بعد عقود من اكتشافهم ، لا يزال العلماء يستكشفون الإمكانات الكاملة لأبحاث الخلايا الجذعية.

كان تيل ، عالم الفيزياء الحيوية من جامعة ييل ، مهتما بنمو الخلايا الفردية. كان قادرا على البحث بنشاط ومتابعة هذا الاهتمام خلال مسيرته المهنية في معهد أونتاريو للسرطان في تورنتو. بعد لقاء ماكولوتش وتعلم شغفه بالإشعاع الكلي للجسم ، عرض تيل مساعدته في بحثه. قاموا معا بدراسة تأثير الإشعاع على الخلايا السرطانية عن طريق استبدال خلايا نخاع العظام الميتة بأخرى أحدث وأكثر صحة. ما اكتشفوه هو أن الخلايا المزروعة شكلت مجموعات أنتجت في النهاية خلايا دم جديدة. هذه المجموعات اسموها الخلايا الجذعية (Becker و Ernest A. McCulloch 1963).

بعد فترة طويلة من هذا الاكتشاف ، حصل تيل على تقدير لأبحاثه في الفيزياء الحيوية وأبحاث السرطان، وتم تجنيده في قاعة مشاهير العلوم والهندسة الكندية في عام ٢٠١٠.

اشتهر إرنست ماكولوتش بدور هام الرائد في أبحاث الخلايا الجذعية وأمراض الدم ، ودرس جيمس تيل آثار الإشعاع على نمو الخلايا. من عام ١٩٥٨ إلى عام ١٩٦٣ ، عمل ماكولوتش وتيل في معهد أونتاريو للسرطان على طحال الفئران المشعة. خلايا نخاع العظام هي خلايا دم غير ناضجة تتمايز في خلايا الدم العاملة التي تنتشر في الجسم. عندما زرع ماكولوتش وتيل خلايا نخاع العظم في فئران تعرضت للإشعاع المميت ، لاحظوا وجود كتل صغيرة على طحال الفئران.

وخلصوا لاحقًا إلى أن الكتل كانت عبارة عن استنساخ لخلايا تنشأ من خلية واحدة، تسمى الآن الخلية الجذعية. قدمت النتائج التي توصل إليها المؤلفون الأساس للبحث في عزل الخلايا الجذعية جسديًا ودراسة خصائصها وتطويرها للاستخدام الطبي. كما أنه مكّن من البحث عن أنواع أخرى من الخلايا الجذعية، بما في ذلك الخلايا

الجذعية الجنينية. ودعم بحثهم الفرضية القائلة بأن الخلايا لديها القدرة على التجديد الذاتي ، والانقسام ، والتمايز (Mosahebi A 2002).

ماهية الخلايا الجذعية

في عام ٢٠٠٥ ، نشر إرنست ماكولوتش وجيمس تيل مقالة بعنوان "وجهات نظر حول خصائص الخلايا الجذعية، والتي تناقش الخصائص المختلفة والإمكانيات المستقبلية لاستخدام الخلايا الجذعية.

في هذا المقال الذي نُشر في مجلة Nature في ١ أكتوبر ٢٠٠٥، حددت الخلايا الجذعية على أنها خلايا غير متخصصة يمكن أن تتطور إلى عدة أنواع مختلفة من الخلايا. إنها تختلف عن الخلايا الأخرى من حيث أنها غير متخصصة ويمكن أن تنقسم وتجدد نفسها على مدى فترة طويلة من الزمن. لأن الخلايا الجذعية غير متخصصة ، لا يمكنها أداء وظائف محددة في الجسم. ومع ذلك ، لديهم القدرة على أن تصبح خلايا متخصصة ، مثل خلايا العضلات والدم والخلايا العصبية. النوعان الرئيسيان من الخلايا الجذعية هما الخلايا الجذعية الجنينية والخلايا الجذعية البالغة. الخلايا الجذعية البالغة محدودة القدرات ، لذا فهي تؤدي إلى ظهور عدد معين من أنواع الخلايا المتنوعة ، ولكن الخلايا الجذعية الجنينية متعددة القدرات ويمكن أن تؤدي إلى ظهور أي نوع من الخلايا (McCulloch 2005).

تعد الخلايا الجذعية البالغة أكثر تخصصًا من الخلايا الجذعية الجنينية، ويمكن أن تظل في حالة غير متخصصة حتى يحتاج الجسم إلى إصلاح أو زراعة أنسجة جديدة. الخلايا الجذعية الجنينية هي خلايا غير متمايزة في الجنين. يمكن للخلايا الجذعية الجنينية أن تتكاثر أكثر من الخلايا الجذعية البالغة وتؤدي إلى ظهور أكثر من ٢٠٠ نوع من الخلايا في الجسم الجذعية الجنينية والبالغة في المستقبل.

وفقًا للمؤلفين في المقال السابق، تم توضيح مفاهيم خاطئة مفادها أن الخلايا الجذعية هي ببساطة خلايا غير متمايزة يمكن أن تؤدي إلى ظهور أحفاد متمايزة أو أن أحفاد الخلايا الجذعية لا تحتفظ بخصائص الخلايا الجذعية. كما وضحوا أيضا قدرة الخلايا الجذعية على التجديد الذاتي، حيث تكون الخلايا الجذعية قادرة على

إنتاج خلايا جذعية جديدة. ومع ذلك ، تفقد بعض سلالات الخلايا الجذعية القدرة على التجديد الذاتي وتتمايز وتبدأ انقسامات الخلايا النهائية، مما يؤدي إلى تكوين الأنسجة والأعضاء (McCulloch 2005).

أخيرًا ، يتحدى مفهوم اللدونة الذي تم تحديده من قبل العالمان بساطة التعريف الشائع. اللدونة هي قدرة الخلايا الجذعية الخاصة بالأنسجة البالغة على التطور إلى أنواع جديدة من خلايا الأنسجة الأخرى. على سبيل المثال ، يمكن أن تؤدي الخلايا المكونة للدم أو الدم، في ظل ظروف معينة إلى ظهور خلايا الكبد والعضلات والدماغ. تمنح اللدونة الخلايا الجذعية مجموعة واسعة من الاستخدامات في الطب مع تطبيقات وظيفية في علاج السرطان والطب التجديدي. تصنف الخلايا الجذعية حسب المصدر إلى:

- **الخلايا الجذعية الجنينية Embryonic stem cells**

يُعرَّف الجنين عند البشر على أنه الكائن الحي منذ وقت الانغراس في الرحم وتشير الخلايا الجذعية الجنينية Embryonic Stem Cells ESCs

الى فترة أكثر تقييدا بكثير ناتجة عن عزل وزارعة الخلايا من الكيسة الأرومية التي تتكون حوالي 5 أيام بعد الإخصاب.

انشاء سلالات ESC

إن البيضة الملقحة (الزيغوت) والتي تعرف بأنها الخلية الناتجة عن إخصاب البويضة بواسطة حيوان منوي كاملة القدرة. تولد العديد من الانقسامات الخلوية المتعاقبة التوتية مع 23-46 خلية كاملة القدرة، تتطور إلى الكيسة الأرومية بعد هذه المرحلة والتي تتكون من كرة مجوفة من الخلايا تولد الخلايا الطرفية للكيسة الأرومية الأغشية الجنينية والمشيمة بينما تتطور كتلة الخلية الداخلية إلى الجنين، وهذه هي الخلايا التي يتم استخدامها لإنشاء مزارع الخلايا الجذعية (الشكل. ١).

تكون غير كاملة القدرة لأنها لا تملك القدرة على دعم تكوين جنين آخر، وتعتبر متعددة القدرات حيث يمكنها إنتاج جميع أنواع الخلايا للكائن الحي البالغ.

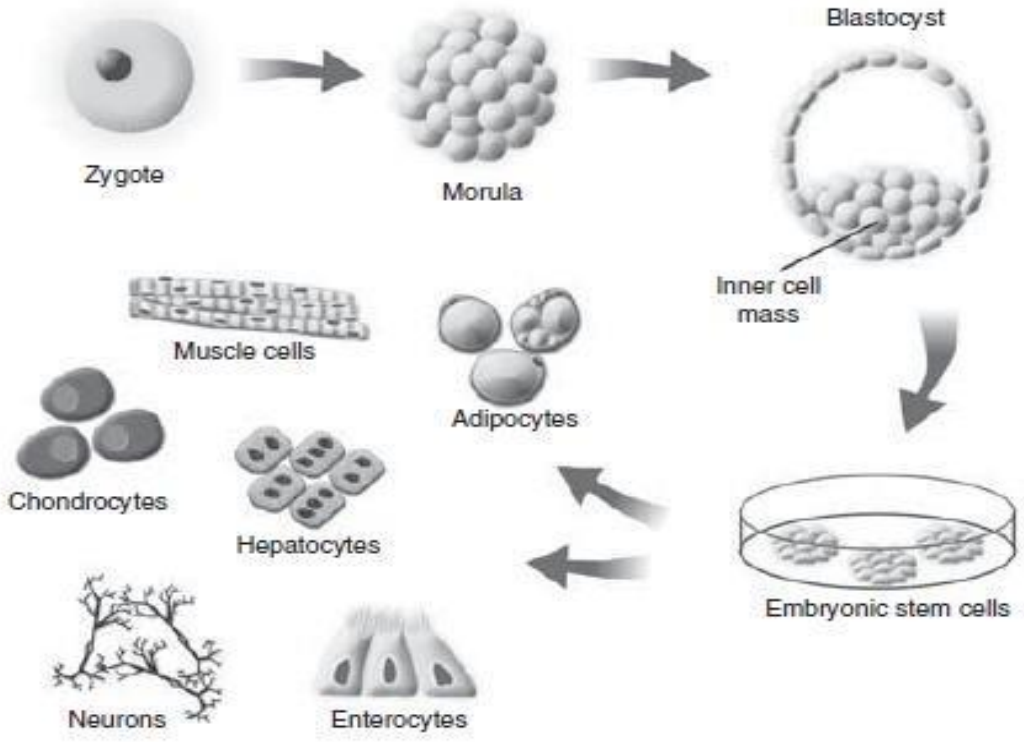
يؤدي التطور الإضافي للجنين إلى تكوين المعيدة (الجسترولة) المكونة من الطبقات المنتشة الثلاث (الأديم الظاهر ectoderm، الأديم المتوسط mesoderm، والأديم الباطن endoderm) والتي يتطور منها الكائن الحي الكامل.

في عام 1981 عزلت مجموعتان بحثيتان أول سلالات ESC من الكيسات الأرومية للفئران وفي عام1998تم إنشاء أول سلالة ESC بشرية في حالة غير متمايزة .

على الرغم من أن الإجراء يبدو بسيطا الا أنه متطلب تقنيإ بسبب الحاجة إلى شروط خاضعة للرقابة الصارمة ضرورية للحفاظ على الخلايا في حالة غير متمايزة،

وان هذا مهم بشكل خاص لـ ESCs البشرية. بمجرد إنشائها يمكن الحفاظ على سلالات ESC في أوساط دائمة، تجمد، تذاب وتنقل بين المختبرات. تشير التقديرات إلى أن هناك حاليا حوالي 250سلالة ESC بشرية مشتركة على نطاق واسع بين مجموعات مختلفة .على أية حال تتطلب عملية إنشاء سلالة ESC تدمير الكيسة الأرومية، مما يثير قضايا أخلاقية لأن البحث العلمي وحده غير قادر على تحديد ما إذا كانت الكيسة الأرومية تشكل كائن بشري. تتضمن الطريقة البديلة إنتاج الخلايا الجذعية الجنينية من خلال جمع خلية واحدة فقط من كتلة الخلية الداخلية مما يسمح بزرع الخلايا المتبقية في الرحم .

على أية حال لا تزال الاعتبارات الأخلاقية قائمة حيث يجب اختبار ما إذا كانت الخلايا المتبقية يمكن أن تتطور إلى إنسان طبيعي (Rippon HJ 2004).



الشكل . ١. زراعة الخلايا الجذعية الجنينية.

خصائص ESCs

تظهر الخلايا الجذعية الجنينية المستزرعة خصائص محددة: فهي متعددة القدرات قادرةعلى التمايز إلى خلايا مشتقة من الطبقات المنتشة الثلاث؛ كما أنها خالدة في الأوساط الزرعية ويمكن الحفاظ عليها لعدة مئات من المقاطع في حالة غير متمايزة؛ كما تحافظ على تركيبة كروموزمية طبيعية.

