



شماره دوم چاپ پاییز

# میناپس

■ کریسپر: معجزه ژنتیک

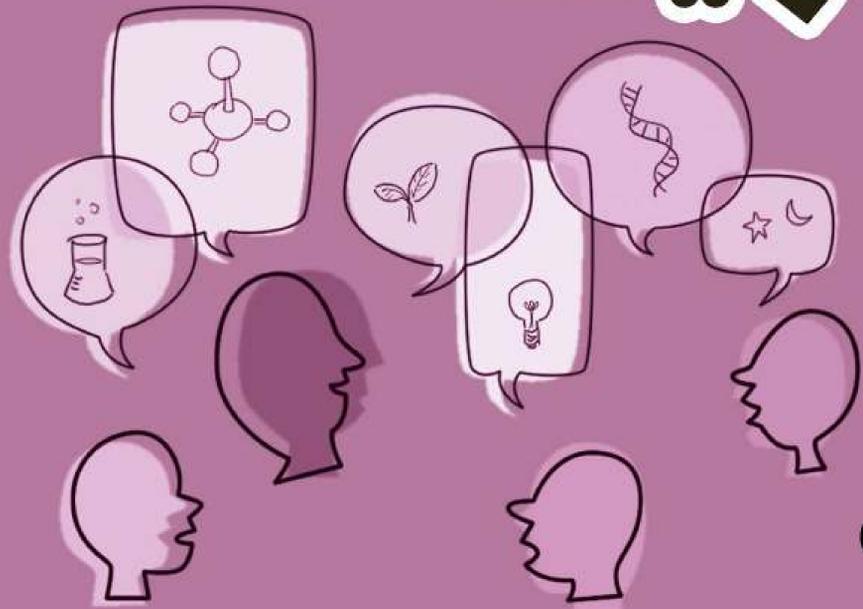
■ Type of Microscopes

■ یکبار برای همیشه

■ خزانه بذر جهانی سوالبارد



# شناسنامه نشریه



پوریا دررودی

محمدعلی کریمی

محمدعلی کریمی، صبا ایزدی، پوریا دررودی،  
امیر محمد ریاحی

پوریا دررودی، امیرمحمد ریاحی، محمدعلی  
کریمی، صبا ایزدی، سودا قریشی، زهرا  
محمدنیا، تارا شهراد، نیلوفر نیرومند، فراز  
خاکشور، ساناز اخلاقی، زهرا دولتشاهی،  
نازنین اکبری

محمدعلی کریمی، صبا ایزدی

فرزانه اکبری کامرانی

ریحانه حسین نیا

مدیر مسئول

سر دبیر

شورای سردبیری

هیئت تحریریه

ویراستار

گرافیکست و صفحه آرا

طراح لوگو

# فهرست

پریون: پروتیین های بیماری زا

۱

بیماری رودخانه ابولا

۵

ضددیابت، ضد سرطان

۹

انواع واکسن ها: مقدمه ای بر واکسن RNA

۱۳

یکبار برای همیشه

۱۷

کریسپر: معجزه ژنتیک

۲۱

آبله میمونی

۲۵

سندروم دوبین جانسون

۲۹

خزانه بذر جهانی سوالبارد

۳۳

Type of Microscopes

۳۵

انیمه «سگ های ولگرد بانگو»

۳۷



# سخن سردبیر

به نام خداوند شعر و سخن

"زندگی برای کسانی که فکر می‌کنند، یک کمدی است و برای کسانی که احساس می‌کنند، یک تراژدی است."

و این مرز باریک بین کمدی و تراژدی است هر دو یک چیز را بیان می‌کنند اما با دو دیدگاه متفاوت. زندگی پر است از این مرزهای باریک و این ما هستیم که انتخاب می‌کنیم آنها را چگونه بیان کنیم. مراقب انتخاب‌هایمان باشیم.

سرانجام پس از سه ماه تلاش تیم سیناپس، دومین شماره نشریه آماده ارائه به شما عزیزان و همراهان گرامی شده است. در طی این سه ماه دانشجویان زیادی از سرتاسر ایران به ما ملحق شدند و مارا در تهیه هر چه بهتر نشریه یاری کردند.

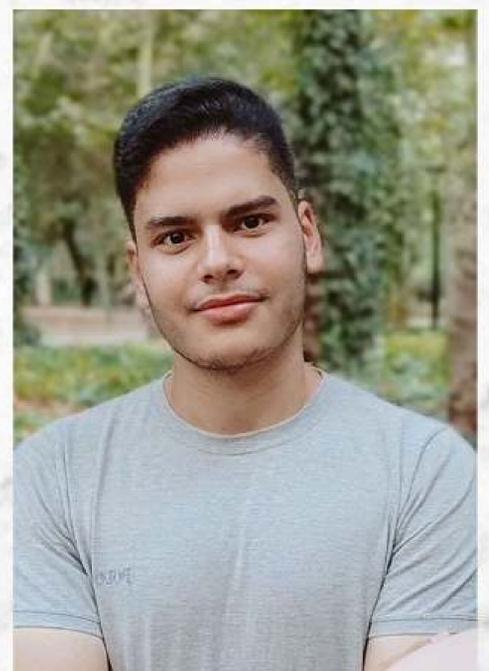
تیم سردبیری سیناپس از همه اساتید و دانشجویانی که در این راه به ما کمک کردند قدردانی به عمل می‌آورد.

پاییز ۱۴۰۱

هیئت سردبیری نشریه علمی-فرهنگی سیناپس

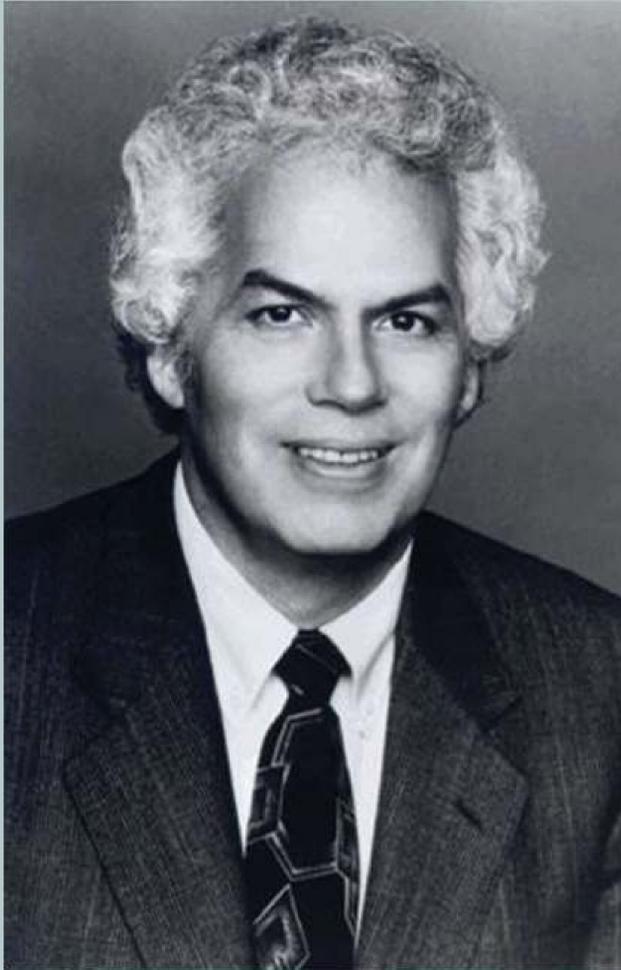


**پوریا دررودی**  
مدیر مسئول



**محمدعلی کریمی**  
سردبیر

# پریون: پروتئین‌های بیماری‌زا



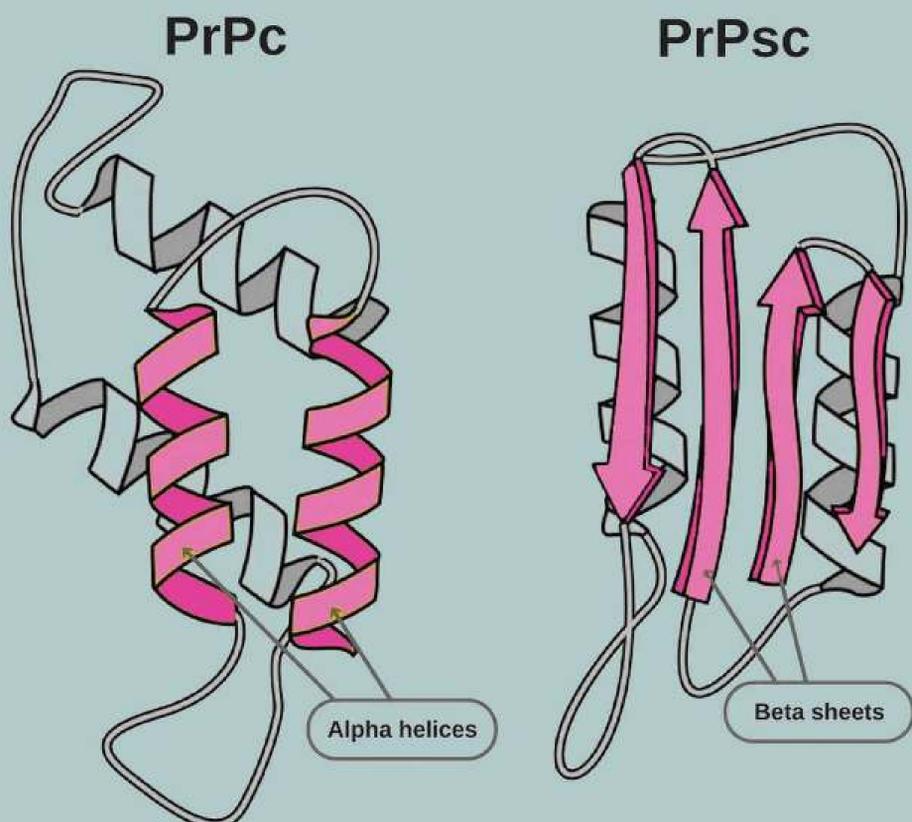
شاید بهترین تعریف فعلی برای پریون، یک ذره عفونی پروتئینی باشد که فاقد اسید نوکلئیک است. پریون‌ها در سال ۱۹۸۲ توسط استنلی پروسینر «Stanley Ben Prusiner» کشف شدند و در ادامه بررسی‌های بیشتر در سال ۱۹۹۰ نشان داد که پریون‌ها نسخه‌های تغییر یافته پروتئین‌های بی‌ضرری هستند که در سطح غشاء سلولی اکثر پستانداران وجود دارند. این ذرات به شدت نسبت به حرارت، فرمالدئید و پرتوی فرابنفش مقاوم می‌باشند. جهش‌های ژن PrP «پروتئین پریون» باعث ایجاد بیماری‌های ارثی در انسان می‌شود. اکنون بیش از ۲۰ جهش ژن PrP به عنوان عامل بیماری‌های ارثی پریون انسانی شناخته شده است و پیوند ژنتیکی قابل توجهی برای پنج مورد از این جهش‌ها ایجاد شده است. پریون‌ها دارای ویژگی‌های منحصربه‌فردی هستند که چندین صفت فنوتیپی مشترک با سایر موجودات عفونی مانند ویروس‌ها ایجاد می‌کنند. از آنجا که برخی از ویژگی‌های بیماری‌های ناشی از پریون‌ها و ویروس‌ها مشابه هستند، برخی از دانشمندان با وجود انبوهی از داده‌های علمی، در پذیرش وجود پریون‌ها مشکل دارند.

## ساختار پروتئینی

پریون‌ها به دلیل نداشتن اسید نوکلئیک در ساختارشان به نوکلئاز و UV مقاوم هستند. پریون‌ها می‌توانند مجتمع شده و پلاک‌های پروتئینی را در سلول‌های عصبی ایجاد کنند. این پلاک‌ها باعث انسفالوپاتی اسفنجی شکل در مغز می‌شوند.

پروتئینی که پریون‌ها از آن ساخته شده‌اند «PrP» در سراسر بدن حتی در افراد سالم و حیوانات نیز یافت می‌شود. با این حال، PrP موجود در مواد عفونی ساختار متفاوتی دارد و در برابر پروتئازها، آنزیم‌هایی در بدن که به طور معمول می‌توانند پروتئین‌ها را تجزیه کنند، مقاوم است. شکل طبیعی پروتئین PrP<sup>C</sup> نامیده می‌شود، در حالی که شکل عفونی آن PrP<sup>Sc</sup> نامیده می‌شود. PrP-C به "سلولی" اشاره دارد، در حالی که Sc به "اسکراپی"، بیماری اولیه پریون، که در گوسفند رخ می‌دهد، اشاره دارد.

طبق مطالعات انجام شده دو ایزوفرم PrP تفاوت‌های ساختاری زیادی باهم دارند، PrP<sup>C</sup> حاوی حدود ۴۰٪ مارپیچ  $\alpha$  و ورق  $\beta$  کمی است در حالی که PrP<sup>Sc</sup> از حدود ۳۰٪ مارپیچ  $\alpha$  و ۴۵٪ ورق  $\beta$  تشکیل شده است. این تفاوت ساختاری تغییرات گسترده بیوشیمیایی را در بر دارد و سبب مقاومت فرم بیماری‌زا می‌شود.



## بیماری‌ها

بیماری‌های ناشی از پریون‌ها را می‌توان به سه گروه تقسیم نمود: گروه مسری نظیر کورو و بیماری جنون گاوی، گروه بیماری‌های ژنتیکی مانند بی‌خوابی کشنده خانوادگی، گروه بیماری‌های تک‌گیر مانند سندرم کروتز فلد جاکوب.

### کورو «Kuru»<sup>۴</sup>

کورو یکی از انواع انسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل است که در اثر پریون‌ها ایجاد و مشخص شده است که قابل انتقال است. این بیماری دلیل اصلی مرگ در میان قبیله‌های محلی ساکن پاپوا گینه نو بود. علت بروز این بیماری در این قبیله این بود که افراد این قبیله در هنگام برگزاری مراسم مذهبی اجساد خویشاوندان خود را می‌خوردند. از آنجایی که زنان و کودکان در این مراسم مغز متوفی را می‌خوردند و عامل عفونی ناشناس در مغز قرار داشت، بیماری بیشتر آنها را مبتلا می‌کرد. اپیدمی کورو ۱ تا ۲ درصد از جمعیت را در اوج خود کشت، برخی از روستاها حتی از زنان بالغ خالی شدند. با ممنوعیت آدمخواری آیینی در اواسط دهه ۱۹۵۰ توسط مقامات استرالیایی، میزان بروز این بیماری به طور پیوسته کاهش یافت. اگرچه اولین مورد کورو در حدود سال ۱۹۲۰ مشاهده شد اما این بیماری در اواخر دهه ۱۹۵۰ به طب غربی معرفی شد. اولین علائم بیماری با درد مفاصل و سردرد شروع می‌شد و با از دست رفتن هماهنگی عضلات، لرزش و زوال عقل ادامه می‌یافت. بیماری پس از شروع علائم به‌طور مداوم پیشرفت می‌کرد و دو سال پس از شروع علائم باعث مرگ بیمار می‌شد. در ابتدا پژوهشگران معتقد بودند که این بیماری وراثتی است اما با بررسی‌های دقیق‌تر به این نتیجه رسیدند که آدم‌خواری آیینی باعث انتقال بیماری است.