تم تطوير التوصيف الجزيئي لـ ESCs جيدا ومن المعروف أنها تعبر عن واسمات السطح مثل CD24،CD9، الفوسفاتاز القلوي والعديد من الجينات المشاركة في تعدد القدرات مثل SSEA-3 -4، Thy-1، LIN28، Nanog ، SOX-2، Oct،Rex-1 و6. كما يفسر التعبير عن مستويات عالية من التيلوميراز خلودها في الأوساط الزرعية.

تركز أبحاث ESC بشكل أساسي على مسألتين، وقد أظهر كلاهما تقدما ملحوظا في السنوات القليلة الماضية.

تستكشف النقطة الأولى كيفية الحفاظ على الخلايا بشكل أفضل في الأوساط طويلة الأمد دون تعديلات مهمة في تكوينها الجيني، وتجنب الحاجة إلى المنتجات الحيوانية في الوسط الزرعي.

تركز النقطة الثانية على كيفية تمايز الخلايا إلى العديد من أنواع الخلايا الناضجة الضرورية للعلاج المحتمل للأمراض المختلفة. يمكن تحفيز ESCs على التمايز إلى أنواع مختلفة من الخلايا في معلق الوسط الزرعي مما ينتج عنه تجمعات خلوية ثلاثية الأبعاد تسمى الأجسام الجنينية، لكن قد لا يكون هذا الاتجاه لـ ESCs للتمايز التلقائي أمر مرغوب به دائما.

يتمثل التحدي التقني في التحكم في عملية التمايز بأنه على الرغم من أن إضافة عوامل النمو توجه عملية التمايز، عادة ما تتمايز المزارع تلقائيا إلى أنواع مختلفة من الخلايا .

لذلك من الضروري استخدام الطرائق التي تسمح بإزالة ESCs غير المتمايزة من المزارع التي تكون فيها أنواع الخلايا المتمايزة هي المنتج المطلوب (Rippon HJ 2004).

الإمكانات العلاجية لـ ESCs

ترتبط الميزة الرئيسية للخلايا الجذعية الجنينية بقدراتها المتعددة وتوسعها اللامحدود في الوسط الزرعي، حيث لديها القدرة على إحداث جميع أنواع الخلايا التي يتكون منها الكائن البالغ. يتم استغلال هذه الإمكانات في المختبر لتطوير خلايا متخصصة تستخدم بعد ذلك في العلاج.

نظرا لقضايا السلامة بشكل رئيسي فإن الاستخدام السريري لـ hESCs مقيد بدرجة أكبر من استخدام الخلايا الجذعية البالغة.

كدليل على تعدد القدرات يجب أن تؤدي سلالات ESC المحقونة في الفئران المضعفة مناعيا إلى تكوين ورم مسخي، مع مشتقات الطبقات المنتشة الثلاث. يمكن فقط إعطاء الخلايا المتمايزة المشتقة من الخلايا الجذعية السرطانية للمرضى، لأن أي خلايا ملوثة غير متمايزة يمكن أن تؤدي إلى الإصابة بالسرطان. بدأت أول تجربة سريرية باستخدام الخلايا البشرية المشتقة من الخلايا الجذعية الجنينية والتي تكون في هذه الحالة خلايا سلفية

قليلة التغصن في أكتوبر2010. على اية حال يجب توخي الحذر لعدم تسمية هذا الإجراء "علاج ESC البشري" لأن الخلايا التي سيتم استخدامها لم تعد ESCs (McCulloch 2005).

- **الخلايا الجذعية البالغة Adult stem cells**

تعد الخلايا الجذعية البالغة أو الجسدية ASCs خلايا نادرة وهادئة ذات قدرة محدودة على التجدد الذاتي والتمايز. تم عزل أنواع عديدة من الخلايا السليفة في الأنسجة البالغة مما أدى إلى مفهوم أن جميع الأنسجة لها مقصورة خاصة بها من الخلايا الجذعية (لشكل. ٢) كما تكون مسؤولة عن تجديد الخلايا التي تموت داخل عضو معين إما بسبب العمليات الفيزيولوجية أو المرضية.

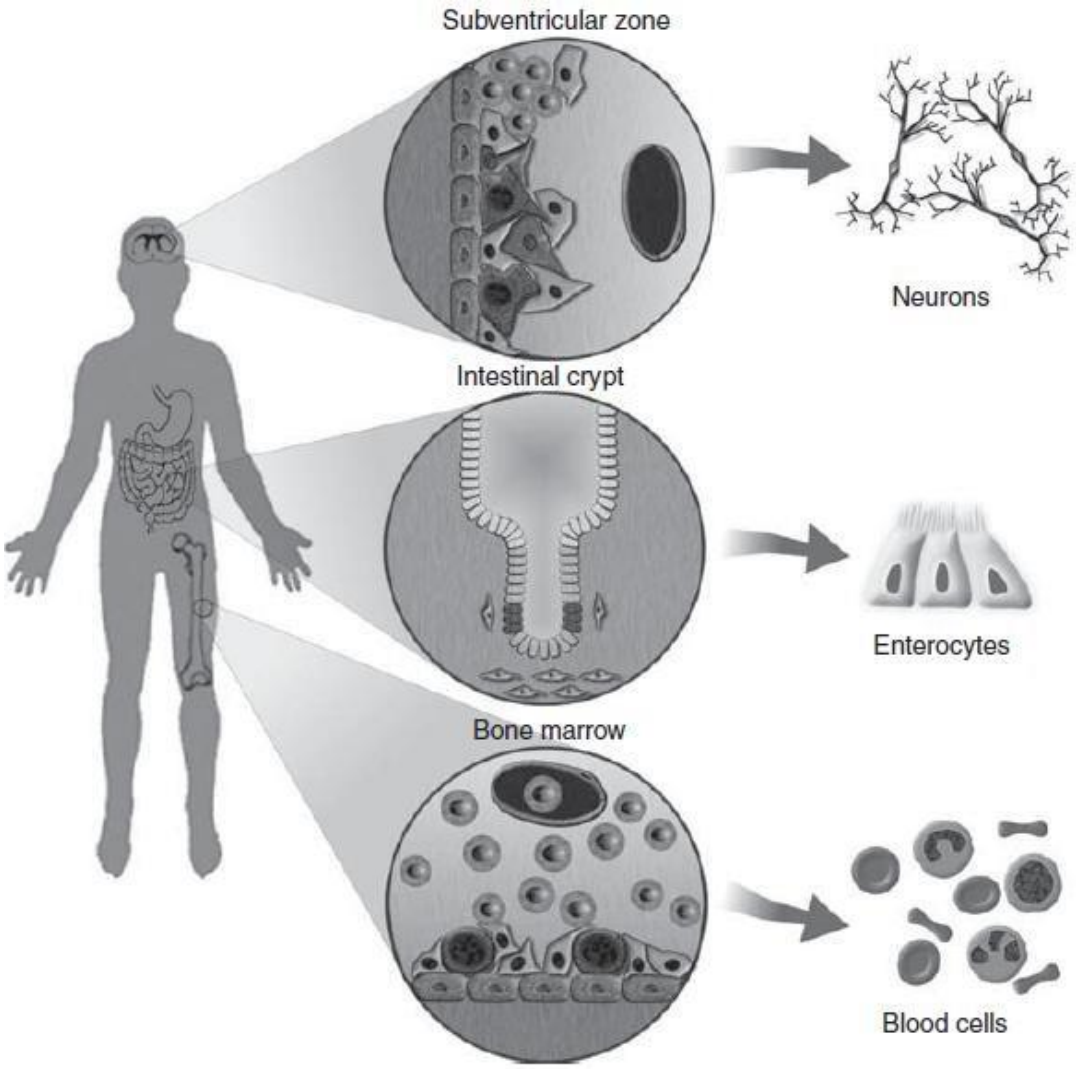
أنواع الخلايا الجذعية البالغة

بالنسبة لبعض مقصورات الجسم كالمكونة للدم، الظهارية، العضلية والعصبية يتم تحديد الخصائص البيولوجية لخلاياها الجذعية الذاتية بشكل أفضل. تم استخدام الخلايا الجذعية المكونة للدم سريريا لأكثر من 40عاما ، في زرع نقي العظم وفي زارعة دم الحبل السري مؤخرا.

تعد الخلايا الجذعية المتعلقة باللحمة المتوسطة MSCs(Mesenchymal stem cells) من أصل سدوي stromal مثالا مهما للخلايا الجذعية البالغة. يمكن عزلها من أي نسيج في الكائن الحي تقريبا ، تعد MSCs جذابة للعلاج السريري نظرا لـ:

- سهولة توسعها في المختبر وقدرتها على التمايز إلى مجموعة متنوعة من الأنسجة
- توفير الدعم الغذائي وتعديل الاستجابات المناعية

حتى الأعضاء التي كانت تعتبر سابقا على أنها لم تعد تنقسم خيطيا مثل القلب أو الكلى يُعتقد الآن أن لها مقصورات لخلايا الجذعية الخاصة بها والتي لا تزال غير مفهومة جيدا (McCulloch 2005).



الشكل. ٢. الخلايا الجذعية الجسدية أو البالغة(ASCs).

تعد الخلايا الجذعية الخاصة بالأنسجة البالغة نادرة ولا تظهر عموما ميزات مورفولوجية أو علامات سطحية من شأنها أن تميزها بسهولة عن الخلايا الناضجة. لذلك لا يمكن "عزلها" بسهولة عن أي نسيج معين، ولكن نجحت مجموعة متنوعة من البروتوكولات في إثراء الخلايا الجذعية/السلفية بدرجات مختلفة من النقاء.

أنواع الخلايا الجذعية البالغة (النسيجية):

- الخلايا الجذعية المكونة للدم
- الخلايا الجذعية الوسيطة
- الخلايا الجذعية العصبية
- الخلايا الجذعية الظهارية

- **الخلايا الجذعية المكونة للدم:**

HSCsهي خلايا جذعية متعددة الإمكانات تؤدي إلى ظهور العناصر الخلوية الناضجة في الدم:

(الخلايا الوحيدة والبلاعم ، العدلات ،الخلايا القاعدية ، الحمضات ، كريات الدم الحمراء ، خلايا النواء الضخمة / الصفائح الدموية ، الخلايا المتغصنة)

(الخلايا التائية ، الخلايا البائية ، الخلايا القاتلة الطبيعية) تم العثور على HSCs في نخاع العظام ، وكذلك في السرة دم الحبل السري وأنسجة المشيمة.

مصادر الخلايا الجذعية المكونة للدم :

١ .دم الحبل السري.

٢ .الدم الطرفي.

٣ .نخاع العظام

- **الخلايا الجذعية الوسيطة (MSCs) وتسمى ايضا الخلايا اللحمية النخاعية:**

تتمايز هذه الخلايا الجذعية إلى:

١. الخلايا الغضروفية (الخلايا الغضروفية)

٢. الخلايا العضلية (الخلايا العضلية)

٣. الخلايا الدهنية (الخلايا الشحمية)

٤. الأوتار والأربطة والنسيج الضام (الخلايا الظهارية بما في ذلك بانيات العظم)

تتواجد هذه الخلايا في جميع أنحاء الجسم.

- **الخلايا الجذعية العصبية:**

تقع في:

المنطقة تحت البطينية التي تبطن البطينين الجانبيين، حيث تنشأ الخلايا العصبية المولودة حديثًا التي تهاجر إلى البصلة الشمية عبر المنقار تيار الهجرة.

المنطقة تحت الحبيبية، وهي جزء من التلفيف المسنن للحصين.

تؤدي الخلايا الجذعية العصبية في الدماغ إلى ظهور ثلاثة أنواع رئيسية من الخلايا: (الخلايا العصبية) وفئتين من الخلايا غير العصبية - الخلايا النجمية وقليل التغصن.

- **الخلايا الجذعية الظهارية:**

نمو الخلايا الظهارية وتمايزها يشكل٦٠ بالمائة من خلايا الجسم. مسؤولة عن تغطية البطانة الداخلية (أي البطانة المعوية) والأسطح الخارجية (مثل الجلد) للجسم، بما في ذلك بطانة الأوعية والغدد والتجاويف الأخرى.

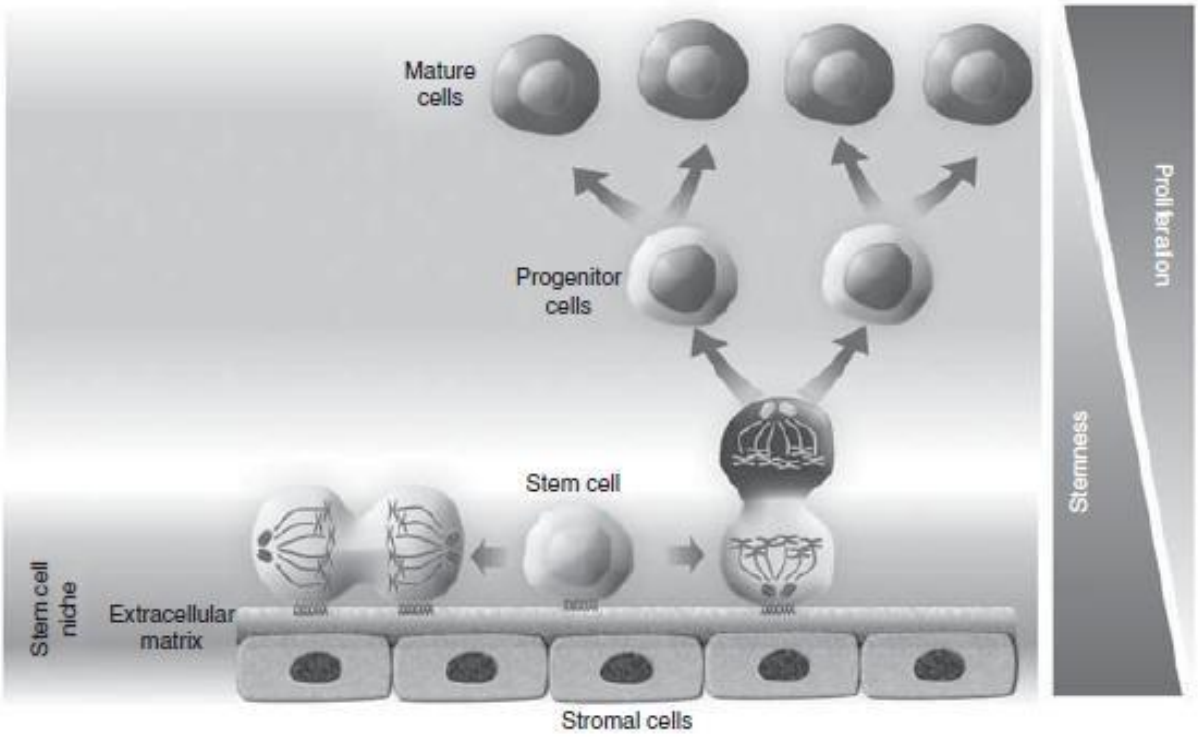
تتواجد الخلايا الجذعية الظهارية في بطانة الجهاز الهضمي وتنشأ عن عدة أنواع من الخلايا: الخلايا الامتصاصية ،الخلايا الكأسية وخلايا بانيث وخلايا الغدد الصماء المعوية (McCulloch 2005).

الحفاظ على الخلايا الجذعية البالغة في الكائن الحي

ASCs قادرة على التجديد الذاتي على المدى الطويل وتؤدي إلى ظهور أنواع خلايا ناضجة ذات وظائف متخصصة، مما يعكس قدرتها على الانقسام الغير متناظر. يعتبر الكائن خلية جذعية ذاتية التجديد، تلتزم الخلية الوليدة الثانية بالنسخ والتمايز إلى نوع خلية ناضجة (الشكل. ٣) في هذه الحالة تسمى الخلايا المتولدة الخلايا السليفة أو السلفية والتي تؤدي بعد عدة جولات من الانقسام إلى ظهور خلايا متمايزة.

لا تزال الآليات التي تتحكم في مصير الخلايا الجذعية غير مفهومة بشكل كامل لكنها تعتمد بشدة على التفاعل بين هذه الخلايا وبيئتها المكروية أو مثواها البيئي. تتكون المثاوي البيئية من خلايا أخرى، مصفوفة خارج خلوية وعوامل إشارات والتي بالاقتران مع الخصائص الجوهرية للخلايا الجذعية تحدد خصائصها وامكاناتها. أصبحت أهمية المثاوي البيئية واضحة بشكل متزايد ، حيث يتم الحفاظ على الجذعية فقط عندما يتم ارتباط الخلايا بها (الشكل. ٣). عندما تترك ASCs مكانها فإنها تدخل في مسار الانتشار والتمايز.

فقط من خلال فهم هذه العلاقة واعادة إنتاج المكانة المناسبة خلال الزارعة المختبرية سنكون قادرين على توسيع الخلايا الجذعية البالغة. يعتمد الاستخدام العلاجي لـ ASCs أيضا على فهم هذه العلاقة المتبادلة حيث يجب أن تتعرفACS على "مكانة تجديدية "في موقع الآفة، موطن مواقع إصابة الأنسجة حيث تمارس فعاليتها العلاجية (McCulloch 2005).



الشكل.٣. انقسام الخلايا المتخصصة وغير المتماثلة للخلايا الجذعية. يتم تحديد مصير الخلايا الجذعية من خلال تفاعلها مع بيئتها المكروية أو مثواها البيئي.

القدرة العلاجية للخلايا الجذعية البالغة

لا تزال مرونة ASCs قضية مثيرة للجدل .ولايزال السؤال مفتوحا هل الخلايا الجذعية الخاصة بأنسجة كانت قادرة على التحويل عبر حدود السلالة ، المعروف حاليا أن بعض أنواع الخلايا الجذعية البالغة (مثل: MSC) لها مرونة أكبر وبالتالي قد تمثل مرشحين جيدين للتطبيقات العلاجية للخلايا.

إن الاستخدام السريري المحتمل الأكثر وضوحا والأفضل للخلايا الجذعية هو استعاضة (في بروتوكولات العلاج الخلوي) أو استبدال (في طرائق هندسة الأنسجة) الأنسجة التي تضررت بسبب المرض أو الإصابة. على سبيل المثال يمكن استخدام الأنسجة التي تم إنشاؤها باستخدام الخلايا الجذعية الذاتية سريريا دون تحريض استجابة مناعية .علاوة على ذلك فإن استخدام هذه الخلايا يتجنب المخاوف الأخلاقية المرتبطة باستخدام الخلايا الجذعية الجنينية. يعد التطبيق المحتمل للخلايا الجذعية البالغة في الطب التجديدي رائع كما هو موضح في العديد من الدراسات قبل السريرية والسريرية. على الرغم من استخدام الخلايا الجذعية المكونة للدم لأكثر من 40عاما لأمراض الدم عن طريق زرع نقي العظام وزرع دم الحبل السري، إلا أنه لم يتم استكشاف الاستخدام العلاجي للخلايا الجذعية للاضطرابات غير الدموية إلا مؤخرا، وقد تم إجراء عدد كبير من الدراسات قبل السريرية والسريرية .على أية حال وعلى المستوى السريري فإن عدد الأشخاص الذين خضعوا للدراسة في معظم التجارب صغير جدا ولا يتم اختبار الضوابط بشكل كافٍ في كثير من الأحيان للسماح بتقييم قاطع لفعالية مثل هذه العلاجات (Brushart TM 2013).

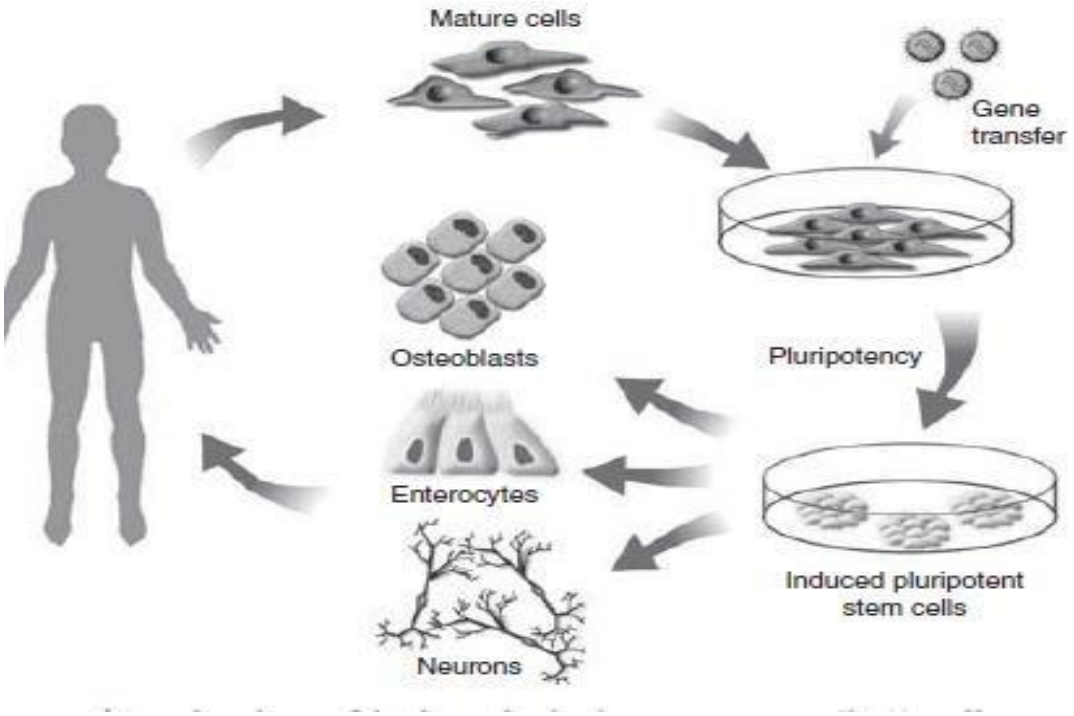
أظهرت المراجعات المنهجية والتحليلات الشمولية للتجارب السريرية للعلاج بالخلايا الجذعية نتائج واعدة، ومع ذلك تظهر أيضا الحاجة إلى تجارب ذات قوة كافية و مراقبة جيدة. يعد نقي العظم المصدر الأكثر شيوعا لعزل ASCs وُيعتقد أن النتائج العلاجية التي لوحظت للأمراض غير الدموية ناتجة عن MSC الموجودة أيضا في هذا النسيج .تم في الآونة الأخيرة استخدام MSCs المشتقة من الدهون في الدراسات السريرية. يتم تجنب المشاكل الرئيسية الثلاث مع ECS - القضايا الأخلاقية، مشاكل الرفض المناعي، وامكانية الإصابة بالورم المسخي -

باستخدام الخلايا الجذعية البالغة. على الرغم من أنه لا يزال يتعين تحديد الإمكانات العلاجية الحقيقية للخلايا الجذعية للأمراض غير الدموية، إلا أن الآليات المسؤولة عن هذه التأثيرات أصبحت مفهومة بشكل متزايد (Gage FH 2013).

الخلايا الجذعية المتعددة القدارت المستحثة(IPS)

تم في الآونة الأخيرة تطوير طرائق لإعادة البرمجة المباشرة للخلايا البالغة إلى الخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات.

يتم في هذه العملية علاج الخلايا الناضجة من المريض *In vitro* بجينات "تبطل تمايزها" إلى مرحلة متعددة القدرات على غرار (الشكل. ٤) يعتقد أن الخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات متطابقة مع الخلايا الجذعية الجنينية الطبيعية متعددة القدرات في العديد من النواحي كالتعبير عن جينات وبروتينات نوعية، أنماط متيلة الكروماتين حرائك المزارع، أنماط التمايز *In vitro*، وتشكيل الورم المسخي. إلى جانب تجنب القضايا الأخلاقية المرتبطة بتدمير الأجنة البشرية يسمح هذا النهج بتوليد خلايا خاصة بالمريض من أي سلالة لكن لا يزال من الضروري حل المشاكل المتعلقة بالتعديل الجيني للخلايا المستهدفة قبل اختبار الخلايا الجذعية المحفزة سريريا (Guo BF 2009).



الشكل. ٤. إنتاج الخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدارت

تصنيف الخلايا الجذعية حسب فاعليتها

تصنيف الخلايا الجذعية اعتمادا على الفاعلية إلى:

- Ttipotent
- Pluripotent
- Multipotent
- Unipotent stem cell

الفاعلية مصطلح يستخدم لوصف الدرجة أو المدى الذي تصل إليه الخلايا الجذعية إلى خلايا وظيفية متعددة يمكنها تشكيل خطوط خلوية

١. Totipotent stem cells : Totipotent .مشتق من اللاتينية كلمة "توتوس" والتي تعني كامل ، وبالتالي الخلايا الجذعية الكاملة تُعرَّف بأنها الخلايا التي لديها القدرة على إنشاء كامل الحيوان بشكل مستقل. أي قدرة الخلية على التطور إلى جميع أنواع خلايا الكائن الحي ، بما في ذلك الأنسجة خارج المضغ على سبيل المثال المشيمة (أي يمكن أن تشكل كل خلية كائنًا كاملًا). مثل البيضة الملقحة، خلايا جنين مبكر والخلايا التي تنتجها الانقسامات القليلة الأولى من البيضة الملقحة هي الخلايا الوحيدة التي تمتلك هذه القدرة.