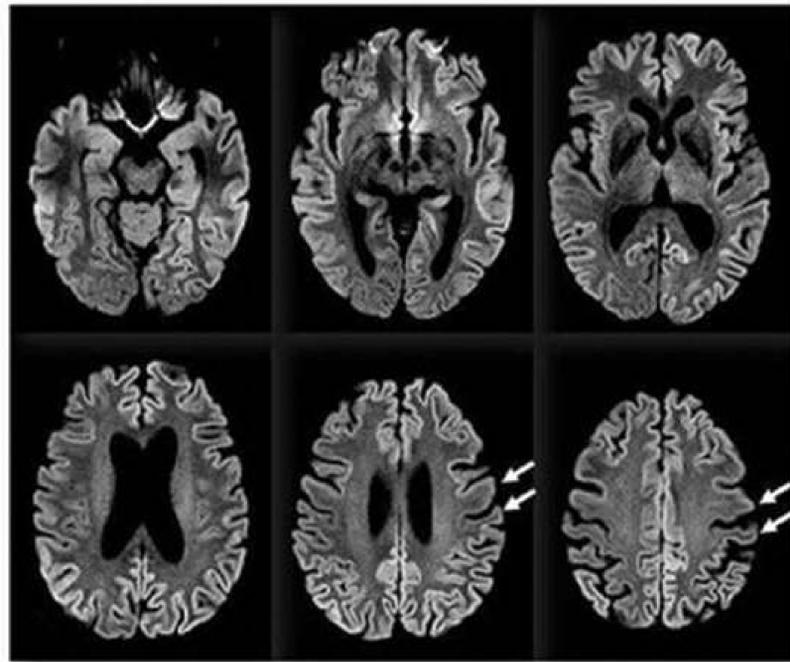
<sup>۴</sup> بیماری کورو یکی از انواع انسفالوپاتی‌های اسفنجی شکل است که در اثر پریون‌ها ایجاد می‌شود. این بیماری دلیل اصلی مرگ در میان قبیله‌های محلی ساکن پاپوا گینه نو بود.

## بیماری پورادیک کروتزفلد-ژاکوب «sCJD»

بیماری کروتزفلد جاکوب (CJD) یا جنون گاوی یک بیماری عصبی و کشنده تحلیل برنده مغز در انسان است که در اثر پریون‌ها ایجاد می‌شود. این بیماری در دهه ۱۹۲۰ توسط دو عصب‌شناس آلمانی به نام هانس گرهارد کروتزفلد و آلفونس ماریا جاکوب توصیف شد. این بیماری به طور مساوی در هر دو جنس عمدتاً بین ۵۵ تا ۷۵ سالگی رخ می‌دهد. برخی موارد جوانتر (زیر ۲۰ سال) و مسن‌تر (بالای ۹۰ سال) نیز گزارش شده است. علائم بالینی شامل زوال عقل به سرعت پیش‌رونده، اختلال عملکرد مخچه از جمله ناهماهنگی عضلات، اختلالات بینایی، گفتار و راه رفتن است. در طول دوره بیماری، علائم اختلال عملکرد هرمی و خارج هرمی همراه با رفلکس، لرزش و سفتی و تغییرات رفتاری همراه با بی‌قراری، گیجی و افسردگی نیز ممکن است مشاهده شود. در پایان دوره بیماری، اکثر بیماران به حالت لالی غیرفعال می‌روند «به محرک‌های بیرونی پاسخ نمی‌دهند».



وجود تغییرات اسفنجی شکل و توزیع پراکنده PrPSc در CNS بیماران sCJD مشخصه آسیب شناسی عصبی این بیماری است. رسوب پلاک‌های آمیلوئید نیز ممکن است در ۵ تا ۱۰ درصد موارد مشاهده شود. بر اساس یافته‌های بالینی آسیب‌شناسی، انواع مختلف sCJD توصیف شده است. نوع Amaurotic یا Heidenhain با زوال عقل به سرعت پیش‌رونده، میوکلونوس، اختلالات بینایی مانند توهم، آگنوزی بینایی<sup>۶</sup> و کوری قشر مغز و مدت کوتاه بیماری مشخص می‌شود. نوع براونل و اوپنهایمر با آتاکسی مخچه‌ای اولیه<sup>۷</sup> و غالب و زوال عقل نسبتاً دیر مشخص می‌شود، در حالی که نوع پانانسفالیک ژاپنی با مقدار زیاد سلول در CSF، آسیب عمیق ماده سفید و سیر بیماری بسیار کند مشخص می‌شود. بعضی علائم مثل لرزش را می‌توان کنترل کرد اما درمانی برای این بیماری یافت نشده است و بیشتر درمان به صورت تسکینی است.



امروزه عده‌ای از دانشمندان احتمال می‌دهند که عامل ایجاد بیماری آلزایمر و پارکینسون نیز پریون‌ها باشند. هنوز ابهامات بیشتری در مورد پریون‌ها، نحوه بیماری‌زایی و انتقال آنها وجود دارد. امید است در آینده با انجام تحقیقات بیشتر به سوالات بیشتری در مورد پریون‌ها پاسخ داده شود.

#### References:



نویسندگان: امیرمحمد ریاحی، پوریا درودی  
ورودی ۹۹ علوم آزمایشگاهی علوم پزشکی مشهد

<sup>۵</sup> حرکت سریع و غیرارادی عضله

<sup>۶</sup> اختلال عصبی که در نتیجه آسیب به مناطق خاصی در مغز باعث از دست دادن توانایی تشخیص اشیا، چهره‌ها می‌شود

<sup>۷</sup> آتاکسی: ناهماهنگی یا بی‌نظمی حرکات عضلات است. ظاهرات بالینی آتاکسی مخچه‌ای بی‌نظمی در سرعت، ریتم، دامنه و قدرت حرکات ارادی را شامل می‌شود.



# بیماری رودخانه ابولا

بیماری ابولا برای اولین بار در سال ۱۹۷۶ به صورت همزمان در سودان و جمهوری دموکراتیک کنگو شیوع یافت. نام بیماری از رودخانه ابولا در جمهوری دموکرات کنگو گرفته شده است. بنا بر گزارش‌های ثبت شده در سال ۲۰۱۳، یک پسر ۱۸ ماهه در ملیاندو گینه، به این بیماری کشنده مبتلا شد. در آن زمان جامعه جهانی از اهمیت این بیماری بی‌اطلاع بود. در همین سال، ۲۸۴ نفر به این بیماری مبتلا شدند که در نهایت، ۱۵۱ نفر جان خود را از دست دادند اگرچه ویروس ابولا نزدیک به ۴۰ سال است که شناسایی شده، اما شیوع اخیر آن در غرب آفریقا وضعیت بحرانی را در منطقه ایجاد کرده است، بطوری که در گزارشی، حدود ۲۸۶۱۰ مورد مبتلا و ۱۱۳۱۵ نفر جان خود را بر اثر این بیماری مهلک ازدست داده‌اند.

ویروس ابولا از طریق حیواناتی مانند شامپانزه، گوریل و خفاش به انسان منتقل می‌شود. علائم این بیماری تب، مدفوع سیاه و استفراغ می‌باشد. انتقال ویروس ابولا عمدتاً از طریق تماس‌های فیزیکی با مایعات بدن افراد آلوده است که منجر به تضعیف سیستم ایمنی، تب خونریزی دهنده حاد و در نهایت مرگ میزبان می‌شود.



## ابولا زیر ذره بین

GP روی سطح ویروس قرار گرفته و نقش ادغام ویروس با سلول میزبان را بازی می‌کند، بدین ترتیب ویروس به سلول میزبان متصل و به آن وارد می‌شود. به همین دلیل نقش بسیار مهمی در چرخه زندگی ابولا دارد. مطالعات اخیر، بیشتر بر روی مهار پروتئین GP متمرکز شده است؛ زیرا کشف و توسعه این مهارکننده‌ها می‌توانند به عنوان دارویی برای جلوگیری از ورود و اتصال ویروس ابولا به سلول موردتوجه باشد. پروتئین مهم دیگر ویروس که بسیار موردتوجه است، پروتئین ماتریکس اصلی «Viral Matrix Protein» می‌باشد که فراوان‌ترین پروتئینی ویروس به شمار می‌رود، در زیر پوشش ویروسی قرار گرفته و نقشی حیاتی در حفظ همبستگی ساختاری و بلوغ ویروس بازی می‌کند.

در چرخه زندگی ویروس ابولا، این پروتئین نقش‌های دیگری از جمله، تشکیل ویریون، تنظیم رونویسی ویروسی و همچنین مونتاژ و جوانه‌زنی ویریون‌های بالغ را ایفا می‌کند. VP40 نیز همچون GP به عنوان یک هدف خوب برای داروهای ضد ابولا مورد توجه است که مهارکننده‌های آن از تکثیر، مونتاژ و جوانه‌زنی ویروس جلوگیری می‌کنند.

ویروس ابولا یک ویروس کرمی شکل از خانواده *Floviridae* است. این ویروس یک RNA تک‌رشته‌ای بزرگ با پلاریته<sup>۱</sup> منفی است که دارای ۷ ژن غیرقطعه‌بندی شده که پروتئین‌های ویروسی را کدگذاری می‌کنند. یکی از این پروتئین‌های کد شده، گلیکوپروتئین منفرد است. این گلیکوپروتئین منفرد شامل دو زیرواحد، که روی سطح ویروس ظاهر قرار دارد است. این دو زیر واحد نقش اساسی در اتصال سلولی و ورود ویروس به سلول ایفا می‌کنند. به علت اهمیت بالای این گلیکوپروتئین از آن به عنوان یک آنتی ژن کلیدی برای توسعه واکسن‌ها علیه ابولا استفاده می‌شود.

بلافاصله پس از شناسایی اولیه ویروس، در اولین تلاش‌ها برای ساخت واکسن، از یک ویروس کامل غیرفعال استفاده شد. این رویکرد به دلیل نگرانی‌های بالقوه ایمنی، و عدم نشان دادن کارایی در پستانداران، هرگز به مرحله‌ی آزمایش‌های بالینی نرسید. شناخت پتانسیل‌های DNA در عرصه‌ی واکسن‌سازی و واکسن‌های ناقل ویروسی «در طول دهه ۱۹۹۰» منجر به اولین مطالعات پیش‌بالینی شد. از بین پروتئین‌ها ویروس، گلیکوپروتئین «GP» یکی از پروتئین‌های مهم ابولا است، این پروتئین غشایی است و تنها گلیکوپروتئین ساختاری ابولا به شمار می‌رود. که توسط آنزیم فورین سلول میزبان به دو هترودایمر<sup>۲</sup> «Heterodimer» تبدیل می‌گردد.

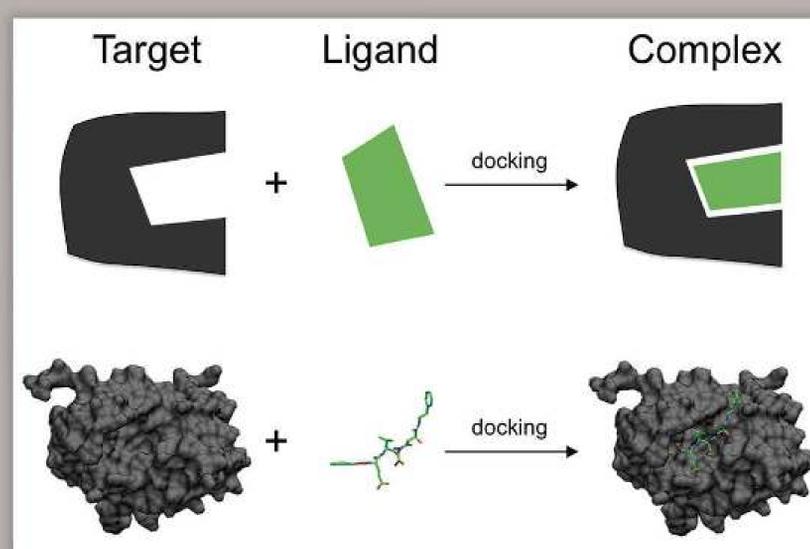
<sup>۱</sup>ssRNA: ویروس با ژنوم تک رشته ای با سوی منفی  
<sup>۲</sup>دایمری با دو منومر متفاوت

## امید به درمان ابولا

متأسفانه در حال حاضر، درمان مؤثر برای عفونت ویروس ابولا وجود ندارد و یک تهدید بزرگ برای بهداشت جهانی به شمار می‌آید. درمان با آنتی‌بادی در مدل‌های حیوانی آزمایش شد و برای تعداد معدودی بیمار مورد استفاده قرار گرفته است اما عرضه چنین داروهایی بسیار محدود و هزینه‌بر است.

بررسی مهارکننده‌های ویروس ابولا به منظور تولید دارو که در سال‌های اخیر مورد بررسی و تحقیق قرار گرفته است. تاکنون بر روی داروهای مجوزدار که باعث بهبود علائم شده است مطالعه شبیه‌سازی داکینگ مولکولی (Molecular docking) انجام نگرفته است.

لازم به ذکر است که روش داکینگ در دانشکده داروسازی اردبیل نصب شد و برای انجام این پژوهش در دی ماه سال ۱۳۹۶ مورد استفاده قرار گرفت و قابلیت مهار ویروس ابولا از طریق آن‌ها به اثبات رسیده است. با استفاده از روش شبیه‌سازی داکینگ مولکولی انجام و مورد آنالیز قرار گرفت. پس از تهیه فایل‌های ورودی مورد نیاز در روش مدل‌سازی شده که با استفاده از الگوریتمی تحت عنوان ژنتیک لامارکین انجام شد، تزریق قوی‌ترین دارو (آمودیاکین<sup>۴</sup>) به داخل پروتئین‌ها انجام شد و در جایگاه فعال قرار گرفت. بررسی نتایج «روش داکینگ» بر روی این ترکیبات نشان داد که تمام داروها، با توجه به نتایج بیولوژیک، فضای مشابه را درون جایگاه اتصال گیرنده اشغال می‌کنند.