.٢. Pluripotent SCs: بلوري" - مشتق من الكلمة اللاتينية"-plures" وهو ما يعني عدة أو أكثر ، وبالتالي فإن الخلايا المعزولة متعددة القدرات هي الخلايا التي لديها القدرة على تكوين عدة أنواع من الخلايا لجميع الطبقات الجنينية الثلاث؛ الأديم الظاهر والأديم المتوسط والأديم الباطن. ولكن ليس الكائن الحي كله ،تتطور هذه الخلايا بعد حوالي ٤ أيام من الإخصاب ويمكنها التفريق إلى أي نوع من الخلايا باستثناء SCs الكاملة وخلايا المشيمة.

تعتبر خلايا كتلة الخلية الداخلية متعددة القدرات. من الناحية النظرية ، تمتلك الخلايا الجذعية متعددة القدرات القدرة على تكوين ٢٠٠ نوع من الخلايا المتمايزة أو نحو ذلك من أنواع الخلايا في الجسم.

.٣Multipotent SCs .: هي تلك التي لديها القدرة على إنتاج أنواع متعددة من الخلايا خاصة الطبقات الجنينية. على سبيل المثال ، يؤدي HSC إلى ظهور خلايا الدم الحمراء ، خلايا الدم البيضاء والصفائح الدموية ، في حين أن الجلد تؤدي الخلايا الجذعية فيه إلى ظهور أنواع مختلفة من خلايا الجلد.

.٤Unipotent SCs : المعروف أيضًا باسم الخلايا السلفية ، هو مصطلح التي يتم تطبيقها عادة على خلية في الكائنات الحية البالغة ، يعني ذلك هذه الخلايا قادرة على التمايز إلى نوع واحد من الخلايا. "Uni" كلمة لاتينية، والتي تعني واحد. على سبيل المثال ، تتمايز الخلايا السلفية للكريات الحمر الى خلايا الدم الحمراء فقط، بالاضافة الى الخلايا الجذعية للجلد والخلايا الجذعية للحيوانات المنوية والقرنية الظهارية التي تقع ضمن هذه الفئة (GR 2001).

الجهاز العصبي

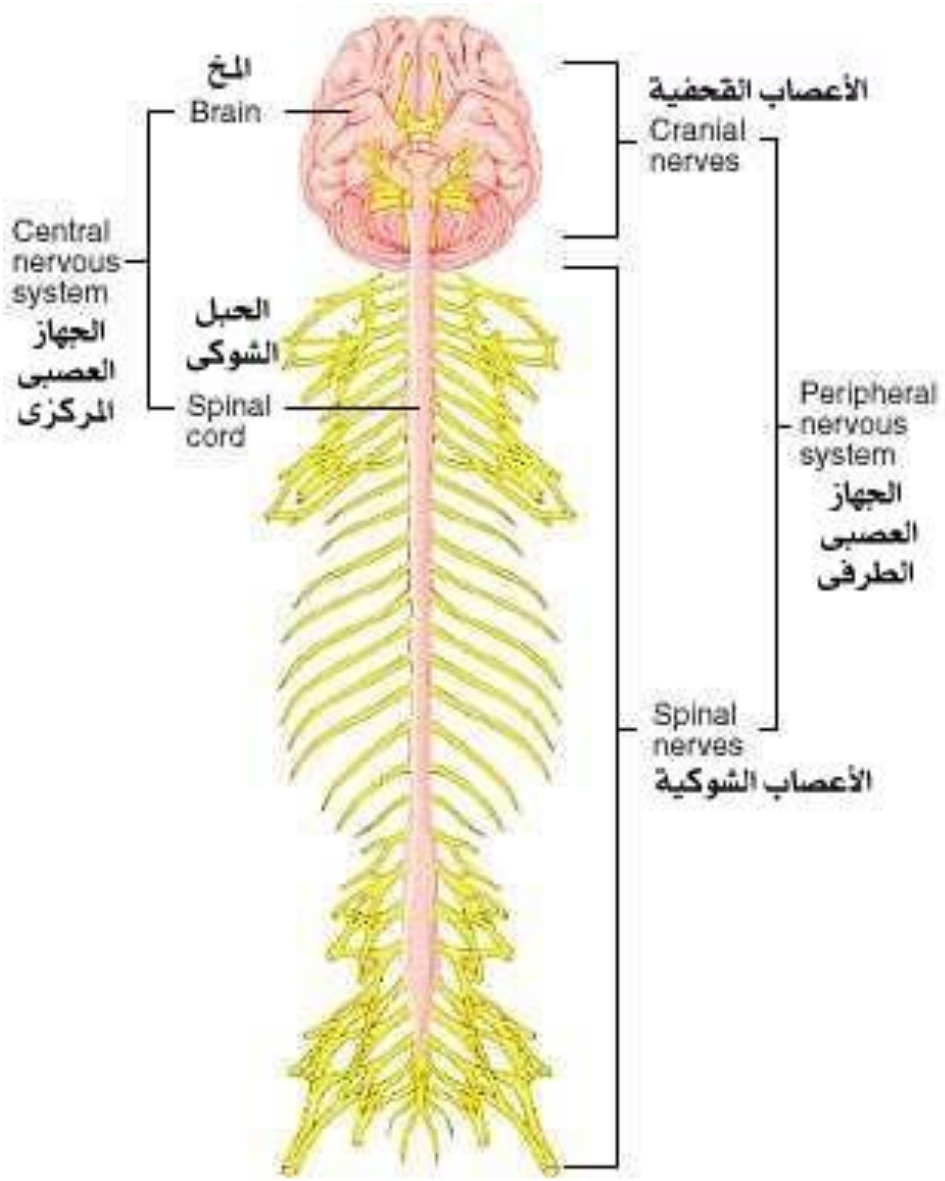
قبل مناقشة دور الخلايا العصبي في ترميم الأعصاب الطرفية التالفة لابد من شرح بسيط لبنية الجهاز العصبي. الجهاز العصبي للحيوانات الفقارية يقسم عادة إلى جهاز عصبي مركزي وجهاز عصبي محيطي. الجهاز العصبي المركزي يتألف من الدماغ والنخاع الشوكي. في حين يتألف الجهاز العصبي الطرفي من جميع الأعصاب والعصبونات التي لا تقع ضمن نطاق الجهاز العصبي المركزي.

الغالبية العظمى مما يدعى الأعصاب (وهي الامتدادات المحورية للخلايا العصبية) تعتبر من ضمن الجهاز العصبي الطرفي. يتم تقسيم الجهاز العصبي الطرفي عادة إلى جهاز عصبي جسدي وجهاز عصبي ذاتي. الجهاز العصبي الجسدي هو المسؤول عن توجيه حركات الجهاز العصبي للجسم وأيضا استقبال المنبهات الخارجية. أما الذاتي فهو جزء مستقل يعمل على تنظيم الوظائف الداخلية للجسم (Gu X 2011).

يعمل الجهاز العصبي الطرفي على نقل الإشارات والرسائل بين الجهاز العصبي المركزي وأعضاء الجسم المختلفة، ويتكون من اثني عشر زوجاً من الأعصاب تبدأ من الدماغ، وتُسمى: الأعصاب القحفية.

بالإضافة إلى واحد وثلاثين زوجاً من الأعصاب التي تبدأ من النخاع الشوكي وتُسمى: الأعصاب النُخَاعية. وتعمل هذه الأعصاب كأسلاك الهاتف، حيث تقوم بنقل الرسائل من كل عَصْبون مستقبل ومستفعل في الجسم وإليه.

تعمل جميع أجزاء الجهاز العصبي بالتنسيق فيما بينها للتحكم بمختلف وظائف أعضاء الجسم وتنظيمها. حيث تنقل جميع الخلايا العصبية التنبيهات العصبية إلى بعضها البعض من خلال مواد كيميائية تسمى الناقلات العصبية، مثل الدوبامين والسيروتونين. لتشكل شبكة متكاملة من الاتصالات العصبية تعمل بشكل متكامل للتحكم في وظائف الجسم والعواطف والتفكير والسلوك والأنشطة الأخرى (Guo BF 2009).



الشكل.٥. بنية الجهاز العصبي عند الانسان.

الأجزاء الرئيسية للعصبون (الخلية العصبية)

يتكون العصبون من ثلاثة أجزاء أساسية هي: الجسم الخَلَوي والمحوار (المحور العصبي) والتغصنات. ويغطي كل الخلية غشاء عصبي رقيق.

- الجسم الخلوي

يشبه الجسم الخلوي كرة صغيرة قطرها ٠,٢٥ملم، ويعمل على استقبال وإرسال الدفعات العصبية وتصنيع البُروُتينات واستخدام الطاقة للمحافظة على الخلية العصبية ونموها.

تتمركز معظم الأجسام الخلوية للعصبونات داخل الجهاز العصبي المركزي، حيث تتحد الرسائل الواردة وتُبَث الرسائل الصادرة. أما تلك الموجودة خارج الجهاز العصبي المركزي، فتتجمع في حزم تسمى العقد العصبية، مثل تلك الخاصة بالجهاز العصبي التلقائي.

- المحور

ويسمى أيضاً الليف العصبي، ويشكل امتداداً أنبوبياً للجسم الخلوي للعصبون. وله العديد من التفرعات التي تمكنه من الاتصال بما يقرب من ألف عصبون آخر. وهو متخصص في نقل الرسائل.

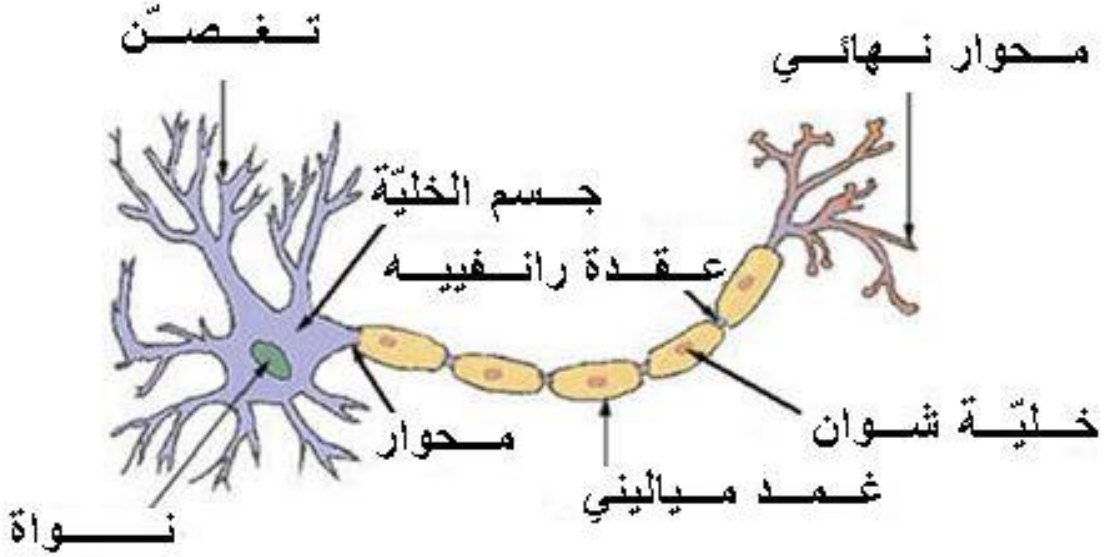
يبلغ طول المحوار داخل الجهاز العصبي المركزي أقل من مليمتر واحد، بينما يزيد عن ذلك في الجهاز العصبي الطرفي، إذ يصل طول بعض المحاوير الممتدة من النُخاع الشوكي إلى عضلات القدمين إلى ٧٥-١٠٠سم.

أما الأعصاب فما هي إلا تجمعات لمحاوير عصبونات حركية أو حسية أو لكليهما (عصبونات مختلطة) معًا، التصقت مع بعضها البعض مكونة ذلك الشكل الحبلي.