## آیا واکسن موثری برای (ابولا) کشف شده؟

با کشف ویروس ابولا، به دلیل ماهیت عجیب و کشنده آن تلاش‌های بسیاری برای ساخت واکسن صورت گرفت اما این تلاش‌ها به دلیل کمبود بودجه به نتیجه نرسید. در نهایت شیوع انفجاری این بیماری در سال ۲۰۱۴ با مرگ ۱۱۰۰۰ بیمار در افریقا و گسترش بیماری به خارج از افریقا موجب ایجاد حرکت سیاسی و اقتصادی برای ساخت واکسن گردید.

با همکاری وزارت بهداشت گینه، پزشکان بدون مرز و همکاری با دیگر شرکای بین‌المللی کارآزمایی از یک طراحی خلاقانه که "واکسیناسیون حلقه‌ای" نامیده می‌شد انجام گرفت که مشابه روشی است که برای ریشه‌کنی آبله<sup>۵</sup> استفاده شد. به این ترتیب زمانی که مورد جدیدی از ابولا تشخیص داده می‌شد، تیم تحقیقاتی تمام افرادی را که در طی سه هفته گذشته با بیمار ارتباط داشتند را شناسایی می‌کردند و افراد بالای ۱۸ سال واکسن را بلافاصله یا با ۳ هفته تأخیر دریافت کردند.

<sup>۳</sup> یک روش محاسباتی برای پیش‌بینی برهمکنش دو موکول منصل شونده.

Amodiaquine<sup>۴</sup>

Small pox<sup>۵</sup>

<sup>۶</sup> نوعی محافظت غیرمستقیم از بیماری‌های عفونی است که زمانی اتفاق می‌افتد که درصد زیادی از جمعیت در اثر عفونت از طریق عفونت‌های قبلی یا واکسیناسیون مصون شوند.



در میان ۵۸۳۷ فردی که واکسن را دریافت کرده بودند پس از گذشت ۱۰ روز هیچ موردی از ابولا یافت نشد. اما در میان افراد واکسینه نشده بعد از گذشت همان مدت، ۲۳ مورد ابتلا به ابولا مشاهده شد.

نتایج این کارآزمایی بیانگر اثربخشی واکسن ابولا در افراد واکسینه شده می‌باشد. علاوه بر این واکسن از طریق "ایمنی جمعی" موجب مصونیت افراد غیرواکسینه به صورت غیرمستقیم می‌شود، اما محققان متذکر شدند که چون این کارآزمایی به منظور بررسی اثر "ایمنی جمعی" واکسن انجام نشده به تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز است. به نظر می‌رسد این واکسن فقط در برابر دو نوع ویروس شایع ابولا مصونیت ایجاد می‌کند و همچنین مصونیت ایجاد شده از نظر زمانی طولانی نیست. اما محققان امیدوارند با گذشت زمان و به دست آوردن نتایج جدید از ماهیت این بیماری در آینده نزدیک موفق به کشف واکسن موثر و قطعی این ویروس گشوده شوند.

#### References:



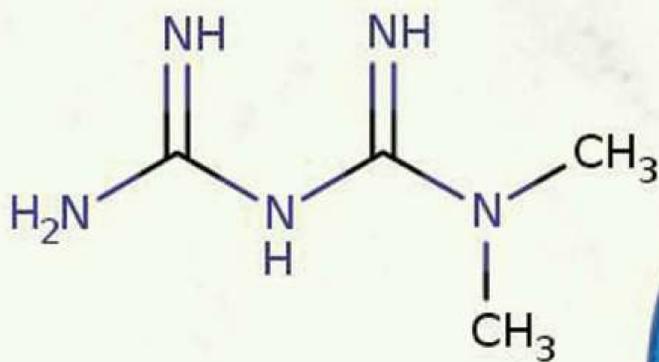
نویسندگان: مهدیه سادات پریان، سید سامان کمال علوی  
علوم آزمایشگاهی ورودی ۹۹ علوم پزشکی مشهد

# فرد دیابت، فرد سرطان



داروی متفورمین «C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>»، را می‌توان از یاس بنفش فرانسوی<sup>۱</sup> استخراج کرد. این گیاه به صورت طبیعی خاصیت ضددیابتی دارد. این دارو در خط اول درمان دیابت نوع دو «T<sub>2</sub>D»<sup>۲</sup> قرار دارد. متفورمین که از مشتقات خانواده گوانیدین می‌باشد، در دهه‌ی چهل میلادی، به عنوان داروی ضد مالاریا و ضد آنفلوانزا کاربرد داشته و در طی مطالعاتی که در سال ۱۹۵۷ میلادی توسط Stern و همکاران صورت گرفت، به خواص درمانی این دارو در دیابت اشاره شد. امروزه از متفورمین به طور گسترده و به تنهایی یا همراه با دیگر داروهایی چون گلیپراید<sup>۳</sup>، تروگلیتازون<sup>۴</sup> و انسولین برای کنترل قندخون افراد مبتلا به T<sub>2</sub>D استفاده می‌شود. علاوه بر این، شواهدی بر تاثیر این دارو در درمان بیماری‌های قلبی، عروقی، کبدی، عصبی، کلیوی و چاقی وجود دارد و همچنین مطالعات اخیر بر کاربرد این دارو در پیشگیری و درمان بدخیمی‌هایی چون سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، سرطان سینه، ریه و ناهنجاری‌های خونی تاکید می‌کنند.

مطالعات زیادی تایید کرده‌اند که متفورمین می‌تواند با ایجاد اختلالاتی در سلول‌های سرطانی باعث کاهش فعالیت و غیرفعال شدن این سلول‌ها و در نتیجه نابودی سلول‌های سرطانی شود. در مواردی هم گزارش شده است که این مکانیسم‌ها می‌توانند از بروز سرطان در افرادی که مصرف متفورمین دارند پیشگیری کند خواص ضد سرطانی متفورمین به تنظیم مستقیم و غیرمستقیم متابولیسم سلول‌ها بستگی دارد.



<sup>1</sup>Galega officinalis

<sup>2</sup>Type2 diabetes

<sup>3</sup>Glimepride

<sup>4</sup>Ttoglitzone

## مکانیسم های اثر متفورمین بر سلول های سرطانی

یافته های اخیر نشان می دهد که متفورمین از مسیرهای مختلفی می تواند بر سلول های سرطانی تاثیر بگذارد و باعث سرکوب یا نابودی سلول های دارای ناهنجاری شود.

**۱- اثر بر مکانیسم تنفس میتوکندریایی در سلول های سرطانی:** متفورمین می تواند با فعال کردن پروتئین کیناز فعال شده با آدنوزین منوفسفات «AMPK» و متعاقباً مهار فعالیت فاکتور mTOR، سنتز پروتئین را مهار کند و روی تنفس میتوکندریایی سلول های سرطانی اثر گذاشته و باعث ممانعت از رشد و تکثیر سلول های سرطانی شود.

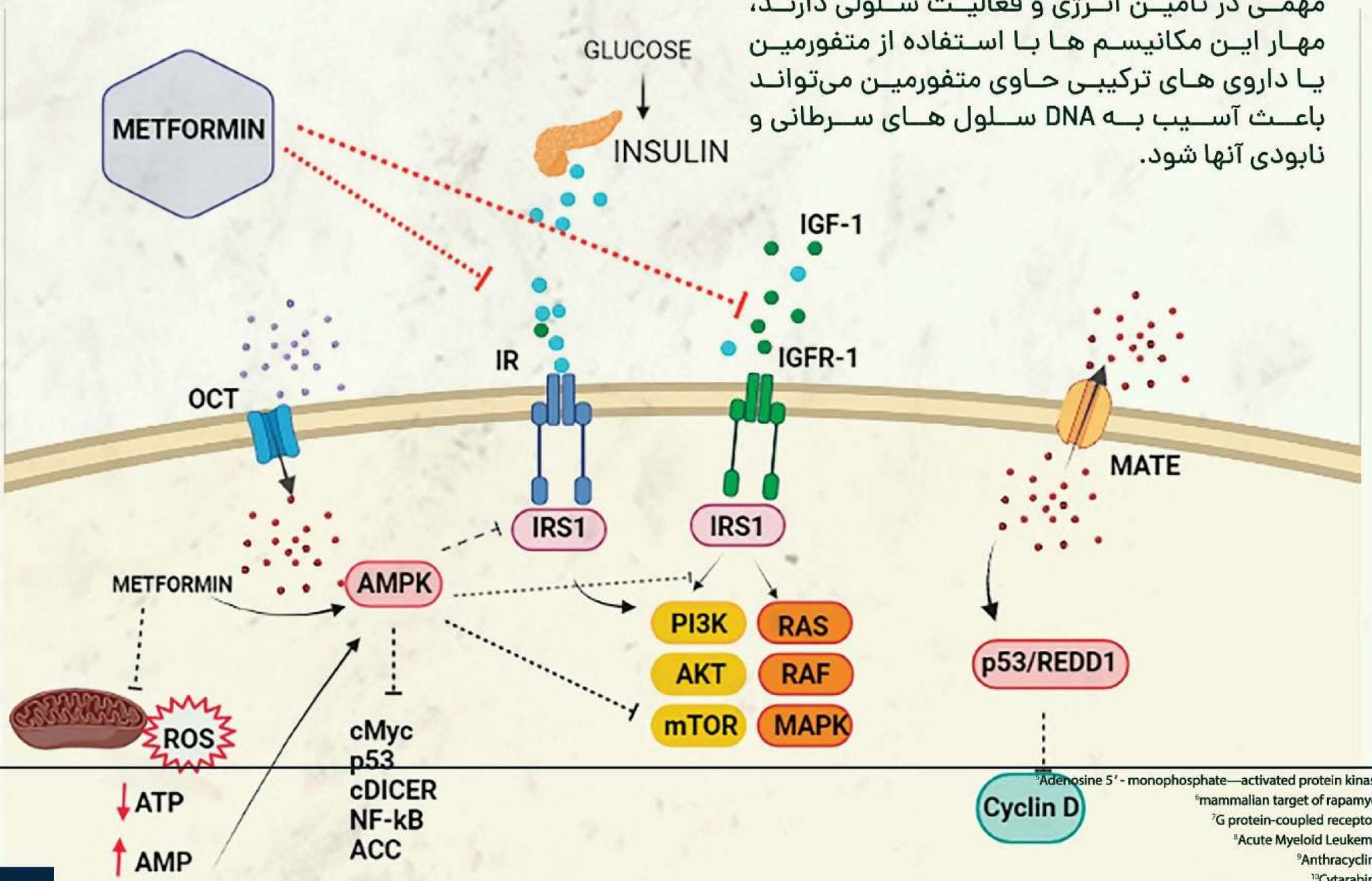
**۲- افزایش حساسیت سلول های سرطانی به شیمی درمانی:** متفورمین پس از کشت همزمان با سلول های درگیر به سرطان «از جمله سلول های AML»، آنها را به شیمی درمانی حساس می کند.

**۳- مهار تقاطع بین گیرنده های جفت شده با پروتئین «GPCRs»<sup>۷</sup> و سیستم های سیگنال دهی گیرنده انسولین توسط متفورمین باعث مهار تکثیر سرطان پانکراس می شود.**

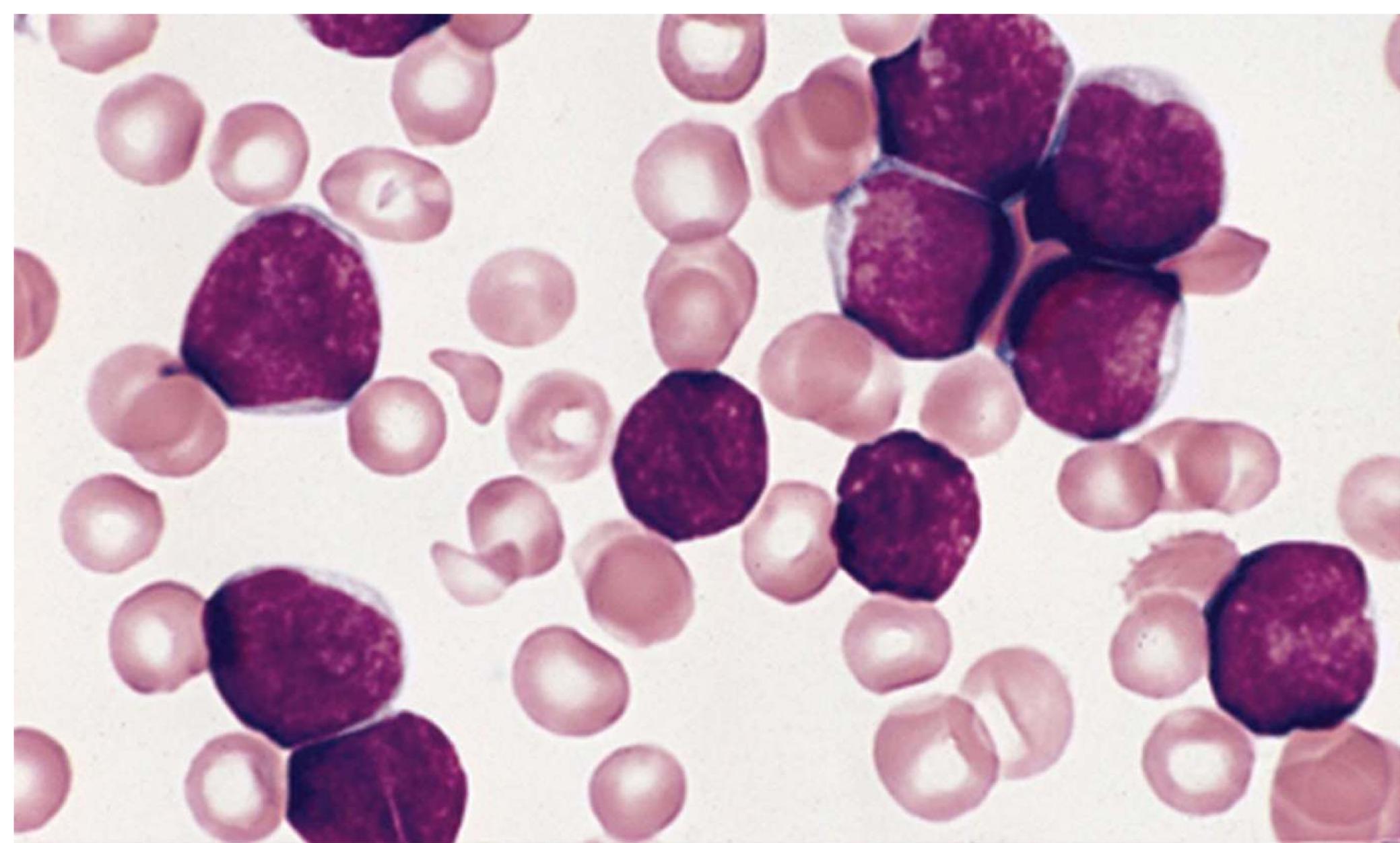
از آنجایی که فعل و انفعالات میتوکندریایی نقش مهمی در تامین انرژی و فعالیت سلولی دارند، مهار این مکانیسم ها با استفاده از متفورمین یا داروی های ترکیبی حاوی متفورمین می تواند باعث آسیب به DNA سلول های سرطانی و نابودی آنها شود.

## لوسمی میلوئیدی

لوسمی میلوئیدی حاد «AML» یک ناهنجاری خونی شایع است که سالانه چندین هزار نفر را به خود مبتلا می کند و اگرچه بهبودی کامل را می توان با استفاده از درمان ترکیبی آنتراسایکلین و سیتارابین به دست آورد، نتایج کلی برای بیماران AML ناگوار باقی می ماند و بیشتر بیماران در اثر عود بیماری، می میرند. این بدخیمی سلول های رده میلوئیدی خون ساز مغز استخوان را درگیر می کند و به دلیل وجود مقاومت دارویی، شناسایی و هدف گذاری مکانیسم های مولکولی کلیدی که پاتوژنز این بیماری را کنترل کنند، بسیار مهم است. در AML، جابه جایی های کروموزومی که باعث ایجاد پروتئین های غیرطبیعی می گردد به وفور دیده می شود. چنین جهش ها، حذف قسمت هایی از کروموزوم و کاریوتایپ غیرطبیعی ای هم دیده شده که همه این ها باعث شده اند این بیماری دلایل مولکولی متفاوتی داشته باشد.



<sup>6</sup>mammalian target of rapamycin  
<sup>7</sup>G protein-coupled receptors  
<sup>8</sup>Acute Myeloid Leukemia  
<sup>9</sup>Anthracycline  
<sup>10</sup>Cytarabine



## درمان لوسمی و متفورمین

از این رو متفورمین با ایجاد تداخل در انتقال میتوکندری در بین ریزمحیط‌های مغز استخوان و سلول‌های لوسمیک، باعث افزایش حساسیت آن‌ها به درمان می‌شود، همچنین متفورمین بر فعالیت میتوکندریایی سلول‌ها تاثیر گذاشته و باعث نابودی این سلول‌ها می‌شود.

همچنین مشخص شده است در افرادی که متفورمین مصرف می‌کنند «بیماران دیابتی نوع ۲»، میزان بروز سرطان از جمله سرطان‌های خونی به طور معناداری کمتر از افرادی است که مصرف متفورمین ندارند. از این رو گفته می‌شود که "شاید متفورمین بتواند بیشتر از هر داروی دیگری از مرگ انسان‌ها به دلیل سرطان جلوگیری کند". استفاده از متفورمین به عنوان یک مکمل جهانی برای داروهای کلاسیک ضد سرطان خون و افزایش تعداد شواهد نشان می‌دهد که ترکیب متفورمین با داروهای ضد لوسمی ممکن است اثربخشی را افزایش دهد یا بر مقاومت دارویی غلبه کند.

راهکارهای درمانی زیادی برای معالجه لوسمی میلوئیدی وجود دارد از جمله شیمی‌درمانی و دارودرمانی با این حال به دلیل بروز عوارض جانبی ناگوار در اثر این درمان‌ها نیازمند راهکاری جدید برای درمان این ناهنجاری هستیم. بعد از این که کاربرد درمانی متفورمین در درمان سرطان مورد توجه قرار گرفت، پژوهشگرانی که در پی یافتن راهی نوین برای درمان لوسمی میلوئیدی بودند مطالعات را بر روی این دارو آغاز کردند که از این دارو در درمان لوسمی استفاده شود. در نهایت در سال ۲۰۱۰ مشخص شد که متفورمین با تکثیر AML و فعالیت کلونوژنیک<sup>۱۱</sup> تداخل دارد و باعث القای آپوپتوز در رده‌های سلولی سرطانی و نمونه‌های اولیه می‌شود، در حالی که بر سلول‌های طبیعی تأثیر نمی‌گذارد. سلول‌های مبتلا به AML به طور کلی به شیمی‌درمانی مقاوم‌تر از باقی سلول‌های سرطانی هستند که این نکته می‌تواند ناشی از انتقال میتوکندری از ریزمحیط مغز استخوان به سلول‌های لوسمیک باشد.

امروزه به دلیل رشد تکنولوژی درمان سرطان دور از انتظار نیست هر ساله راهکارهای نوینی برای درمان این ناهنجاری‌ها یافت می‌شود که امید به زندگی را برای مبتلایان بیشتر می‌کند اما این امید به درمان به شرطی وجود دارد که سرطان متاستاز<sup>۱۲</sup> نداده باشد و همه بدن درگیر نشده باشد یکی از سرطان‌هایی که قابلیت متاستاز بالایی دارد سرطان خون است به همین دلیل است که پیشگیری برای این بیماری از اهمیت بیشتری برخوردار است، متفورمین نیز دارای خواص بازدارنده‌ای در مقابل بروز سرطان خون است.



#### References:



نویسندگان: صبا ایزدی، محمدعلی کریمی  
علوم آزمایشگاهی ورودی ۹۹ علوم پزشکی مشهد

# انواع واکسن‌ها: مقدمه‌ای بر واکسن «mRNA» RNA

واکسن‌ها حاوی بخش‌های ضعیف یا غیرفعال یک ارگانیسم خاص «آنتی‌ژن» هستند که باعث ایجاد پاسخ ایمنی در بدن می‌شوند. نسخه ضعیف‌شده آن باعث ایجاد بیماری در فرد دریافت‌کننده نمی‌شود، اما سیستم ایمنی بدن وادار می‌شود تا به همان اندازه که در اولین ورود به پاتوژن واقعی واکنش نشان می‌دهد، در مقابل واکسن نیز پاسخ ایمنی ایجاد کند.

اگرچه روش‌های سنتی منجر به تجاری‌سازی انواع واکسن شدند، اما قادر به ایجاد واکسن‌های کارآمد برای مبارزه با پاتوژن‌هایی که از سیستم ایمنی فرار کرده و مسئول ایجاد عفونت‌های عودکننده/مزمین هستند، نبودند. بنابراین دانشمندان راه‌های جدیدی برای توسعه پلتفرم‌های واکسن‌هایی کارآمدتر و همه‌کاره‌تر کشف کردند. مشخص شد که استفاده از یک ماده شیمیایی طبیعی به نام RNA پیام‌رسان «mRNA»، می‌تواند پاسخ ایمنی قوی‌ای در بدن ایجاد کند.

## واکسن RNA پیام‌رسان<sup>۱</sup> چگونه عمل می‌کند؟

همه‌گیری COVID-19 زمینه ساخت واکسن RNA پیام‌رسان را به شدت تسریع کرده است. اگرچه اولین مقاله‌ای که نشان می‌داد mRNA می‌تواند به‌عنوان واکسن استفاده شود در سال ۱۹۹۰ منتشر شد، اما کارایی واکسن mRNA تا سال ۲۰۲۰ مشخص نشده بود.

mRNA برای تولید پروتئین ضروری است و در سلول‌ها، از اطلاعات موجود در ژن‌ها برای ایجاد طرحی برای ساخت پروتئین استفاده کرده و هنگامی که سلول‌ها ساخت پروتئین را به پایان می‌رسانند، mRNA را به سرعت تجزیه می‌کنند. این mRNA وارد هسته نمی‌شود و نمی‌تواند DNA را تغییر دهد. واکسن‌های mRNA، قطعه‌ای از mRNA متناظر با پروتئین ویروسی را به سلول مورد تزریق معرفی می‌کند که این پروتئین، معمولاً قطعه کوچکی از پروتئین‌های موجود در غشای خارجی ویروس است. افرادی که واکسن mRNA را دریافت می‌کنند، در معرض ویروس قرار نمی‌گیرند و نمی‌توانند توسط واکسن آلوده شوند. بنابراین وقتی سلول‌ها پروتئین ویروسی را تولید می‌کنند؛ به‌عنوان بخشی از یک پاسخ ایمنی طبیعی، سیستم ایمنی تشخیص می‌دهد که این پروتئین خارجی است و آنتی‌بادی ترشح می‌کند.

آنتی‌بادی‌ها با شناسایی ویروس‌ها یا سایر عوامل بیماری‌زا، اتصال به آنها و علامت گذاری پاتوژن‌ها برای تخریب، از بدن در برابر عفونت محافظت می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها پس از تولید شدن در بدن باقی می‌مانند، به طوری که سیستم ایمنی می‌تواند در صورت مواجهه مجدد، به سرعت پاسخ دهد. در نتیجه اگر فردی پس از دریافت واکسن mRNA در معرض ویروس قرار گیرد، آنتی‌بادی‌ها به سرعت ویروس را تشخیص می‌دهند، به آن می‌چسبند و قبل از اینکه به طور جدی باعث بیماری شود، آن را برای تخریب علامت‌گذاری می‌کنند.

یک تفاوت عمده بین واکسن‌های mRNA و واکسن‌های ناقل ویروسی یا پروتئینی، فرآیند ساخت آن است. برای واکسن‌های ناقل ویروسی یا پروتئینی، بیوراکتور<sup>۲</sup> هایی با مقیاس بزرگ لازم است که این فرآیند پرهزینه و زمان‌بر است. در واکسن‌های mRNA، به صورت مصنوعی تولید شده و در نانوذرات لیپیدی «LNP»<sup>۳</sup> محصور می‌شود؛ بنابراین سلول خود بیمار به‌عنوان بیوراکتور استفاده می‌شود. از آنجایی که mRNA را می‌توان به سرعت و به صورت مصنوعی تولید کرد، زمان ساخت این واکسن‌ها به حداقل می‌رسد.



<sup>1</sup> Messenger RNA (mRNA) vaccine

<sup>2</sup> Bioreactor

<sup>3</sup> Lipid nanoparticles

## RNA خود تکثیرشونده «self-amplifying RNA»: مهار تکامل ویروسی برای مبارزه با پاتوژن‌ها

در حال حاضر، دو شکل از واکسن‌های mRNA به طور گسترده وجود دارد: mRNA غیر تکثیرشونده<sup>۴</sup> و mRNA خود تکثیرشونده<sup>۵</sup>.

saRNA یک مولکول خطی و تکرشته‌ای RNA است که شباهت‌های ساختاری زیادی با mRNA دارد و با کلاهک ۵'، دم polyA ۳' و UTR های ۵' و ۳' سنتز می‌شود. تفاوت اصلی mRNA و saRNA در بزرگتر بودن مولکول saRNA می‌باشد، زیرا این مولکول علاوه بر آنتی‌ژن یا ژن موردنظر واکسن، چهار پروتئین اضافی را نیز رمزگذاری می‌کند. این چهار پروتئین، اجزای غیرساختاری هستند که معمولاً از یک آلفا ویروس مشتق شده و یک آنزیم Replicase را رمزگذاری می‌کنند.

Replicase رشته اصلی RNA را پس از تحویل به سلول تکثیر می‌کند که باعث بیان مقدار بسیار بالاتری از پروتئین می‌شود، در نتیجه نیاز به دوز RNA تزریقی را به حداقل می‌رساند. با این حال، saRNA معمولاً بسیار بزرگتر از mRNA است و بنابراین تحویل آن به سلول دشوارتر است.



<sup>۴</sup>non-amplifying mRNA  
<sup>۵</sup>self-amplifying mRNA (saRNA)  
<sup>۶</sup>Untranslated region

## چگونه می‌توانیم واکسن‌های RNA را بهبود ببخشیم؟

این به دلیل تشخیص ذاتی RNA خارجی توسط بدن است که در انسان و در طول زمان برای مبارزه با عفونت‌های ویروس‌های RNA، تکامل یافته است. عوارض جانبی گفته شده با مقدار دوز تجویز شده RNA ارتباط مستقیم دارند؛ بنابراین به حداقل رساندن دوز RNA مورد نیاز برای واکسن‌ها، نه تنها این عوارض را بهبود بخشیده، بلکه هزینه و زمان تولید دوز را نیز کاهش می‌دهد.

پتانسیل زیادی برای پیشرفت فناوری تولید این نوع واکسن وجود دارد، از جمله بهبود پایداری فرمول‌ها، به حداقل رساندن دوز RNA و کاهش هزینه واکسن‌ها. یکی از مشکلات اصلی واکسن‌های mRNA نسل اول این است که به ذخیره سازی با زنجیره سرد در دمای ۸۰- یا ۲۰- درجه سانتی‌گراد نیاز دارند، که توزیع گسترده در آب‌وهوای گرم‌تر یا مقاصد روستایی را چالش برانگیز می‌کند. تحقیقات موثری برای تثبیت فرمولاسیون mRNA در حالت مایع و یا لیوفیلیزه<sup>۷</sup> در حال انجام است. سرمایه‌گذاری در زیرساخت‌های تولید و مواد خام مورد نیاز برای واکسن‌های mRNA نیز هزینه این واکسن‌ها را در زمان مناسب کاهش می‌دهد. بنابراین، هدف پیش رو برای واکسن‌های RNA، به حداقل رساندن دوز RNA مورد نیاز است؛ داده‌های حاصل از کارآزمایی بالینی نشان می‌دهد که ۵٪ از شرکت کنندگان، واکسن RNA با نوکلئوتیدهای اصلاح شده دریافت کرده بودند، اما با این حال عوارض جانبی داشتند.



<sup>7</sup> Lyophilization

## «بیشتر بدانیم»

### Lyophilization «خشک کردن انجمادی»

فرآیندی است که در طی آن ماده ای را منجمد می‌کنند و سپس با کاهش فشار سامانه (شرایط خلاء)، آب منجمد درون ماده مورد نظر را به‌طور مستقیم به بخار تبدیل می‌کنند. لیوفیلیزاسیون با حذف آب یا سایر حلال‌ها، یک محصول دارویی را از مایع به جامد پایدار تبدیل می‌کند.

### UTR

یکی از قسمت‌های مولکول mRNA، مناطق غیرقابل ترجمه «untranslated region» می‌باشند که در دو طرف قسمت قابل ترجمه در سمت ۵' و ۳' وجود دارند و نقش مهمی در پایداری mRNA و میزان ترجمه پروتئین در سلول بر عهده دارد.