يغطي غمد مصنوع من مادة دهنية بيضاء تسمى الميالين (نخاعين) بعض المحاوير، حيث تساعد على سرعة انتقال الدفعات العصبية عبرها، كما تساعد على التمييز بين المادة الرمادية والمادة البيضاء في الجهاز العصبي. وتتكون المادة الرمادية من محاوير غير مغطاة بالميالين وأجسام خلوية عصبونية، بينما تتكون المادة البيضاء من محاوير مغطاة بالميالين. وتصنع مادة الميالين في خلايا شوان في الجهاز العصبي الطرفي، بينما تقوم الخلايا الدبقية بتصنيعها في الجهاز العصبي المركزي.

- التغصُنات

تتفرع من كل جسم خَلَوي نحو ستة أفرع في شكل قنوات أسطوانية، تُسمى التغصنات. ويبلغ طولها نصف ملم وسُمكها ضعفي سُمك المحوار أو ثلاثة أضعافه. تُعَدُّ التغصنات أجسامًا متخصصة في استقبال الدُفعات الواردة من محاوير أخرى، ويفصل بينهما فراغ ضيق يُسمى الفَلُح المَشْبَكي الذي تعبر خلاله الدُفعات. وتسمى أماكن التقاء العصبونات المشابك (Liu Q 2012).



الشكل. ٦. الشكل النموذجي للعصبون (خلية عصبية).

تعد إصابة العصب الطرفي مشكلة سريرية عامة بمعدل حدوث يقدر بـ ١٣.٩ - ٢٣ لكل ١٠،٠٠٠ شخص في السنة، على عكس الأعصاب في الجهاز العصبي المركزي للأعصاب في الجهاز العصبي الطرفي بعض القدرات التجديدية التلقائية بعد إصابة العصب. وفقاً لذلك فإن شدة وعواقب الاعتلال العصبي الناجم عن إصابة الأعصاب الطرفية

مرنة بشكل عام. قد يتعافى المرضى الذين يعانون من إصابات خفيفة في الأعصاب الطرفية، في حين أن المرضى الذين يعانون من إصابات شديدة في الأعصاب الطرفية وعيوب طويلة في الأعصاب غالباً ما يعانون من ضعف في وظائف الأعصاب الحسية واللاإرادية ويحتاجون إلى جراحات إصلاح الأعصاب الطرفية (GR 2001).

تشريح وتصنيف إصابة العصب الطرفي

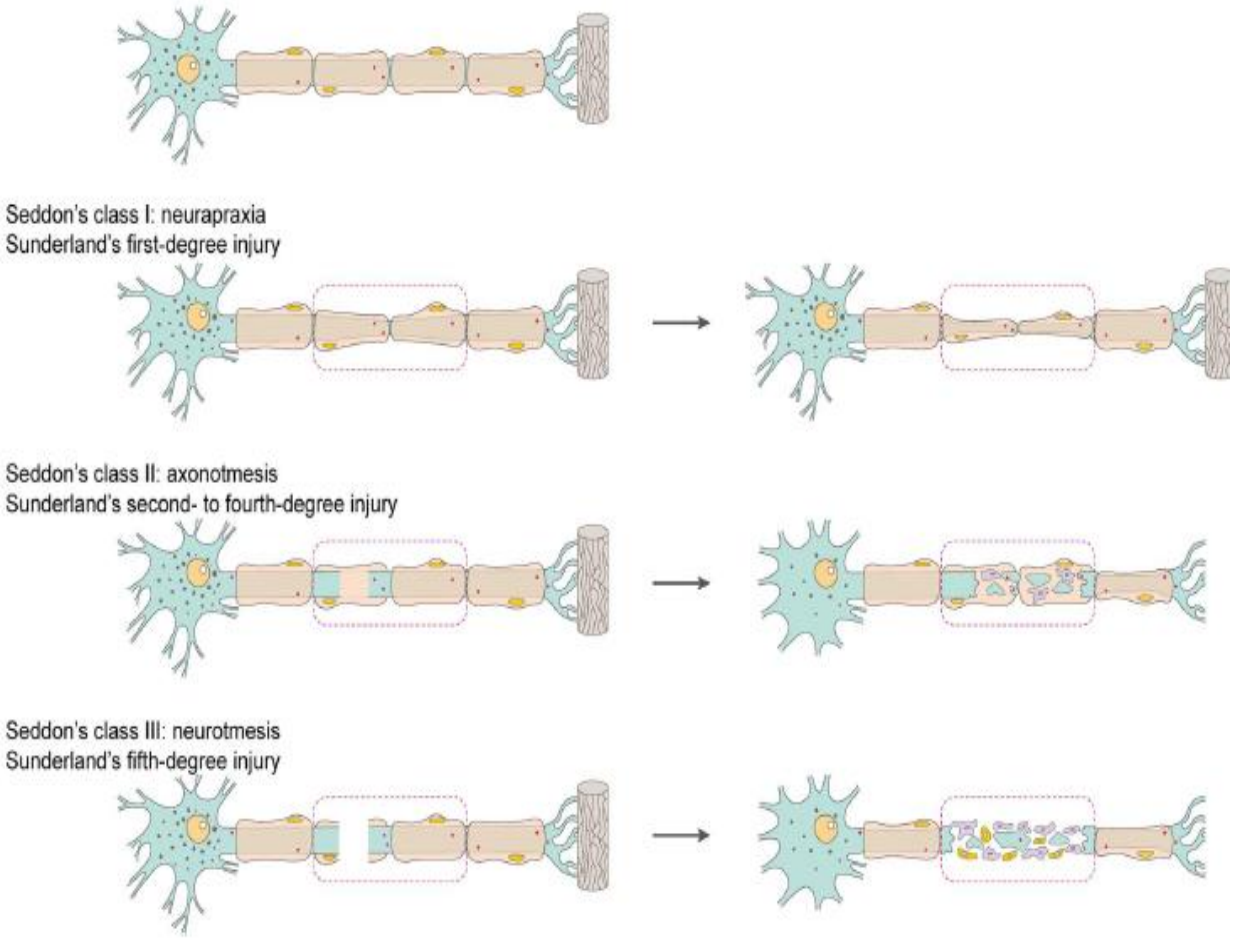
يتم تصنيف إصابات الأعصاب الطرفية وخاصة الإصابة الرضحية وفقاً لمجموعة متنوعة من الفئات أو الدرجات من قبل علماء الأعصاب والجراحين للمساعدة في التشخيص والعلاج. قدم السير Herbert Seddon في عام ١٩٤٣ نظام تصنيف ووصف ثلاث فئات من إصابات شلل مؤقت للعصب، تمزق المحور العصبي، أو تهتك العصب (الشكل ٧) بالاعتماد على شدة إصابة العصب، ومن التعافي والإنذار.

- يعد الشلل المؤقت للعصب (النوع الأول) الذي يعرف بأنه إصابة عصبية ناتجة عادةً عن الإزالة البؤرية للميالين و/أو نقص التروية، أخف أنواع إصابات الأعصاب الطرفية، حيث يتم حظر توصيل النبضات العصبية في المنطقة المصابة، ويتم فقد الاتصال الحركي والحسي، ولكن تبقى جميع الهياكل المورفولوجية لجذع العصب مثل غمد الليف العصبي، الظهارة العصبية وغلاف العصب سليمة. لا يحدث تنكس Wallerianنظراً لعدم انفصال المحور العصبي عن الجسم في الشلل المؤقت. يحقق العصب الطرفي المصاب عموماً الشفاء التام لتوصيل الأعصاب ووظيفتها على الرغم من أن عملية التعافي قد تكون شديدة التباين من ساعات وأيام إلى أسابيع أو حتى بضعة أشهر.
- يعد التمزق المحوري (النوع الثاني) نوع أكثر خطورة نسبياً من إصابات الأعصاب الطرفية وعادة ما ينتج عن الانضغاط، التمدد أو التصادم. يكون غمد العصب سليماً في التهتك المحوري العصبي، بينما تكون الظهارة العصبية وغمد الليف العصبي مصابين. ينفصل المحور العصبي عن الجسم ويتمزق المحور العصبي والغمد النخاعي؛ يحدث تنكس Wallerian في جذع المحور البعيد عن موقع الإصابة في غضون ٢٤-٣٦ ساعة بعد إصابة العصب الطرفي، ويحدث عجز حسي وحركي، وكذلك فشل في التوصيل العصبي بعيداً عن موقع الإصابة في هذه الدرجة من إصابة العصب. تستفيد السدى المحيطة المتبقية من استطالة محور عصبي على

طول إطار الأنسجة السليمة. يمكن توقع التعافي الوظيفي إذا احتفظ جذع العصب المصاب بمستوى معين من السلامة البنيوية والتنظيم الفيزيولوجي. يعتمد إنذار التهتك المحوري العصبي أيضاً على حد كبير على مسافة موقع الآفة إلى العضو المستهدف. على أية حال وفي معظم الحالات يكون التجديد الذاتي محدوداً للغاية ويتطلب التدخل الجراحي المناسب.

- يحدث التهتك العصبي (النوع الثالث) بسبب انقطاع الأعصاب أو السموم العصبية وهو أشد درجات إصابة الأعصاب الطرفية. ينقطع جذع العصب بالكامل في التهتك العصبي بما في ذلك الغمد الليفي العصبي، الظهارة العصبية والغلاف العصبي. يؤدي التهتك العصبي إلى تمزق المحور، غمد النخاعين والأنسجة الضامة ويؤدي هذا إلى إنذار سيء (Gu X 2011).

قام Sunderland عام ١٩٥١ بتوسيع تصنيف Seddon خاصة فيما يتعلق بتمزق المحور إلى خمس درجات. تشير إصابة Sunderland من الدرجة الأولى إلى أدنى درجة من إصابة العصب وتكافئ الشلل العصبي المؤقت لـ .Seddon تعادل إصابات Sunderland من الدرجة الثانية، الثالثة والرابعة التمزق المحوري لـ .Seddon في إصابة Sunderlandمن الدرجة الثانية تبقى أنابيب الغمد الليفي العصبي، الظهارة العصبية والغلاف العصبي سليمة على الرغم من تعطل المحور العصبي. في إصابة Sunderland من الدرجة الثالثة إلى جانب تعطل المحوار في الموقع المصاب، فتفقد أيضاً استمرارية الظهارة والغلاف العصبي، أما في إصابة Sunderland من الدرجة الرابعة لا يتبقى سوى الظهارة العصبية سليمة - تضعف استمرارية المحور العصبي، الغلاف الليفي العصبي والظهارة. تتوافق إصابة Sunderland من الدرجة الخامسة مع التهتك العصبي في تصنيف Seddon وتمثل أعلى درجة من إصابة الأعصاب مع وجود خلل كامل في الأعصاب. لتجنب التوتر الزائد تتطلب الإصابات الشديدة للأعصاب الطرفية مع وجود فجوات عصبية طويلة زرع طعم عصبي للتدخل الجراحي بدلاً من الرفو العصبي (خياطة) (LR 2000).



الشكل. ٧. تمثيل تخطيطي لتصنيف إصابة العصب الطرفي، تصنف شدة إصابة العصب الطرفي على أنها من الدرجة الأولى (شلل مؤقت)، من الدرجة الثانية (تمزق المحور) أو الفئة الثالثة (تهتك عصبي) من قبل Seddonومن الدرجة الأولى إلى الخامسة من قبلSunderland

معالجة إصابة العصب الطرفي بالطعوم العصبية المهندسة نسيجياً

يعتبر زرع طعم عصبي ذاتي المعيار الذهبي لعلاج إصابات الأعصاب الطرفية الشديدة. على أية حال لتطبيق الطعوم العصبية الذاتية العديد من العيوب الحرجة والتي لا يمكن التغلب عليها كالتضحية بعصب سليم للمتبرع، المصادر المحدودة للأعصاب، المراضة الموضعية للمتبرع وعدا عن تطابق أعصاب المتبرع. قد تحل عملية زرع الطعوم العصبية الخيفية أو الأجنبية مشكلة المصادر المحدودة، ولكنها قد تسبب مشاكل مناعية شديدة. في ظل هذه الظروف ظهرت الطعوم العصبية المهندسة نسيجياً كعلاج فعال للإصابة الشديدة للأعصاب الطرفية.

الطعم العصبي المُصمم هندسياً للأنسجة هو طعم صنعي مصنوع من سقالة قائمة على المواد الحيوية، خلايا بذور وعوامل التغذية العصبية. توفر السقالة القائمة على المواد الحيوية دعم هيكلي فيزيائي لنمو واستطالة الأعصاب المصابة. تعمل خلايا البذور وعوامل التغذية العصبية على تعزيز التأثير العلاجي للسقالة القائمة على المواد الحيوية (Madduri S 2010).