#### References:



نویسندگان: زهرا محمدنیا، سودا قریشی  
ورودی ۹۹ علوم آزمایشگاهی علوم پزشکی مشهد

### LNP

نانوذرات لیپیدی جامد و حامل‌های لیپیدی نانو ساختاری هستند که به‌عنوان سیستم‌های حامل دارو مورد استفاده قرار می‌گیرند.

### Bioreactor

#### «واکنشگاه زیستی»

وسیله‌ای است که در آن یک فرآیند زیستی یا بیوشیمیایی در شرایط کاملاً کنترل شده «از نظر pH، دما، فشار، تامین مواد غذایی و حذف مواد زائد» توسعه می‌یابد و به دقت پایش می‌شود. بیوراکتورها در فرآیندهای تخمیر صنعتی، تصفیه پساب، فرآوری مواد غذایی و تولید ترکیبات دارویی و پروتئین‌های نو ترکیب «مثل آنتی‌بادی، فاکتور رشد، واکسن‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها» استفاده می‌شوند.

# یکبار برای همیشه

اخیراً سلول درمانی و پیوند قرنیه به عنوان درمان‌های جایگزین معرفی شده‌اند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به عنوان ابزارهای درمانی مفید برای تولید CEC در شرایط آزمایشگاهی و درمان بیماری‌های CEC مانند دیستروفی اندوتلیال فوکس استفاده شوند. CEC داخلی‌ترین لایه قرنیه است که از یک تک لایه سلول‌های شش ضلعی تشکیل شده. CEC های بالغ دارای یک پمپ ATPase فعال هستند که یون‌ها را از CSL به زلالیه منتقل می‌کند و سطح هیدراتاسیون و ادم را در CSL تنظیم می‌کند و در نتیجه بینایی طبیعی دارد. به دلیل ابراز بیش از حد تنظیم‌کننده‌های چرخه سلولی منفی و مهارکننده‌های میتوزنیک<sup>۱</sup>، CEC ها به عنوان سلول‌های غیرمیتوتیک معرفی شده‌اند. بنابراین، آسیب مکانیکی، پیری و بیماری می‌تواند منجر به زخم استرومایی، اختلال عملکرد CEC و اختلال در بینایی طبیعی شود.

با این وجود، پیوند BM-MSCs روی قرنیه آسیب دیده بر بیان سیتوکراتین اختصاصی اپیتلیوم قرنیه تأثیری نداشت. برعکس، ترکیب BM-MSCs با ژل فیبرین به قرنیه آسیب دیده یک اثر درمانی عالی و افزایش آشکار CK<sup>۳</sup> را نشان می‌دهد. اخیراً، استفاده از مولکول‌های کوچک غلظت زیادی را برای دستکاری برنامه‌ریزی مجدد ژن هدف و تغییر سرنوشت سلولی در فرآیند MET نشان داده است. پیش‌سازهای اپیتلیال مشتق شده از MSC چربی باعث ابراز بیش از حد E-cadherin، N-cadherin و ویژگی پیشرفت MET می‌شوند. مخلوط این پیش‌سازها با ژل فیبرین می‌تواند شفافیت را بهبود بخشد و ترمیم صدمات قرنیه را افزایش دهد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند برای درمان آسیب‌های اپیتلیال قرنیه و پزشکی ترمیمی در اختلالات چشمی در دسترس باشند. همچنین، پیوند سلول‌های اپیتلیال لیمبال همراه با غشای آمیوتیک یا ژل فیبرین روش دیگری برای کمبود شدید سلول‌های بنیادی لیمبال است.

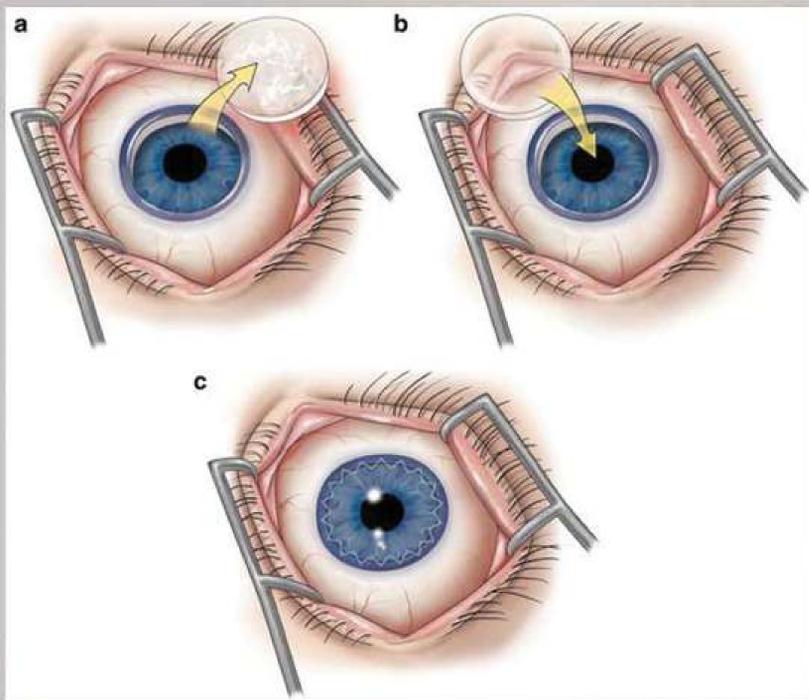
## درمان MSCs در بازسازی قرنیه

MSC درمانی در بازسازی بافت قرنیه به دو مکانیسم مرتبط است. ۱) جایگزینی مستقیم سلولی و ۲) اثر پاراکرین تنظیم پاسخ ایمنی، تعدیل التهاب و تنظیم ترمیم زخم. شکل ۲ خطوط کلی سلول درمانی و درمان آگزوزوم در بیماری‌های قرنیه را نشان می‌دهد.

## سلول درمانی و آگزوزوم درمانی در بیماری قرنیه

### درمان MSCs در اپیتلیوم قرنیه

CE شامل چندین لایه سنگفرشی شکل طبقه بندی شده است که در بیرونی‌ترین قسمت قرنیه قرار دارند. ترومای فیزیکی، عفونت و کمبود سلول‌های بنیادی لیمبال می‌تواند ساختار CE را بشکند و باعث ایجاد نقایص مداوم مانند نتوواسکولاریزاسیون، کدورت و پاسخ ایمنی شود که منجر به کوری قرنیه می‌شود. نشان داده شده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند به سلول‌های اپیتلیال و سایر سلول‌های مشتق‌شده از نورواکتودرم، به عنوان مثال، آستروسیت‌ها و نورون‌ها متمایز شوند. گذار مزانشیمی اپیتلیال «MET» و گذار اپیتلیال مزانشیمی «EMT» نقش مهمی در اندام‌زایی و پزشکی بازساختی در مدل‌های حیوانی دارند. کشت همزمان BM-MSC با سلول‌های بنیادی لیمبال منجر به سلول‌های شبه اپیتلیال چندضلعی با بیان بیش از حد CK<sup>۳</sup> و CK<sup>۱۲</sup> «سیتوکراتین ۳ ویژه اپیتلیوم قرنیه» شد. از سوی دیگر، سلول‌های بنیادی مزانشیمی AD-MSCs کشت شده در مایع رویی کشت سلول CE سلول‌های شبه اپیتلیال را با ابراز بیش از حد CK<sup>۳</sup> و CK<sup>۱۲</sup> نشان دادند.



<sup>۱</sup> میتوزن یک ماده شیمیایی «معمولاً پروتئین» است که سلول را برای شروع تقسیم سلولی «میتوز» تحریک می‌کند.

## درمان MSCs در لایه استرومایی قرنیه

CSL، ضخیم‌ترین لایه قرنیه، از اجزای مختلفی مانند فیبریل‌های کلاژن، ماتریکس خارج سلولی تخصصی «ECM» و غیره تشکیل شده است. کراتوسیت‌های استرومایی قرنیه «CSKs» همراه با پروتئوگلیکان<sup>۲</sup> های کراتان سولفات، کریستالین های استرومایی، لاملاهای کلاژنی<sup>۳</sup> و پروتئین‌های ECM نقش مهمی در شفافیت و یکپارچگی CSL دارند و معمولاً آسیب مکانیکی و بیماری باعث مرگ CSK می‌شود که منجر به کاهش سنتز پروتئوگلیکان و اختلال در فیبرهای کلاژن می‌شود. در این شرایط، CSK‌های باقی مانده در اطراف محل آسیب دیده فعال می‌شوند و شروع به درمان زخم استرومایی می‌کنند. متأسفانه، برخی از CSK‌ها به میوفیبروبلاست‌های بسیار انقباضی تبدیل می‌شوند و تیرگی و اسکار قرنیه را تشکیل می‌دهند. این کدورت‌ها می‌توانند در انتقال نور اختلال ایجاد کنند و منجر به کوری شوند. چندین مطالعه نشان داده‌اند که تمایز سلول های بنیادی مزانشیمی BM-MSC و UCB-MSC به سلول‌های کراتوسیت مانند می‌تواند شفافیت استرومای قرنیه را بازسازی کند. مدل حیوانی Lum (Lumican Knockout -/-) با تغییر شکل فیبرهای کلاژن، کدورت‌های استرومایی را نشان می‌دهد. با این حال، تزریق UCB-MSCs می‌تواند کلاژن مختل را بازیابی کند و شفافیت قرنیه را با تشکیل سلول‌های شبه CSK و مهار واکنش التهابی بازیابی کند. سلول‌های بنیادی مشتق شده از استرومای قرنیه و سلول‌های بنیادی مزانشیمی ویژگی‌های مشابهی را نشان دادند و نشان داده شده است که پتانسیل یکسانی برای بازسازی بافت استرومایی، کاهش اسکار و مهار التهاب دارند. مشخص شده که سلول‌های بنیادی مزانشیمی دندان نقش اساسی در پزشکی بازساختی دارند. در میان سلول‌های بنیادی دندانی شناسایی شده، سلول‌های بنیادی مشتق از رباط پریودنتال و پالپ دندان به دلیل منشأ مشابه با CSK‌ها و کمرست عصبی، مسیر تکاملی یکسانی دارند. بنابراین، MSC درمانی می‌تواند یک روش مفید برای درمان قوز قرنیه شدید چشم باشد. با این حال، مطالعه بیشتر برای توضیح عملکرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی و تعیین پتانسیل ترجمه آنها برای کاربرد درمانی در درمان بیماری‌های استرومایی ضروری خواهد بود.

<sup>۲</sup> به پروتئین‌هایی می‌گویند که گروه شیمیایی گلیکوزیل به فراوانی به آنها پیوند خورده است.

<sup>۳</sup> طرز قرار گرفتن و ساختمان ماده بین استخوانی نظم خاصی داشته و بطوریکه املاح معدنی آن به شکل تیغه‌های مدور متحد مرکزی در کنار هم قرار دارند. به این تیغه‌ها لاملا می‌گویند.

## رد پیوند قرنیه

مهم‌ترین علت شکست پیوند قرنیه، رد پیوند است که به تشخیص آنتی‌ژن‌های MHC اهداکننده توسط سلول‌های T گیرنده نسبت داده می‌شود. اگزوزوم‌های آزاد شده توسط سلول‌های دهنده مسئول رد و تحمل تحت شرایط خاص هستند مشخص شده است که EXهای مشتق شده از Treg CD4<sup>+</sup> و CD25<sup>+</sup> MSCs-DEs بقای پیوند کلیه را از طریق اجزای خاص خود طولانی می‌کنند. این داده‌ها نشان می‌دهد که اگزوزوم‌ها می‌توانند به عنوان یک درمان بدون سلول برای افزایش تحمل ایمنی در پیوند قرنیه عمل کنند. به دلیل عدم وجود قرنیه اهدایی کافی، جایگزین‌های دیگری مانند ژل‌های کلاژن، پلیمرهای مصنوعی، ساختارپندی‌های مهندسی بافت نیز معرفی شده‌اند. اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های اپیتلیال تکثیر فیبروبلاست را افزایش می‌دهند و با کاستن زخم در آسیب‌ها، قرنیه را التیام می‌دهند. نشان داده شده است که اگزوزوم‌های مشتق شده از کراتوسیت لیمبال سیگنالینگ Akt را فعال می‌کنند و بهبود زخم را در سلول‌های اپیتلیال لیمبال<sup>۴</sup> افزایش می‌دهند. مطالعه دیگری نشان داده است که اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی قرنیه می‌تواند بهبود زخم را در آسیب‌های قرنیه افزایش دهد. اخیراً نشان داده شده است که اگزوزوم‌ها نقش اساسی در آسیب قرنیه و طب ترمیمی بیماری چشم دارند.

## اهمیت درمان سلول‌های بنیادی مزانشیمی در پیوند قرنیه

مطالعات متعددی نقش MSC را در بقای قرنیه پس از پیوند نشان داده‌اند سلول‌های بنیادی مزانشیمی ویژگی‌های تعدیل‌کننده ایمنی متفاوتی دارند که از گسترش و فعال شدن سلول‌های ارائه دهنده آنتی‌ژن «APCs»، سلول‌های NK و سایر سلول‌های سیتوتوکسیک<sup>۵</sup> جلوگیری می‌کند. به همین ترتیب، سلول‌های بنیادی مزانشیمی ترشح IL-10 را از APCهای نابالغ تحریک می‌کنند و مهارکننده‌های سلول T را افزایش می‌دهند که پاسخ ایمنی را تعدیل می‌کنند. کاهش جمعیت بالغ APC باعث افزایش تحمل ایمنی در طول درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌شود. نشان داده شده است که درمان با سلول‌های بنیادی مزانشیمی گسترش، ترشح سیتوکین و بلوغ سلول‌های T/B را سرکوب می‌کند و تولید سلول‌های تنظیم‌کننده T را تعدیل می‌کند. در نهایت، سلول‌های بنیادی مزانشیمی دارای غشایی هستند که توسط مولکول‌های ضد التهابی، گلیکوکالیکس<sup>۶</sup> و ورسیکان<sup>۷</sup> پوشانده شده است که پاسخ ایمنی التهابی میزبان را تنظیم می‌کند.

<sup>۴</sup> کراتوسیت‌های قرنیه «فیبروبلاست قرنیه» فیبروبلاست‌های مخصوصی هستند که در استروما قرار دارند.

<sup>۵</sup> سمیت سلولی

<sup>۶</sup> بخش کرداری است که در سطح بیرونی سلولها وجود دارد. این بخش سرشار از کربوهیدرات‌هاست.

<sup>۷</sup> پروتئوگلیکان ماتریسی خارج سلولی بزرگ است که در انواع بافت‌های انسانی وجود دارد و توسط ژن VCAN کدگذاری می‌شود.

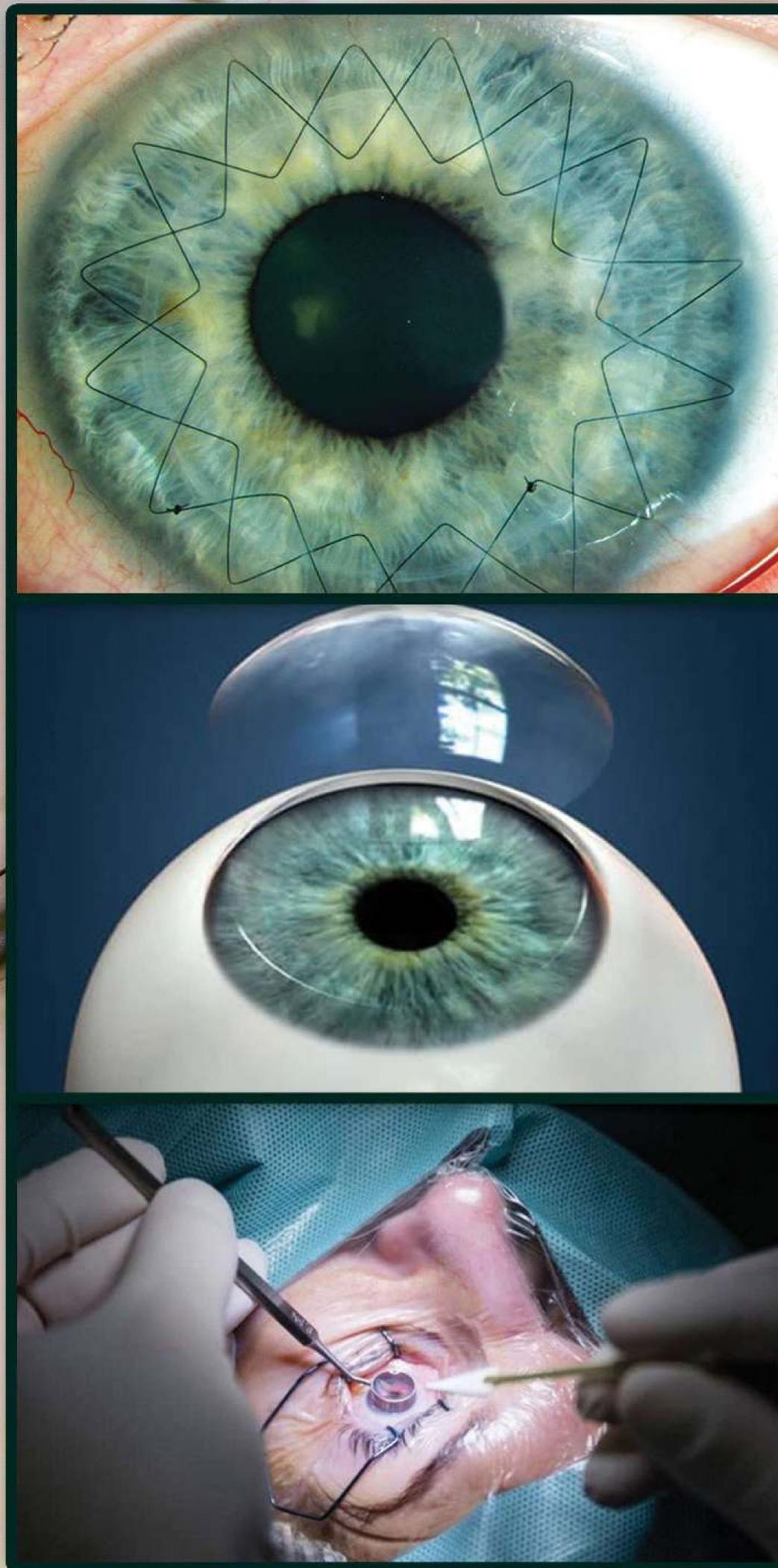
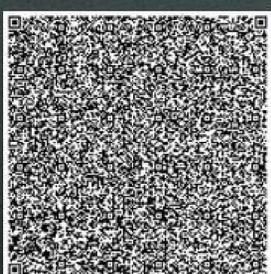
### نکات استنباطی

اگزوزوم‌های ترشح شده توسط سلول‌های بنیادی مزانشیمی در حال حاضر به طور گسترده برای توسعه استراتژی‌های ترمیم‌کننده جدید برای بسیاری از بیماری‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، زیرا آنها بیشتر خواص درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی را منتقل می‌کنند. اگزوزوم‌ها امکان درمان بدون سلول را ارائه می‌دهند که نگرانی‌های ایمنی در مورد تجویز سلول‌های زنده را به حداقل می‌رساند. در بسیاری از موارد، اثر بازسازی اگزوزوم‌های MSC به عملکرد ضد التهابی آنها در سلول‌های گیرنده نسبت داده شده است. بهره‌برداری از این اثرات تعدیل‌کننده ایمنی امکان استفاده از اگزوزوم‌های مشتق از MSC را برای درمان بیماری‌های التهابی و خودایمنی مختلف فراهم می‌کند.

با این وجود، ارزیابی‌های بیشتر برای حل برخی از چالش‌های موجود ضروری است. به عنوان مثال، انجماد و ذوب، بررسی اثرات لیوفیلیزاسیون<sup>۸</sup>، دوز بهینه و فواصل تزریق برای حفظ اثرات طولانی مدت اگزوزوم در بیماری‌های چشمی مسائل ضروری هستند که نیاز به بررسی بیشتر دارند. علاوه بر این، احتمال سمیت در تزریق با دوزهای بالاتر باید مشخص شود. همچنین، اگزوزوم‌ها بسته به منبع MSC بسیار ناهمگن هستند و منشأ MSC با اثر درمانی اگزوزوم‌ها در بیماری چشم مرتبط است.

نویسندگان: نیلوفر نیرومند، فراز خاکشور  
علوم آزمایشگاهی ورودی ۹۹ مشهد

#### References:



<sup>۸</sup> لیوفیلیزاسیون یا خشک کردن انجمادی فرآیندی است که در آن آب پس از انجماد محصول از آن خارج می‌شود و در زیر خلاء قرار می‌گیرد.

# کریسپر: معجزه ژنتیک

معروفترین برنامه ویرایش ژنوم CRISPR است و هدف قرار دادن یک توالی DNA خاص برای حذف یا وارد کردن مواد ژنتیکی مانند ژن‌های جدید در مکان دقیق را انجام می‌دهد.

## CRISPR چگونه کار می‌کند؟

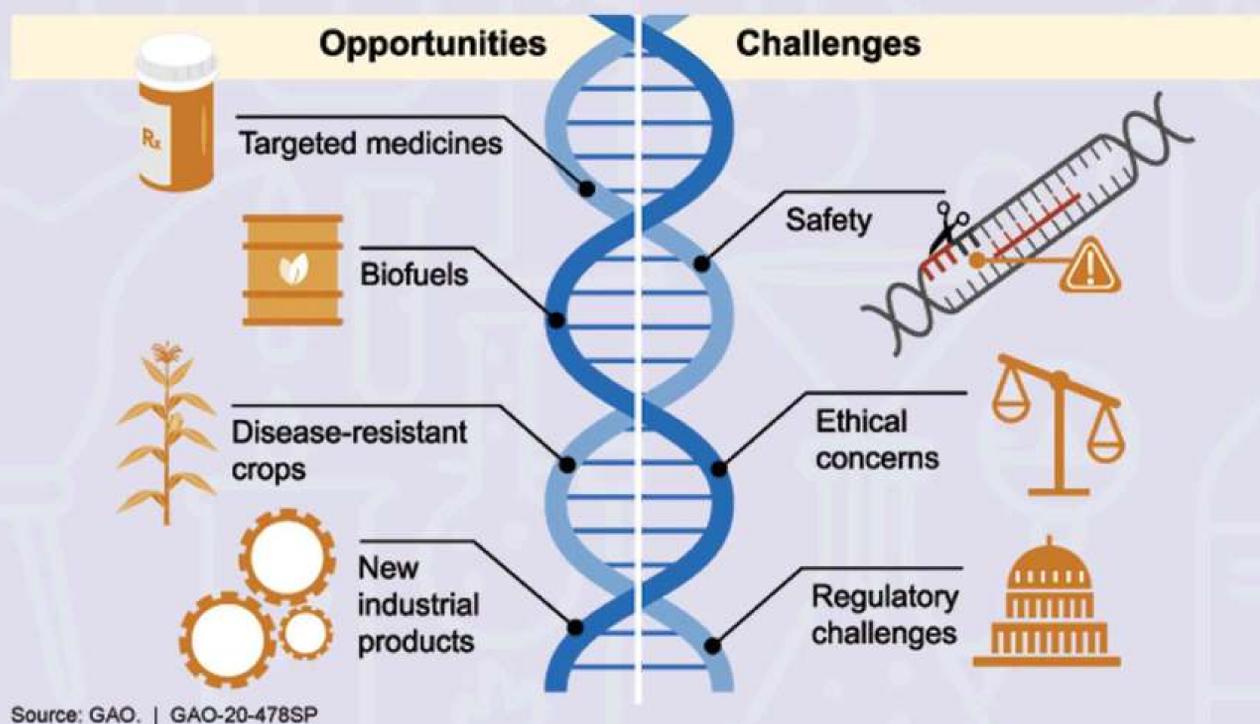
در باکتری‌ها و آرکی‌ها<sup>۱</sup> «Archaea» که تک سلولی و پروکاریوت هستند، کریسپرکس<sup>۲</sup> یک سیستم دفاعی تطابق یافته است. این سیستم، دفاع آنتی‌وایرال<sup>۳</sup> «Anti-viral» را آماده می‌کند که بصورت خاطره عمل کند و سیستم‌های CRISPR-Cas دفاع ضد ویروسی را ارائه می‌کنند که ویروس‌ها یا فاژها را به یاد می‌آورند و با آن سازگار می‌شوند.

پس از اینکه فاژ<sup>۴</sup> به یک میکروب حمله می‌کند و ژنوم خودش را تزریق می‌کند، ماده ژنتیکی آن ویروس توسط آنزیم‌های موجود در سلول خرد می‌شود. پروتئین‌های Cas مانند Cas1 و Cas2 تکه‌هایی از ژن‌های ویروسی را در DNA میکروب می‌چسبانند که یک حافظه ژنتیکی به نام توالی «Spacer» باقی می‌گذارد. اگر ویروس دیگری حمله کند، میکروب می‌تواند به سرعت جداکننده DNA را در یک مولکول RNA کپی کند که پروتئینی مانند Cas9 از آن به عنوان راهنما برای شناسایی و از بین بردن ژنوم مهاجم استفاده می‌کند.

در سال ۱۹۸۷ یوشیزومو ایشینو یک قطعه «DNA غیرمعمول» را در باکتری‌ها شناسایی کرد که فرانسیسکو موژیکا برای اولین بار در سال ۱۹۹۳ آن را به عنوان DNA تکراری در باستان‌شناسی توصیف کرده بود. اما اواسط دهه ۲۰۰۰ محققان متوجه شدند که این قطعه یک سیستم ایمنی میکروبی گسترده است. بر اساس یک گزارش از تاریخچه تحقیقات CRISPR، حدود دوازده گروه به تدریج اجزای مختلف CRISPR را آشکار کردند. بنابراین می‌توانید استدلال کنید که هیچ فرد یا تیمی کاشف CRISPR نیست.

CRISPR مخفف عبارت 'Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats'، دنباله ای از حروف شیمیایی در DNA است. به معنای پروتئین مرتبط با CRISPR. پروتئین‌های Cas متعددی با عملکردهای مختلف وجود دارد: برای مثال Cas9 آنزیمی است که مکان‌های خاصی را در DNA برش می‌دهد. توالی‌های CRISPR و پروتئین‌های Cas در مجموع به عنوان یک سیستم CRISPR-Cas عمل می‌کنند که اغلب به اختصار CRISPR گفته می‌شود.

CRISPR-Cas یک سیستم دفاعی طبیعی است که توسط میکروب‌ها استفاده می‌شود و دانشمندان آن را به ابزاری برای زیست‌شناسی مولکولی تبدیل کرده‌اند.



Source: GAO. | GAO-20-478SP

<sup>۱</sup> آرکی باکتری‌ها یا باکتری‌های باستانی.  
CRISPR-Cas<sup>۲</sup>

<sup>۳</sup> سیستم دفاعی که بر علیه ویروس‌ها عمل می‌کند.

<sup>۴</sup> Bacteriophage: به اختصار فاژ ویروس‌هایی اند که به باکتری‌ها حمله و آنها را نابود می‌کنند این ویروس‌ها تاثیری بر یوکاریوت‌ها ندارند.

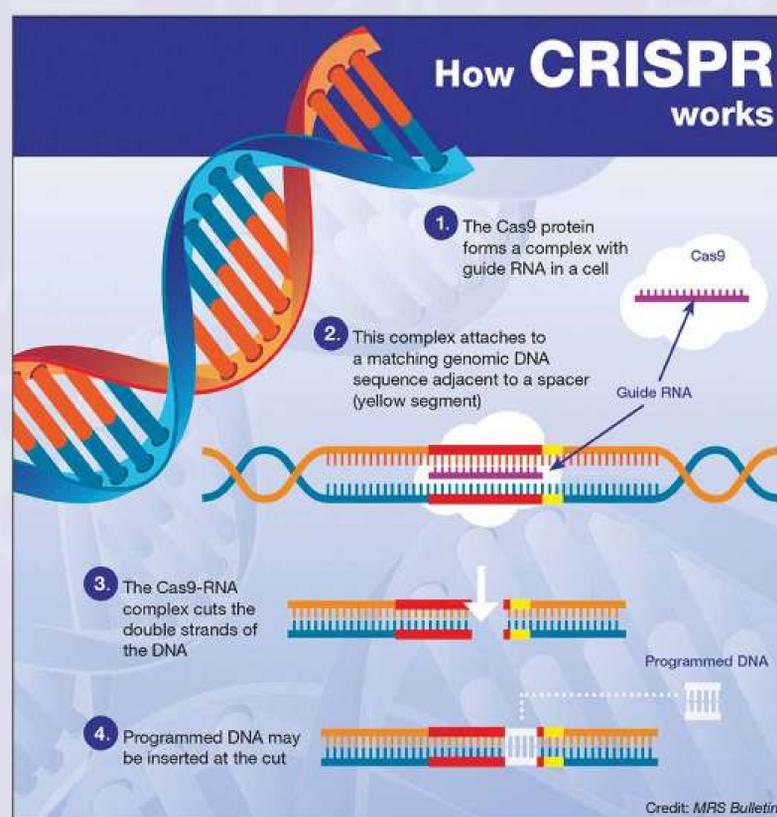
# معماری

## ژنتیک کریسپر

اطلاعات ژنتیکی که سیستم CRISPR-Cas را تولید می‌کند در یک مکان ژنومی واحد یافت می‌شود. یک مکان CRISPR دارای دو بخش اصلی است: یک خوشه از ژن‌های کدکننده پروتئین Cas و array CRISPR، که شامل دو تا چند صد توالی تکرارشونده از حروف DNA «طول هر ۲۵ تا ۳۵ حرف» است که توسط فاصله دهنده‌های منحصربه‌فرد از هم جدا شده‌اند.