تم استخدام مجموعة متنوعة من المواد كالمواد الصنعية مثل حمض البولي غليكوليك، البولي (حمض اللاكتين-كو-غليكوليك)، وكذلك المواد الطبيعية مثل الكيتوزان، فيبروئين الحرير، ومكونات المصفوفة الخارج خلوية، السكريات المتعددة والمواد المعدنية لبناء السقالات العصبية. يتم تطبيق العديد من العوامل التغذوية العصبية مثل عامل نمو الأعصاب، عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ، عامل التغذية العصبية المشتق من السلالة الخلايا الدبقية، عامل التغذية العصبية الهدبية neurotrophin-3. و تُستخدم خلايا Schwann باعتبارها الخلايا الدبقية الرئيسية في الجهاز العصبي الطرفي والخلايا الهيكلية والوظيفية الرئيسية في تجديد الأعصاب الطرفية كخلايا بذور طبيعية.

بعد إصابة العصب الطرفي تستجيب خلايا Schwann بشكل تكيفي للانقطاع المحوري وتتحول من حالة عالية النخاعين إلى حالة غير متمايزة. تبتلع خلايا Schwann غير المتمايزة بقايا المحور والميالين وتشكل مسار تجديد لنمو محور عصبي. علاوة على ذلك تفرز الخلايا المنشطة مجموعة من السيتوكينات كعامل تنخر الورم ألفا، الإنترلوكين-١ ألفا، العامل المثبط لابيضاض الدم لتجنيد البالعات وتسهيل هضم البقايا (Madduri S 2010).

تفرز خلايا Schwann أيضاً مجموعة من العوامل التغذوية العصبية كعامل نمو الأعصاب، عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ، وعامل التغذية العصبية المشتق من السلالة الخلوية الدبقية لتشجيع بقاء الخلايا العصبية واستطالة المحور العصبي.

بالنسبة لإصابات الأعصاب الطرفية مع عيب عصبي طويل (أطول من ٤-٥ سم عند المرضى من البشر)، قد لا تحقق السقالة الحيوية وحدها تأثيرات إصلاح مرضية هنا يجب تطبيق خلايا Schwann أو الخلايا الشبيهة بـ Schwannجنباً إلى جنب مع طعم عصبي. على سبيل المثال تم الإبلاغ عن أن القناة العصبية الوريدية المجوفة الذاتية يمكنها فقط إصلاح عيب عصبي محيطي يصل طوله إلى ٣ سم في الأرانب أو الإنسان، في حين أن القناة العصبية المضافة لخلاياSchwann يمكنها إصلاح فجوة عصبية تصل لـ ٦ سم. كما تم استخدام خلايا Schwann كخلايا بذرة ممتازة لتعزيز تجديد أنواع أخرى من الأنسجة مثل الجلد (Mosahebi A 2002).

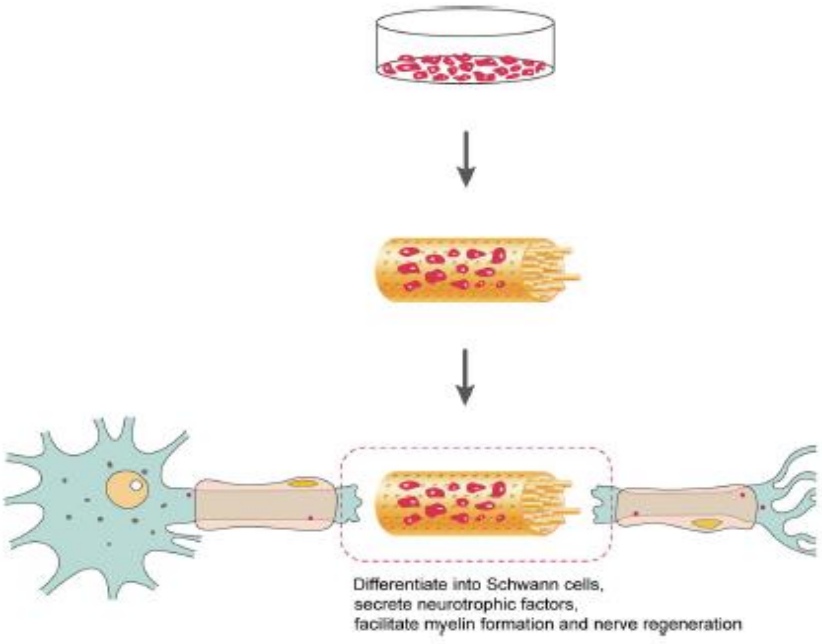
على أية حال فإن لاستخدام خلايا Schwann في الطعوم العصبية المهندسة للأنسجة بعض العيوب المتميزة بشكل كبير كالحاجة الجراحية لجمع خلايا Schwann الذاتية وصعوبة زراعة خلايا Schwann وتوسيعها إلى كمية كافية. على الرغم من أن طريقة زرع خلايا Schwann قد تحسنت وقصر الزمن المطلوب للزرع، إلا أنه لا يزال من الممكن أن يستغرق الأمر أسبوعين للحصول على خلايا Schwann بدرجة عالية من النقاوة للزرع. من ناحية أخرى قد يؤدي استخدام خلايا Schwann الخيفية أو خلايا شوان الأجنبية إلى رفض مناعي مشابه لاستخدام طعم عصبي خيفي أو أجنبي. تم فحص تأثير خلايا Schwann الخيفية عن طريق زرع قنوات عصبية مملوءة بخلايا Schwann الموسومة جينياً. يتم رفض خلايا Schwann الخيفية بعد ٦ أسابيع من الزرع في الجسم الحي دون علاج مثبط للمناعة.

بالمقارنة مع خلايا Schwann تتمتع الخلايا الجذعية غير المتمايزة بقدرة توسع قوية. يمكن أن تتمايز الخلايا الجذعية إلى العديد من الأنواع الخلوية المتخصصة بما فيها خلاياSchwann . بالإضافة إلى ذلك يمكن جمع أنواع مختلفة من الخلايا الجذعية، مثل الخلايا الجذعية المأخوذة من دم الحبل السري بعد الولادة، الخلايا الجذعية لنقي العظم والخلايا الجذعية الدهنية من الطعم الذاتي لتقليل الاستمناع. لذلك تُظهر الخلايا الجذعية إمكانات

سريرية كبيرة ويمكن استخدامها كخلايا بذور للحصول على طعوم عصبية مهندسة نسيجياً معتمدة على الخلايا (Madduri S 2010).

تطبيقات الخلايا الجذعية في هندسة الأنسجة العصبية

لتوليد ترقيع عصبي معتمد على الخلايا الجذعية يتم عزل الخلايا الجذعية بشكل عام، استزراعها، تكثيرها، ودمجها في سقالة تعتمد على المواد الحيوية في المختبر. يتم بعد ذلك خياطة الطعم العصبي المصمم هندسياً إلى الموقع المصاب لسد عيب العصب الطرفي. بعد زرع الطعم العصبي تتمايز الخلايا الجذعية إلى خلايا شبيهة بـ Schwann، تفرز البروتينات التي يمكن أن تسرع نمو المحور مثل عوامل التغذية العصبية ومكونات المصفوفة الخارج خلوية، توفر بيئة دقيقة مواتية وتعزز تكوين النخاعين وتجديد الأعصاب (الشكل ٨). تم تطبيق الخلايا الجذعية من العديد من المصادر المختلفة في هندسة الأنسجة العصبية، وتم إدخال بعض الخلايا الجذعية المستخدمة على نطاق واسع في الجدول ١.



الشكل. ٨. تمثيل تخطيطي لإصلاح أذية الأعصاب الطرفية باستخدام طُعم عصبي معتمد على الخلايا الجذعية.

١. الخلايا الجذعية الجنينية

تعد الخلايا الجذعية الجنينية خلايا متعددة القدرات يمكنها التمايز إلى جميع الطبقات الجنينية الثلاث وتشكل جميع أنواع الخلايا أو أنسجة الجسم. يمكن للكريات العصبية Neurospheres المشتقة من الخلايا الجذعية الجنينية البشرية أن تتمايز إلى خلايا ذات خصائص مورفولوجية وجزيئية لخلايا Schwann وتشكل تداخلات فيزيائية مع المحور العصبي.

ليس لخلايا Schwann المتمايزة عن الخلايا الجذعية الجنينية البشرية القدرة فقط على التعبير عن واسمات خلايا Schwann، البروتين الحمضي الليفي الدبقي، S100و p75 ولكن تحفز أيضاً تكوّن النخاعين في الخلايا العصبية العقدية للجذر الظهري. يؤدي الحقن المجهري المباشر للخلايا السلفية العصبية المشتقة من الخلايا الجذعية الجنينية للفأر في غلاف العصب المحيط كقناة طبيعية بعد قطع ١ سم من العصب الوركي للجرذ إلى تعافي مورفولوجي ووظيفي على نطاق واسع.

تعيش الخلايا الجذعية المحقونة وتتمايز إلى الخلايا المكونة للنخاعين لمدة تصل إلى ٣ أشهر بعد زرع الخلايا. تنتج خلايا القمة العصبية المستمدة من الخلايا الجذعية الجنينية البشرية مجموعة من العوامل المغذية الفعالة حيوياً، وتحفز نمو العصبونات عند زراعتها بالاشتراك مع الخلايا العصبية في المختبر وتعزز تجديد الأعصاب الوركية المصابة عند زرعها في قناة عصبية قابلة للتحلل الحيوي لسد الفجوات في العصب الطرفي في الجسم الحي.

إلى جانب الخلايا الجذعية الجنينية يتم أيضاً تطبيق العديد من الخلايا الجذعية المشتقة من الجنين كالخلايا الجذعية المشتقة من الأنسجة الأمنيوسية، الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من الحبل السري، والخلايا الجذعية لهلام Wharton في علاجات تجديد الأعصاب القائمة على الخلايا الجذعية.

على أية حال فإن للخلايا الجذعية الجنينية خصائص سرطانية وقد تؤدي إلى تكوين الأورام المسخية. بالإضافة إلى ذلك فإن استخدام الخلايا الجذعية الجنينية يطرح جدل أخلاقي. على العكس من ذلك لا تثير الخلايا الجذعية البالغة الخلاف الأخلاقي وتعتبر خلايا بذرية مناسبة في هندسة الأنسجة والطب التجديدي (Liu Q 2012).

٢. الخلايا الجذعية العصبية

إن الخلايا الجذعية العصبية كالخلايا البدائية في الجهاز العصبي تشكل مصدر خلوي أساسي للخلايا العصبية والخلايا الدبقية ومصدر خلوي مهم لتجديد الأعصاب. يمكن أن تتمايز الخلايا الجذعية العصبية المزروعة في الأعصاب الطرفية المصابة إلى خلايا عصبية وخلايا شبيهة بSchwann ، إفراز العديد من العوامل التغذوية العصبية الرئيسية مثل عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ، عامل نمو الأرومة الليفية، عامل النمو العصبي، عامل النمو الشبيه بالأنسولين، وعامل نمو الخلايا الكبدية؛ وتشجيع تكوين الأوعية الدموية ونمو الأعصاب وتكوين النخاعين.

يمكن دمج الخلايا الجذعية العصبية وزيادة عددها في قناة neurotrophin-3 المكونة من حمض الهيالورونيك والكولاجين. يزيد زرع القناة العصبية المعتمدة على الخلايا الجذعية العصبية لعصب وجه أرنب مقطوع من سعة الجهد الكهربائي للعضلة ويسهل إصلاح العصب الوجهي.

أظهرت دراسة مقارنة أن القنوات العصبية المدمجة مع الخلايا الجذعية العصبية تظهر تأثيراً تجديدياً مشابهاً للتطعيم الذاتي للأعصاب وتأثيراً تجديدياً أفضل من القنوات العصبية التي لا تحتوي على خلايا بذور عند إصلاح عيب في العصب الوجهي بطول ١٠ مم. تُظهر الخلايا الجذعية العصبية المهندسة التي تفرط في التعبير عن عامل التغذية العصبية المشتق من سلالة الخلايا الدبقية، مقارنة بالخلايا الجذعية العصبية الطبيعية قدرات تجديدية أفضل في إصلاح إصابات الأعصاب الطرفية الحادة والمزمنة.

أظهرت دراسة آلية أن الخلايا الجذعية العصبية المزروعة تزيد من وفرةIL12p80 ، مما يحفز تمايز خلايا Schwannويعزز التعافي الوظيفي للأعصاب الطرفية المصابة. على الرغم من التأثيرات الإصلاحية المشجعة للخلايا الجذعية العصبية، إلا أن الاستخدام السريري للخلايا الجذعية العصبية قد يكون مقيداً بصعوبة جمعها وإمكانية تكوين الورم (Gage FH 2013).

٣. الخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظمي

خلايا جذعية بالغة متعددة القدرات يمكن العثور عليها في العديد من الأنسجة مثل نقي العظام، دم الحبل السري، الدم الطرفي، قناة فالوب والرئة. يمكن جمع الخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم بسهولة من خلال شفط النخاع العظمي بطريقة موحدة ثم زيادة عددها على نطاق واسع للتطبيقات اللاحقة.

تفتقر الخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم المزروعة للتعرف المناعي، ولها تأثير مثبط للمناعة ويمكن زرعها بشكل خيفي دون التسبب في رفض المناعة، وقد تم الإبلاغ أنها تعتبر كواحدة من مصادر الخلايا الأكثر استخداماً لتجديد الأعصاب.

يمكن للخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم أن تتمايز إلى خلايا شبيهة بـ Schwann وتعزز نمو العصبونات عند زراعتها بالاشتراك مع الخلايا العصبية.

أظهر Yang أن زرع الخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم كخلايا داعمة في قناة عصبية قائمة على الفبرونئين الحريري يزيد من التعبير عن واسم خليةSchwann S100 ، ويزيد من إفراز العديد من عوامل النمو كعامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ، وعامل التغذية العصبية الهدبية وعامل نمو الأورمات الليفية الأساسي، وتدعم التعافي النسيجي والوظيفي للفئران المصابة بأذية للعصب الوركي.

أظهر Zhao أيضاً أنه مقارنةً بالطعم العصبي الاملس، يُظهر الطعم العصبي اللاخلوي المكمّل بالخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم تأثيرات إصلاح أفضل في نمو المحور العصبي، والحفاظ على العضلات المستهدفة ومسار المشي عند تجسير (سد) عيب ١٠ ملم في العصب الوركي للفئران.

قد تكون التأثيرات المعززة للخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظمي على تجديد الأعصاب الطرفية معقدة وقد لا تعتمد فقط على تمايزها إلى خلايا شبيهة بـ .Schwann تم الكشف عن تبقيع مناعي مرتفع لعامل النمو البطاني الوعائي بعد تطبيق الخلايا الشبيهة بـ Schwann المستحثة من الخلايا الجذعية الوسيطة للنخاع العظمي، مما يشير إلى أن الخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم قد تساهم أيضاً في تكوين الأوعية (Madduri S 2010).

يعكس وسم BrdU (Bromodeoxyuridine) للخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم المحقون أن ٥٪ من خلايا BrdUتعبر عن واسم خليةSchwann . علاوة على ذلك وجد Chen أن الخلايا الجذعية الوسيطة للنخاع العظمي التي تم الحصول عليها من عظام الفخذ الثنائية والساق تنمو إلى خلايا على شكل أرومة ليفية بدلاً من الخلايا الشبيهة بSchwann .

على أية حال تفرز الخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم العديد من العوامل التغذوية العصبية مثل عامل نمو الأعصاب، عامل التغذية العصبية المشتق من الدماغ، عامل التغذية العصبية المشتق من السلالة الخلوية الدبقية، وعامل التغذية العصبية الهدبية بالإضافة إلى العديد من مكونات المصفوفة الخارج خلوية مثل الكولاجين، الفيبرونيكتين ولامينين.

يحسن زرع أنبوب السيليكون الذي يحتوي على الخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم في فجوة العصب الوركي لدى الفئران سلوك المشي عند الفئران ويقلل من ضمور العضلات ويحفز تجديد المحور العصبي.

إلى جانب القوارض تم استخدام الخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم لإصلاح الفجوات العصبية الطويلة في الحيوانات الكبيرة مثل الكلاب والماعز. تستخدم الخلايا الجذعية الوسيطة للنخاع العظمي أيضاً لعلاج إصابات الأعصاب الطرفية في الرئيسيات.

يتم تعبئة خلايا Schwann المستحثة من الخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم في قناة قابلة للتحلل مملوءة بإسفنجة الكولاجين لسد عيب قطره ٢٠ ملم في العصب المتوسط للمكاك طويل الذيل. تعمل الخلايا المزروعة على تسريع نمو المحاور واستعادة المعلمات الكهربية الفزيولوجية دون تكاثر هائل للخلايا أو أي شذوذات يمكن ملاحظتها.

بالمثل كشفت دراسة أخرى أن تأثير إصلاح للطعم العصبي المهندس نسيجياً المحتوي على خلايا جذعية وسطية لنقي العظم المعتمدة على الكيتوزان/بولي (حمض اللاكتيك-كو-غليكوليك) أفضل بكثير من القناة العصبية الملساء في إصلاح عيب ٥٠ ملم في العصب المتوسط في قرود الريسوس. لا تسبب الخلايا الجذعية اللحمية

المتوسطة لنقي العظم الذاتي المزروعة أي شذوذ يمكن اكتشافه في اختبارات الدم أو الفحص التشريحي المرضي (Wang C 2017).

٤. الخلايا الجذعية الدهنية

على الرغم من أن فوائد الخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم في تجديد الأعصاب الطرفية قد تم إثباتها جيداً إلا أن استخدام الخلايا الجذعية اللحمية الشحمية لنقي العظم يمكن أن يكون باضعاً، محدوداً بمصدر الأنسجة ومثير للجدل أخلاقياً.

بالمقارنة مع الأنواع الأخرى من الخلايا الجذعية يمكن جمع الخلايا الجذعية الدهنية عن طريق إجراء شفط أقل بضعاً وبالتالي تظهر إمكانات سريرية كبيرة. إن قدرات التكاثر والتمايز للخلايا الجذعية الدهنية أعلى بكثير من العديد من الخلايا الجذعية البالغة الأخرى أيضاً. علاوة على ذلك يمكن تحفيز الخلايا الجذعية الدهنية في الخلايا المغزلية الشكل التي تعبر عن واسمات خلايا Schwann، تفرز عوامل التغذية العصبية، وتحفز نمو جسم الخلية العصبية وتشكل أغلفة النخاعين. تجعل هذه المزايا من الخلايا الجذعية الدهنية مصدر جيد للخلايا لاستراتيجيات الزرع.

على سبيل المثال يمكن جمع الخلايا الجذعية الدهنية من الدهون الحشوية التي تغلف المعدة والأمعاء وبذرها في قناة العصب الليفي لإنشاء طعم عصبي معتمد على الخلايا الجذعية الدهنية. تظهر الدراسات المورفولوجية والكيميائية الحيوية أن الخلايا الجذعية الدهنية المزروعة تتمايزإلى النمط الظاهري لخليةSchwann .

الدراسات الوظيفية أظهرت أن الخلايا الجذعية الدهنية المزروعة تعمل على تحسين السعات المتوسطة لإمكانات عمل العضلات المركبة، ضمور العضلات المستهدفة وقطر الألياف والمحور بعد الزرع لسد فجوة ١ سم للعصب الوركي. إن التأثير التجديدي لقناة الفيبرين المشتقة من الخلايا الجذعية المشتقة من الدهون مشابه للطعم الذاتي ولكنه أفضل بكثير من قناة الفيبرين الأولية المبذورة بخلايا Schwann أو قناة الفيبرين المشتقة من الخلايا الجذعية الوسيطة التي تشبه خلاياSchwann .

في دراسة أخرى تم إدراج الخلايا الجذعية الدهنية غير المتمايزة أو الخلايا الجذعية الدهنية المتمايزة في النمط الظاهري إلى خلية Schwann في قناة سيليكون عصبية تحتوي على جيل كولاجين من النوع الأول لسد عيب ٧ ملم في أعصاب وجه الفئران. تعمل كل من تطبيقات الخلايا الجذعية الدهنية غير المتمايزة والمتمايزة على زيادة أعداد الألياف النخاعية، سمك النخاعين وتحسين وظيفي لشلل الوجه دون تكوين ورم عصبي. يتم أيضاً تطبيق الخلايا الجذعية الدهنية عن طريق إدراج الخلايا الجذعية الدهنية في غراء الفيبرين وتغطية العصب المصاب بغراء الفيبرين المحتوي على الخلايا.

يوفر غراء الفيبرين دعم إضافي خارج الخلية في حين أن الخلايا الجذعية الدهنية لا تشجع فقط على استعادة إمدادات الدم والوظيفة الحركية، ولكنها أيضاً تحمي بشكل رجعي بقاء الخلايا العصبية الحسية الجذر الظهري. تجدر الإشارة إلى أن العديد من العوامل مثل عمر المتبرع وموقع/طبقة الأخذ قد تؤثر على خصائص نمو الخلايا الجذعية الدهنية بل وتحد منها. لذلك لتعظيم القدرات التجديدية للخلايا الجذعية الدهنية يجب مراقبة جودة الخلايا الجذعية الدهنية المطبقة بصرامة. (Madduri S 2010)

٥. الخلايا الجذعية الأرومية المشتقة من الجلد

الخلايا الأرومية المشتقة من الجلد مثل الخلايا الجذعية الدهنية عبارة عن خلايا جذعية بالغة يسهل الوصول إليها. إن الخلايا الأرومية المشتقة من الجلد هي خلايا جذعية مشتقة من الأدمة، يمكنها التمايز إلى أنواع مختلفة من الخلايا كخلاياSchwann .

يحفز الزرع المشترك في المختبر لخلايا Schwann المشتقة من خلايا أرومية مشتقة من الجلد والخلايا العصبية لعقد الجذر الظهرية تكوّن الميالين، في حين أن الزرع في الجسم الحي للخلايا الأرومية المشتقة من الجلد أو خلايا Schwannالمشتقة من الخلايا الأرومية المشتقة من الجلد في الفئران المصابة الوركيّة يحسن اضطراب إزالة المخاعين.

لتصور الحالة في الجسم الحي للخلايا الأرومية المشتقة من الجلد المزروع، يتم وسم الخلايا الأرومية المشتقة من الجلد بالبروتين الأخضر الفلوري (Green fluorescent protein) GFP قبل البذر في قناة عصبية لسد فجوة ١٦

ملم في العصب الوركي. تم الكشف عن تعبيرات واسمات خلية Schwann مثل S100 والبروتين الحمضي الليفي الدبقي في بعض الخلايا الإيجابية لـ GFP حول الألياف العصبية المتجددة، مما يشير إلى أن الخلايا الأرومية المشتقة من الجلد تتمايز إلى خلايا Schwann وتساهم في معدل شفاء أسرع للجهاز العصبي الطرفي المصاب.

استخدمت دراسة أخرى صبغة التتبع لوسم الخلايا الجذعية الوسيطة المشتقة من جلد الخنازير. يمكن حفظ الخلايا الجذعية اللحمية المتوسطة المشتقة من جلد الخنازير ذاتية المنشأ بشكل جيد لـ ٢ و٤ أسابيع بعد البذر في السقالات العصبية وزرعها في المواقع المصابة من الخنازير المصغرة. يؤدي تطبيق الخلايا الارومية المشتقة من الجلد على عيب العصب الوركي الذي يبلغ ١٢ ملم إلى زيادة المتغيرات الهستاموفورية والفيزيولوجية الكهربية، والوصول إلى نتيجة مماثلة لتلك المبذورة بخلاياSchwann . علاوة على ذلك يمكن للخلايا الأرومية المشتقة من الجلد أيضاً علاج تأخر إصلاح الأعصاب وتحسين إزالة التعصيب المزمن (Yi S 2019).

٦. الخلايا الجذعية المستحثة متعددة القدرات

في الآونة الأخيرة يوسع تطوير تقنية الخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات مصدر الخلايا للعلاجات الخلوية ويدفع إلى حد كبير تقدم الطب التجديدي. يمكن للخلايا الجذعية المحفزة غير المتمايزة متعددة القدرات أن تتمايز إلى الخلايا الجذعية للعرف العصبي أو حتى خلايا Schwann مع قدرات لتشكيل النخاعين. يسرع زرع القناة العصبية القابلة للامتصاص الحيوي والمزروعة بالكرات العصبية المشتقة من الخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات في فجوة العصب الوركي ٥ ملم للفئران إلى نمو المحاور العصبية والاستعادة الوظيفية لوظائف الأعصاب الحركية والحسية بعد ٤، ٨ و١٢ اسابيع من الجراحة.