## چرا Cas9 خاص است؟

تعداد دقیق پروتئین‌های Cas ناشناخته است، اما بر اساس تکامل سیستم‌های CRISPR-Cas، احتمالاً شش نوع متمایز وجود دارد. Cas9 یک نوکلئاز هدایت‌شده با RNA است که از گونه‌های استرپتوکوک می‌آید و تنها آنزیمی است که یک باکتری برای برش DNA و ایجاد مقاومت در برابر ویروس‌ها به آن نیاز دارد. در حالی که برخی از سیستم‌های CRISPR-Cas به چندین جفت قیچی مولکولی نیاز دارند، Cas9 دارای دو حوزه «HNH و RuvC» است که هر یک رشته‌های را در مارپیچ دوگانه DNA برش می‌دهند، این ویژگی برای محققان مفید است زیرا Cas9 را یکپارچه می‌کند.



Nuclease: آنزیمی است که قادر به شکستن پیوندهای فسفودی‌استری بین مونوم‌های نوکلئیک اسید است. اندونوکلئازی که فقط یکی از رشته‌های DNA را برش می‌دهد.

## dCas9

چالش دیگر اخلاقی است، CRISPR چه تأثیری بر جامعه خواهد داشت؟ این ابزار قدرتمند و در عین حال قابل دسترسی است و طبق گزارش ها، محققان از آن برای ایجاد نوزادان CRISPR بر روی انسان استفاده کرده‌اند. در نتیجه، برخی از دانشمندان برجسته خواستار توقف جهانی «نه ممنوعیت» ویرایش ژنوم ارثی در محیط‌های بالینی برای تولید کودکان اصلاح‌شده ژنتیکی شده‌اند.

### کاربردهای درمانی کریسپر

اگرچه فناوری CRISPR کاربردهای بالقوه زیادی دارد، مسلماً هیچ‌انگیزترین کاربرد CRISPR در ژن درمانی است: ویرایش ژنوم انسان برای اصلاح جهش‌هایی که باعث بیماری‌هایی مانند دیستروفی عضلانی می‌شوند. ابزارهای CRISPR همچنین به طور گسترده در مطالعات زیست پزشکی برای ایجاد ارگانیسم‌های اصلاح‌شده ژنتیکی استفاده می‌شود، به عنوان مدل‌های حیوانی واقعی‌تر برای مطالعه سرطان عمل می‌کنند. این‌ها نمونه‌های متعددی هستند که نشان می‌دهد چگونه فناوری CRISPR-Cas9 تحقیقات علمی و سلامت انسان را بهبود می‌بخشد.

جعبه ابزار CRISPR-Cas9 برای کارایی بیش از ویرایش ژن‌ها استفاده می‌کند. در حالی که شکل رایج «نوع وحشی» پروتئین Cas9 هر دو رشته را در DNA برش می‌دهد، اشکال «جهش یافته» نیز وجود دارند که به عنوان نیکاز عمل می‌کنند. یکی دیگر از انواع مفید، Cas9 مرده یا dCas9 است که در آن، دامنه‌های HNH و RuvC جهش یافته‌اند تا توانایی برش آن را غیرفعال کنند و به آنزیم اجازه می‌دهند تا یک توالی DNA را هدف قرار داده، اما آسیب‌رسان نباشد. پروتئین dCas9، فعال سازی و تداخل و یا حتی حذف کامل بیان ژن را با افزودن یک فعال کننده امکان پذیر می‌کند. دامنه سرکوبگر dCas9 همچنین می‌تواند توالی‌های DNA خاصی را پیدا کند و افزودن نشانگری مانند پروتئین فلورسنت سبز «GFP» را برای تجسم و تعیین دقیق محل بیان ژن در داخل سلول استفاده کرد.

### چالش‌های CRISPR چیست؟

علم CRISPR کامل نیست. یکی از محدودیت‌های فنی این است که، اگرچه CRISPR دقیق تر از ویرایشگرهای دیگر است، اما همچنان می‌تواند مکان‌های اشتباهی را در DNA برش دهد، که منجر به اثرات نامطلوب خارج از هدف می‌شود که می‌تواند ژن‌های دیگر را غیرفعال کند.



## Cas9 چگونه DNA خاصی را هدف قرار می دهد؟

پروتئین Cas9 علاوه بر برش، ساختار دو رشته‌ای را نیز باز می‌کند تا دنباله‌ای از حروف یا پایه های شیمیایی DNA را آشکار کند. راهنمای RNA که Cas9 برای شناسایی هدف خود استفاده می کند شامل یک توالی تک رشته‌ای است که با پایگاه‌های مکمل روی DNA هدف مطابقت قرار گرفته، جفت می‌شود و عمل خود را انجام می دهد.

## انقلاب کریسپر

سیستم CRISPR-Cas9 در حال حاضر کارآمدترین و قابل اعتمادترین ابزار برای ویرایش DNA است. ویرایشگرهای ژنومی رقیب مانند نوکلئاز های انگشت روی (ZFN) و افکتورهای شبه فعال کننده رونویسی (TALEN) وجود دارند، اما هیچ کدام ثابت نکرده‌اند که در ایجاد تغییرات دقیق ژنتیکی مؤثر باشند. یکی از مزیت‌های بزرگ CRISPR این است که ویرایشگرهای ژنوم مبتنی بر ZFN یا TALEN باید با جهش پروتئین بهبود یابند، توانایی Cas9 برای هدف قرار دادن DNA می‌تواند به راحتی با مهندسی ژنتیک توالی های RNA راهنمای آن دوباره برنامه‌ریزی شود.

### References:



نویسنده: ساناز اخلاقی

علوم آزمایشگاهی ورودی ۹۹ علوم پزشکی وارستگان



# آبله میمونی

آبله-میمونی «Monkey pox» یک بیماری نادر مشترک بین انسان و دام است که در ظاهر شبیه به آبله مرغان با جوش و لکه‌های قرمز و همچنین احساس ناخوشی است و توسط پاکس‌ویروس «MPXV» متعلق به خانواده بزرگ و متنوع پاکس‌ویریده ایجاد می‌شود.

این ویروس اولین بار در سال ۱۹۵۹ به عنوان یک بیماری آبله مانند در میمون‌ها گزارش شد به همین خاطر به این بیماری آبله‌میمونی می‌گویند اما فقط میمون‌ها ناقل بیماری نیستند و حیوانات دیگری مانند سنجاب درختی و موش‌های صحرایی هم می‌توانند ناقل این بیماری باشند. اولین مورد پاکس‌ویروس انسانی در سال ۱۹۷۰ در جمهوری دموکراتیک کنگو ثبت شده است. شیوع این ویروس در ۱۵ کشور از جمله ۱۱ کشور آفریقایی، انگلستان، ایالات متحده آمریکا، اسرائیل و سنگاپور تایید شده است.



### انتقال بیماری

انتقال این بیماری از دو راه حیوانات به انسان و انسان به انسان صورت می‌گیرد. در انتقال انسان به انسان قطرات تنفسی، تماس با مایعات بدن و ضایعات آلوده پوستی و در انتقال از حیوانات به انسان خون و مایعات بدن حیوان آلوده نقش دارند.



## راه‌های تشخیص بیماری

### روش‌های ژنتیکی

این روش شامل تست های PCR و real-time PCR است. تست<sup>۱</sup> real-time PCR همانطور که از نامش پیداست یعنی PCR در زمان واقعی که نسبت به PCR سریع‌تر بوده، نتایج آزمایش به صورت کمی قابل گزارش است و احتمال آلودگی آن کمتر است. این روش حساسیت خیلی بالایی دارد و بهترین روش تشخیص پاکس ویروس است.



### روش فنوتیپی (تشخیص از روی علائم بالینی)

دوره کمون بیماری معمولاً ۴ تا ۲۱ روز است. علائم بیماری شامل بزرگ شدن غدد لنفاوی، سردرد شدید، فارنژیت، عرق، کمردرد، تب و بثورات که در عرض ۱ تا ۱۰ روز در تمام بدن و صورت پخش می‌شوند. این بثورات یک شکل، به اندازه نخود و سخت به نظر می‌رسند. تشخیص بیماری با استفاده از علائم ظاهری و بدون انجام آزمایش، دارای حساسیت بالا اما اختصاصیت کمی است.

### میکروسکوپ الکترونی

این ویروس زیر میکروسکوپ الکترونی به صورت آجری شکل دیده می‌شود گرچه این روش تشخیصی قطعی نیست چون نمی‌توان گونه های مختلف اورتوپاکس ویریده را از هم تشخیص داد اما سرنخی برای تشخیص خانواده اورتوپاکس ویریده است.



### روش‌های ایمونولوژیک

این روش بر اساس تشخیص IgM و IgG است و می‌تواند برای تمایز ویروس هرپس<sup>۲</sup> و ویروس آبله استفاده شود. IgM و IgG حدود ۸ روز بعد از شروع بثورات قابل شناسایی هستند. اگر فردی واکسینه نشده باشد و سابقه ظهور بثورات و بیماری شدید داشته باشد، IgG و IgM هر دو افزایش می‌یابند (تشخیص غیرمستقیم پاکس ویروس). در تست الایزا IgM مثبت نشانه برخورد اخیر با ویروس و IgG مثبت نشان‌دهنده برخورد قبلی (در اثر واکسیناسیون و یا خود ویروس) است.

<sup>۱</sup> Polymerase chain reaction یا واکنش زنجیره‌ای پلیمرز است. این تست برای شناسایی ماده ژنتیکی یک ارگانیسم خاص مثل ویروس طراحی شده است.  
<sup>۲</sup> Herpes simplex virus



### گروه‌های در معرض خطر ابتلا به آبله‌میمون

کادر درمان و شکارچیان به عنوان گروه‌های در معرض خطر ابتلا به عفونت شناسایی شده‌اند. در بسیاری از مناطق آفریقا کادر درمان در معرض خطر ابتلا هستند به همین دلیل پیشگیری و کنترل بیماری‌های عفونی در محیط‌های بالینی آسیب‌پذیر یک هدف کلیدی است. یکی از راهکارهای پیشگیری از بیماری آبله‌میمون در بزرگسالان واکسیناسیون است که تقریباً ۸۵ درصد موثر بوده است.

### درمان

اکثر بیماران مبتلا به عفونت آبله‌میمونی بدون درمان پزشکی بهبود می‌یابند. کسانی که علائم گوارشی مانند اسهال و یا استفراغ دارند، برای به حداقل رساندن تلفات مایعات گوارشی نیاز به آبرسانی خوراکی و یا داخل وریدی دارند. چندین داروی ضدویروسی «Antiviral» که ممکن است برای آبله‌میمونی موثر باشند شناسایی شده‌اند اما این داروها بر اساس مدل‌های حیوانی تولید شده‌اند و اثر بخشی آن‌ها در انسان کامل نبوده است.



### References:

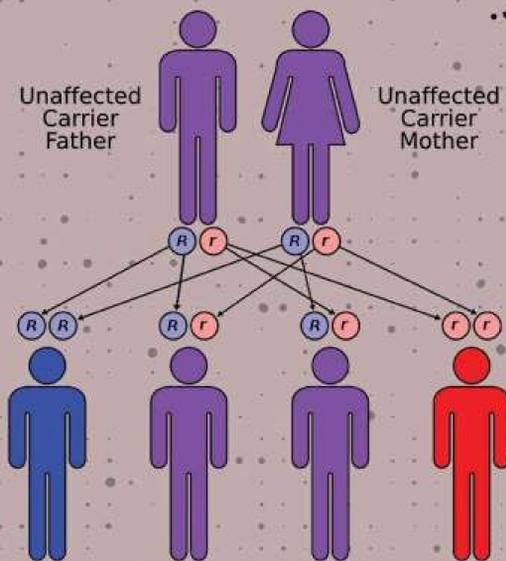


نویسنده: تارا شهراد

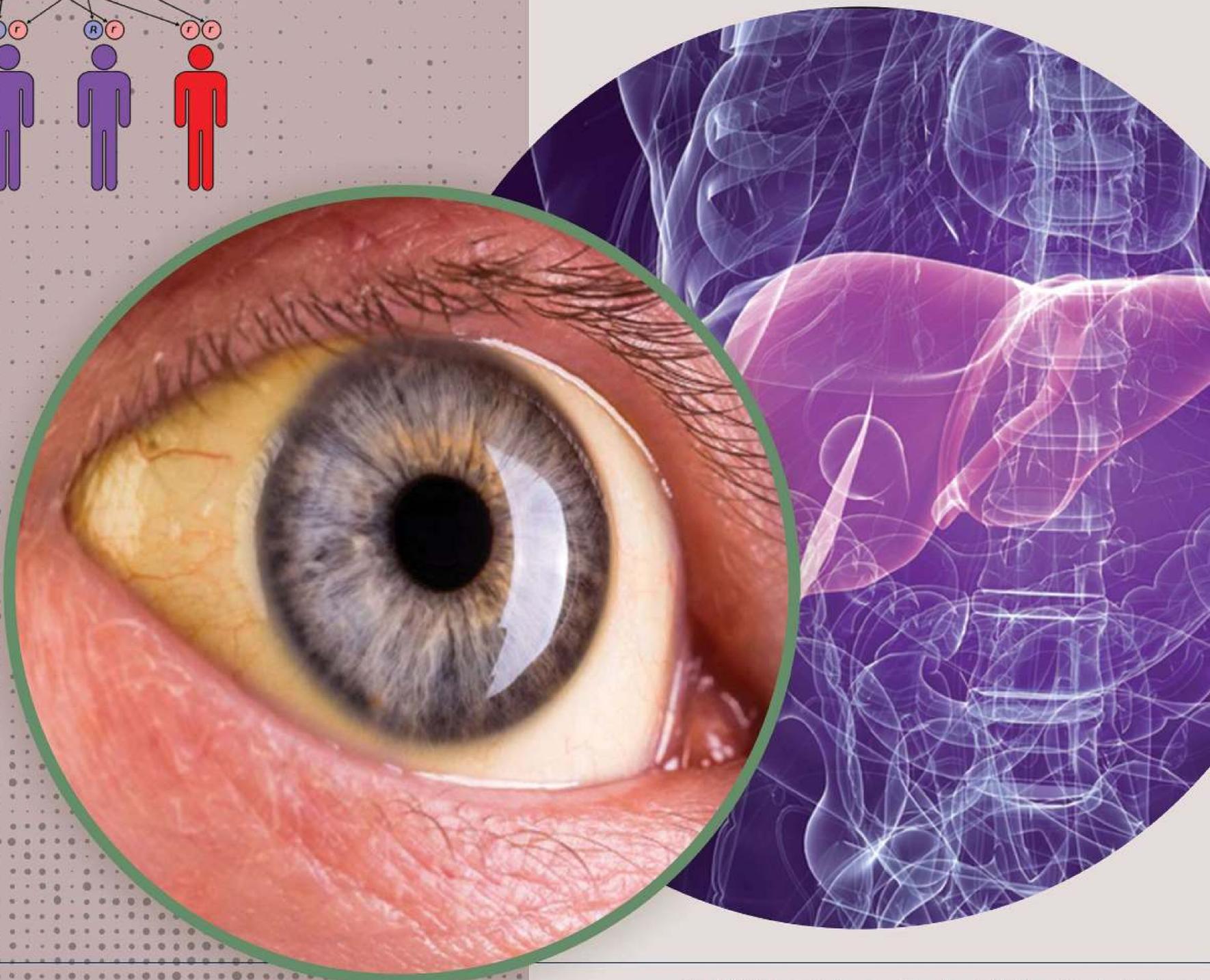
ورودی ۹۹ علوم آزمایشگاهی علوم پزشکی مشهد