تظهر دراسة متابعة طويلة المدى أن الخلايا الجذعية المحفزة تعزز التجدد المحوري وتكوين النخاعين دون إحداث أورام مسخية بعد ٢٤ و٤٨ أسبوع بعد الجراحة. تُظهر القنوات العصبية المستحثة القائمة على الخلايا الجذعية المحفزة عند مشاركتها مع عامل نمو الخلايا الليفية الأساسي تأثيرات تجديدية أفضل.

أنتج Ouchi مستقبل عامل نمو الأعصاب منخفض الألفة LNGFR (low-affinity nerve growth factor receptor)والخلايا الشبيهة بالعرف العصبي إيجابية TYH-1 من الخلايا الجذعية البشرية المرحضة متعددة

القدرات. قامKimura H بالتحقيق في التأثيرات البيولوجية لهذه الخلايا عن طريق ملء الخلايا في أنبوب سيليكون وزرع الأنبوب لسد فجوة ٦ ملم بين الأورمات في الفئرا ن.

تعزز الخلايا الشبيهة بالقمة العصبية استطالة المحاور، وتطور إعادة النخاعين العصبي وتعزز إلى حد كبير استعادة الوظيفة الحركية مما يحقق تأثير مشابه للتأثير في مجموعة الطعم الذاتي. أفادت دراسة أخرى أن سلائف خلاياSchwann المشتقة من الخلايا الجذعية المستحثة قد لا تكون قادرة على تكوين غمد النخاعين، على الرغم من أنها تمتلك خصائص تطعيم وهجرة مماثلة لخلايا.Schwann

الجانب السلبي للخلايا الجذعية المحفزة هو أنها تظهر بعض الخصائص المشابهة للخلايا الجذعية الجنينية كالإمكانات الخبيثة. تفتقر تقنية توليد الخلايا الجذعية المستحثة المؤهلة إلى الموثوقية أيضاً. تحد هذه الحواجز الواقعية من التطبيق السريري للخلايا الجذعية المستحثة ذات الخيام المتعددة في الطعوم العصبية المهندسة نسيجياً كخلايا بذرة (Yi S 2019).

الجدول. ١. تأثيرات الطعوم العصبية المهندسة نسيجياً والمعتمدة الخلايا الجذعية.

الخلية	السقالة (المنصة)	التأثير
خلايا القمة العصبية المشتقة من الخلايا الجذعية الجنينية البشرية	قناة أنبوبية مصنوعة من وحدات بوليمير مشترك trimethylene carbonate ε-caprolactone	تحفيز تجديد العصب الوركي والتعبير عن الجينات المرتبطة بالإصلاح
الخلايا الجذعية العصبية	قناة كولاجين–حمض الهيالورونيك الحاوية على Neurotrophin-3	تسهيل إعادة تعصيب العصب الوجهي المتضرر
الخلايا الجذعية العصبية	قناة الكيتوزان/الكولاجين المحتوية على عامل نمو الأعصاب	زيادة الخلايا الإيجابية BrdU في طعم الجسر، وتعزيز إصلاح الأعصاب
الخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم	سقالة مصنوعة من ألياف الحرير	تسريع نمو المحور العصبي، زيادة التعبيرات الجينية لـ S100، عامل التغذية العصبية المشتق من

		الدماغ، وعامل التغذية العصبي المحفز لنمو أهداب الخلايا وعامل نمو الأرومات الليفية الأساسي
الخلايا السدوية لنقي العظم	أنبوبة سيليكون	تحسين سلوك المشي، تقليل فقدان وزن عضلة الساق، حجم مخطط كهربية العضل، وزيادة عدد المحاور المتجددة داخل الأنبوب
خلايا Schwann المشتقة من الخلايا السدوية لنقي العظم	أنبوب نفوذ مليء بالكولاجين ثلاثي الأبعاد	آمن وفعال لتسريع تجديد المحاور المقطوعة وللتعافي الوظيفي للأعصاب المصابة
الخلايا الجذعية الوسيطة لنقي العظم	سقالة Chitosan/poly(lactic-co-glycolic acid)	يظهر تعافي أكثر كفاءة للأعصاب في مراقبة الفعالية الحركية، تقييمات الفيزيولوجيا الكهربية واختبارات التتبع الرجعي FluoroGold
الخلايا الجذعية المتمايزة وغير المتمايزة المشتقة من النسيج الدهني	أنبوب سيليكون يحتوي على جيل كولاجين من النوع ١	يبدي تعافي وظيفي لتجديد العصب الوجهي قريبة من تلك الموجودة في الضوابط الإيجابية للتطعيم العصبي الذاتي
الخلايا الجذعية المتمايزة الشبيهة بـ Schwann المشتقة من النسيج الدهني	قناة فيبرين	تحسين قطر المحور العصبي والألياف، تقليل ضمور العضلات، وإثارة الإمكانات على مستوى عضلة الساق وتجديد الخلايا العصبية الحركية
الخلايا الجذعية المحرضة متعددة القدرات	أنبوب بلمري متفكك حيوياً ثنائي الطبقة مؤلف من poly ε-caprolactone و Poly l-lactide	تظهر تجديد عصبي أكثر قوة، واستعادة أسرع لوظيفة المحرك، مُقَيَّماً من خلال عامل طول الطباعة print length factor، واستعادة أسرع للوظيفة الحسية التي تم تقييمها حسب زمن منعكس سحب القدم

التحديات والاستنتاجات

تبرز قاعدة الأدبيات المتزايدة للتجارب ما قبل السريرية للتطعيمات العصبية المهندسة نسيجياً المعتمدة على الخلايا الجذعية المستقبل الواعد لتطبيق الخلايا الجذعية، كما أن فعالية الخلايا الجذعية في التجارب السريرية مرضية على الرغم من أن عدد الحالات السريرية المبلغ عنها ليس كثيراً.

على سبيل المثال تلقت مريضة تبلغ من العمر ٢٣ عام مصابة في العصب المتوسط والزندي عملية زرع NeuraGen مليئة بخلايا أرومية مشتقة من الجلد. تُظهر نتائج الفحص من اختبار مقياس الضغط، التمييز الثابت من نقطتين، واختبار اللمس مع الخيوط الأحادية، واختبار الفيزيولوجيا الكهربية والتصوير بالرنين المغناطيسي أن الوظائف البيولوجية للأعصاب المتوسطة والزندية المصابة قد تم استردادها خلال فترة متابعة مدتها ٣ سنوات.

في دراسة أخرى تلقى ما مجموعه ٢٢ مريض يعانون من إصابات العصب المتوسط أو الزندي تطبيق خلايا أحادية النواة لنخاع لنقي العظم ذاتياً في أنابيب سيليكون. مقارنةً بـ٢٢ مريض آخرين عولجوا بأنابيب سيليكون فارغة فإن للمرضى الذين عولجوا بأنابيب سيليكون مملوءة بخلايا أحادية النواة لنقي العظم وظيفة حركية أفضل وكذلك إحساس وتأثير الألم على الوظيفة بعد عام واحد من الجراحة.

على الرغم من الآفاق الممتازة لا تزال هناك بعض التفاصيل المثيرة للقلق التي تؤثر على سلامة وكفاءة العلاج بالخلايا الجذعية. بالنسبة للعلاجات القائمة على الخلايا يجب جمع الخلايا المطبقة واستزراعها مسبقاً، وزيادة عددها إلى مجموعة كبيرة وحفظها بالتبريد قبل الزرع.

يمكن استغلال العديد من المحاولات لتعزيز التطبيق السريري للخلايا الجذعية. على سبيل المثال يجب الانتباه للقدرة المولدة للأورام للخلايا الجذعية على الرغم من أن الورم الخبيث لا يحدث عادة بعد إعطاء الخلايا الجذعية. يمكن إنشاء بنوك الخلايا والحفاظ عليها لضمان كمية ونوعية الخلايا الجذعية. يجب تحسين تعبئة الخلايا الجذعية، توجيهها وهجرتها وكذلك طرائق الإيتاء لزيادة حيوية الخلايا الجذعية المطبقة.

للحفاظ على ثبات النمط الظاهري يجب أيضاً مراعاة عدم تجانس العديد من الخلايا الجذعية - على سبيل المثال الخلايا الجذعية الوسيطة - نظراً لأن الزرع في المختبر وزيادة عدد الخلايا قد يؤديان إلى تفاقم عدم تجانس مجموعات الخلايا الجذعية.

من ناحية أخرى تجدر الإشارة إلى أن الإصابة الشديدة والممتدة للأعصاب الطرفية تؤدي غالباً إلى ضمور عضلي. لذلك يمكن أن تتوسع الخلايا الجذعية من موضع حقنها إلى مواقع الأعصاب المصابة لاستهداف العضلات. على سبيل المثال تم إثبات أن تطبيق الخلايا العصبية الحركية المستمدة من الخلايا الجذعية الجنينية الفأرية على عضلات الساق بعد قطع العصب الظنبوبي للفئران تحفز استعادة الوظيفة الحركية وتخفف من إزالة التعصيب الضموري. بالمثل فإن حقن الخلايا الجذعية الدهنية في عضلة الساق يحسن ضمور العضلات ووظيفة الأعصاب.

على مدى السنوات القليلة الماضية شهدت التكنولوجيا المستخدمة في بناء طعوم الأعصاب المهندسة نسيجياً تقدماً كبيراً. إن دمج الخلايا الجذعية مثل الخلايا الجذعية الجنينية، الخلايا الجذعية العصبية، الخلايا الجذعية الوسيطة للنخاع العظمي، الخلايا الجذعية الدهنية، الخلايا الجذعية الطليعية المشتقة من الجلد، والخلايا الجذعية المحفزة متعددة القدرات عزز التأثيرات العلاجية للطعوم المهندسة نسيجياً. تنير الفعالية الواسعة للخلايا الجذعية المستقبل الواعد للاستخدام السريري واسع النطاق لها.

المراجع

Becker, Alexander, und and James E. Till Ernest A. McCulloch. „Cytological Demonstration of the Clonal Nature of Spleen Colonies Derived from Transplanted Mouse Marrow Cells." *Nature*, 1963: 197: 452–4.

Brushart TM, Aspalter M, Griffin JW, Redett R, Hameed H, Zhou C. „Schwann cell phenotype is regulated by axon modality and central-peripheral location, and persists in vitro." *Exp Neurol*, 2013: 247:272–81.

Gage FH, Temple S. „Neural stem cells: Generating and regenerating the brain." *Neuron*, 2013: 80:588–601.

GR, Evans. „ Peripheral nerve injury: A review and approach to tissue engineered constructs." *Anat Rec*, 2001: 263:396–404.

Gu X, Ding F, Yang Y, Liu J. „Construction of tissue engineered nerve grafts and their application in peripheral nerve regeneration." *Prog in Neurobiol*, 2011: 93:204–30.

Guo BF, Dong MM. „Guo BF, Dong MM. Application of neural stem cells in tissue-engineered artificial nerve." *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009: 140:159–64.

Liu Q, Spusta SC, Mi R, Lassiter RN, Stark MR, Hoke A. „Human neural crest stem cells derived from human ESCs and induced pluripotent stem cells: Induction, maintenance, and differentiation into functional schwann cells." *Stem Cells Transl Med*, 2012: 1:266–78.

LR, Robinson. „Traumatic injury to peripheral nerves." *Muscle Nerve*, 2000: 23:863–73.

Madduri S, Gander B. „Schwann cell delivery of neurotrophic factors for peripheral nerve regeneration." *J Peripher Nerv Syst*, 2010: 15:93–103.

McCulloch, Ernest A. and James E. Till. „Perspectives on the Properties of Stem Cells." *Nature Medicine*, 2005: 11: 1026–8.

Mosahebi A, Fuller P,WibergM,Terenghi G. „Effect of allogeneic Schwann cell transplantation on peripheral nerve regeneration." *Exp Neurol*, 2002: 173:213–23.

Rippon HJ, Bishop AE. „Embryonic stem cells." *Cell Prolif*, 2004: 37:23–34.

Sullivan R, Dailey T, Duncan K, Abel N, Borlongan CV. „Peripheral nerve injury: Stem cell therapy and peripheral nerve transfer." *Int J Mol Sci*, 2016: 17:2101.

Tian L, Prabhakaran MP, Ramakrishna S. „Strategies for regenration of components of nervous system: Scaffolds, cells and biomolecules." *Regen Biomater*, 2015: 2:31–45.

Wang C, Lu CF, Peng J, Hu CD, Wang Y. „ Roles of neural stem cells in the repair of peripheral nerve injury." *Neural Regen Res*, 2017: 12:2106–12.

Yi S, Xu L, Gu X. „Scaffolds for peripheral nerve repair and reconstruction." *Exp Neurol*, 2019: 319:112761.