# سندرم دوبین جانسون

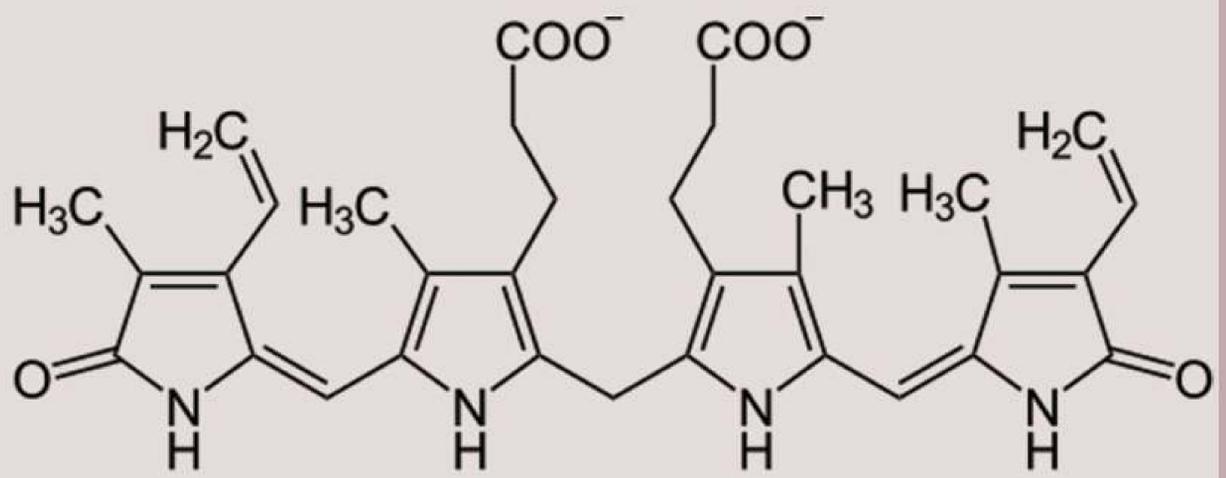
چنانچه کودکی به این سندرم مبتلا گردد باید، کپی ژن ناقص را از هر دو والد خود دریافت کرده باشد. در این بیماران انتقال بیلیروبین از کبد به درستی صورت نمی‌گیرد. بیلیروبین حاصل شکسته شدن گلبول‌های قرمز خون در کبد می‌باشد. این فرآورده در حالت عادی به سیستم گوارش انتقال می‌یابد. زمانی که بیلیروبین به درستی در طی این فرآیند قرار نگیرد، باعث ورود به جریان خون و یرقان در فرد می‌گردد. سطح بسیار بالای بیلیروبین برای مغز و سایر ارگان‌ها آسیب‌رسان خواهد بود.



اولین تعریف از سندرم دوبین جانسون «Dubin-Johnson syndrome» در سال ۱۹۵۴ مطرح شد. سندرم دوبین جانسون یک اختلال اتوزومال ارثی<sup>۱</sup> است که باعث افزایش بیلیروبین کونژوگه می‌گردد. این روند بدون افزایش آنزیم‌های کبدی رخ می‌دهد. این شرایط به علت نقص در توانایی هپاتوسیت‌ها «برخی از سلول‌های کبدی» برای ترشح بیلیروبین<sup>۲</sup> کونژوگه به سمت صفرا می‌باشد. این شرایط معمولاً بدون علامت می‌باشد اما ممکن است بتوان با استفاده از تست‌های آزمایشگاهی در دوران نوزادی آن را تشخیص داد.



<sup>۱</sup>نوعی از وراثت است که در آن اول ژن‌ها روی کروموزوم‌های اتوزومال قرار گرفته‌اند.  
<sup>۲</sup>Bilirubin (BR)

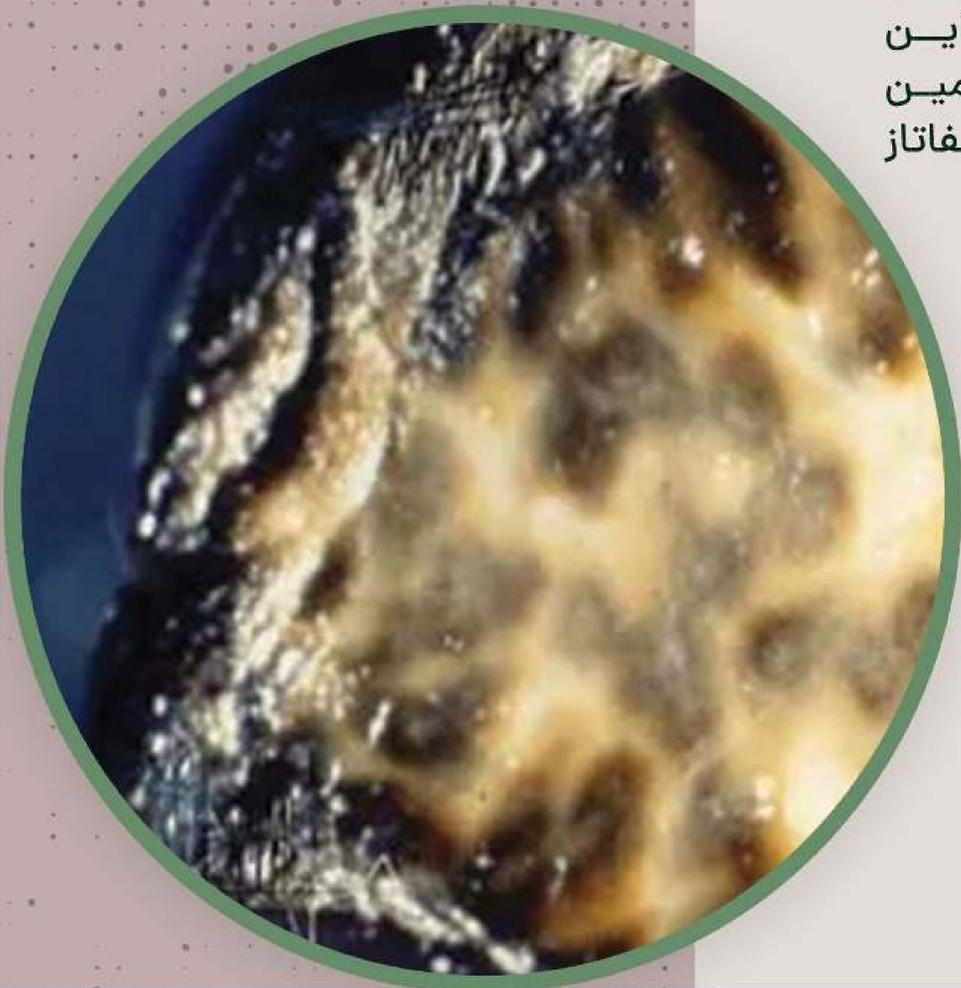


### در مورد این بیماری بیشتر بدانیم

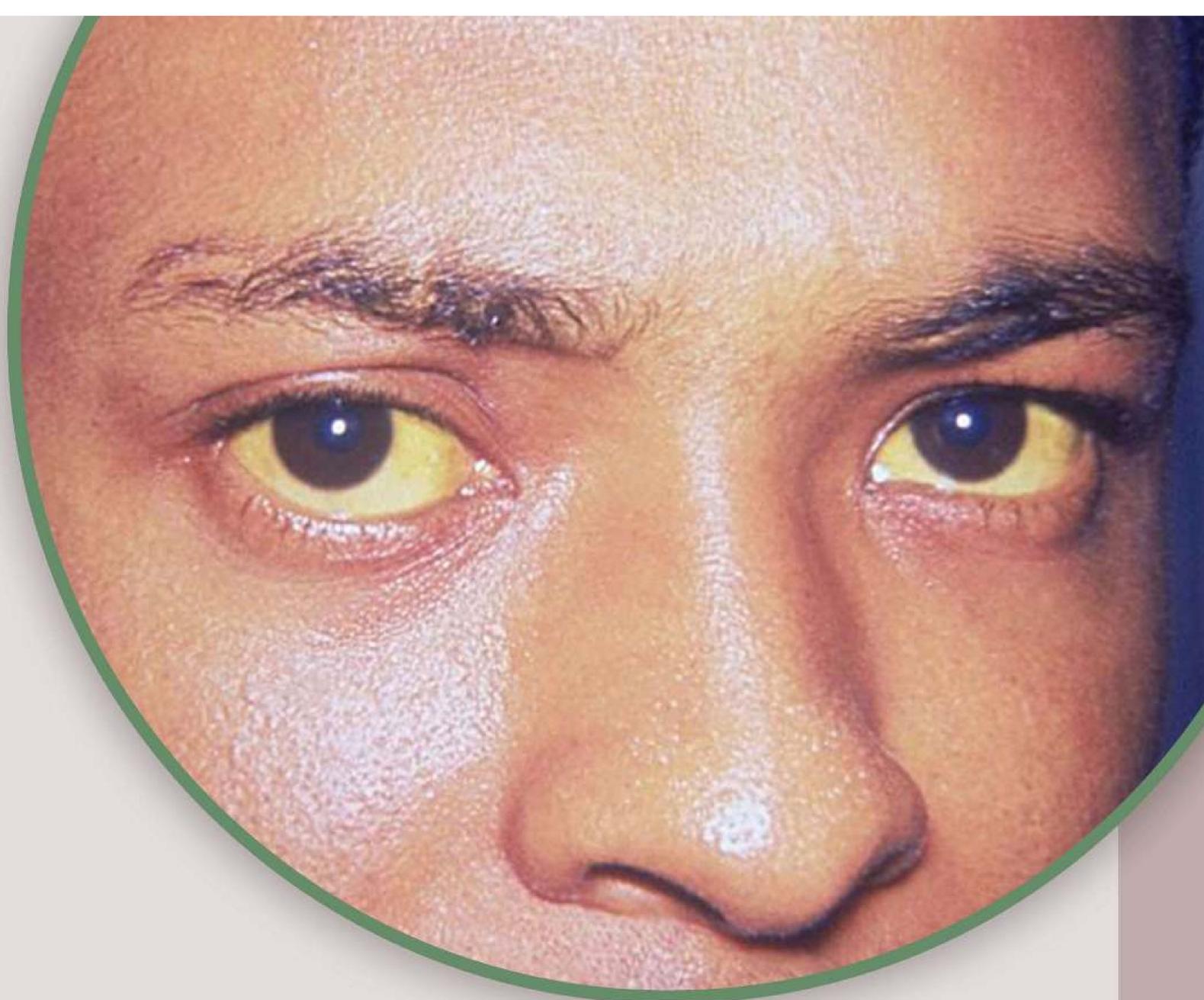
این سندرم بندرت ممکن است در کودکان باعث بروز کلستازیس<sup>۳</sup> «cholestasis» گردد. یرقان‌های عود کننده‌ای وجود داشته باشد اما بدون وجود خارش است. علی‌رغم اینکه این سندرم هر دو جنس را درگیر می‌نماید، میزان شیوع کمتری در بین زنان دارد، اگر چه ممکن است بروز این حالت با حاملگی و قرص‌های ضدبارداری خوراکی قابل پیش‌بینی باشد. از لحاظ کلینیکی اغلب علائم بارزی وجود ندارد اما ممکن است در هیپاتواسپلنومگالی «Hepatosplenomegaly» قابل لمس بوده و کمی حساسیت به لمس وجود داشته باشد.

یرقان خفیف، ممکن است تا زمان بلوغ و بزرگسالی تشخیص داده نشود و این تنها علامت سندرم دوبین‌جانسون است. تست‌های تشخیصی شامل، تست بیلی‌روبین، تست ادرار و بیوپسی کبد در دسترس است. آزمایش‌های روتینی که به منظور تشخیص این سندرم استفاده می‌شود شامل: میزان آلبومین سرم، میزان کلسترول، سطح آلکالین فسفاتاز می‌باشد.

نمونه کبد ناخالص از یک بیمار مبتلا به سندرم دوبین‌جانسون که نواحی متعددی از رنگدانه‌های تیره را نشان می‌دهد.



<sup>۳</sup>بیماری کلستازیس به وضعیتی گفته می‌شود که اختلالی در جریان صفرا ایجاد می‌شود؛ یعنی جریان صفرا از کبد یا کم شده و یا کلاً مسدود می‌گردد.



پیش‌آگهی «prognosis» این سندرم مطلوب است. و اصولاً نیاز به درمان نیست. بسیاری از بیماران بدون علامت اند و یک زندگی عادی را همانند بقیه تجربه می‌کنند. مصرف قرص‌های ضدبارداری و بارداری می‌تواند باعث تشدید این حالت و بروز یرقان در فرد گردد.

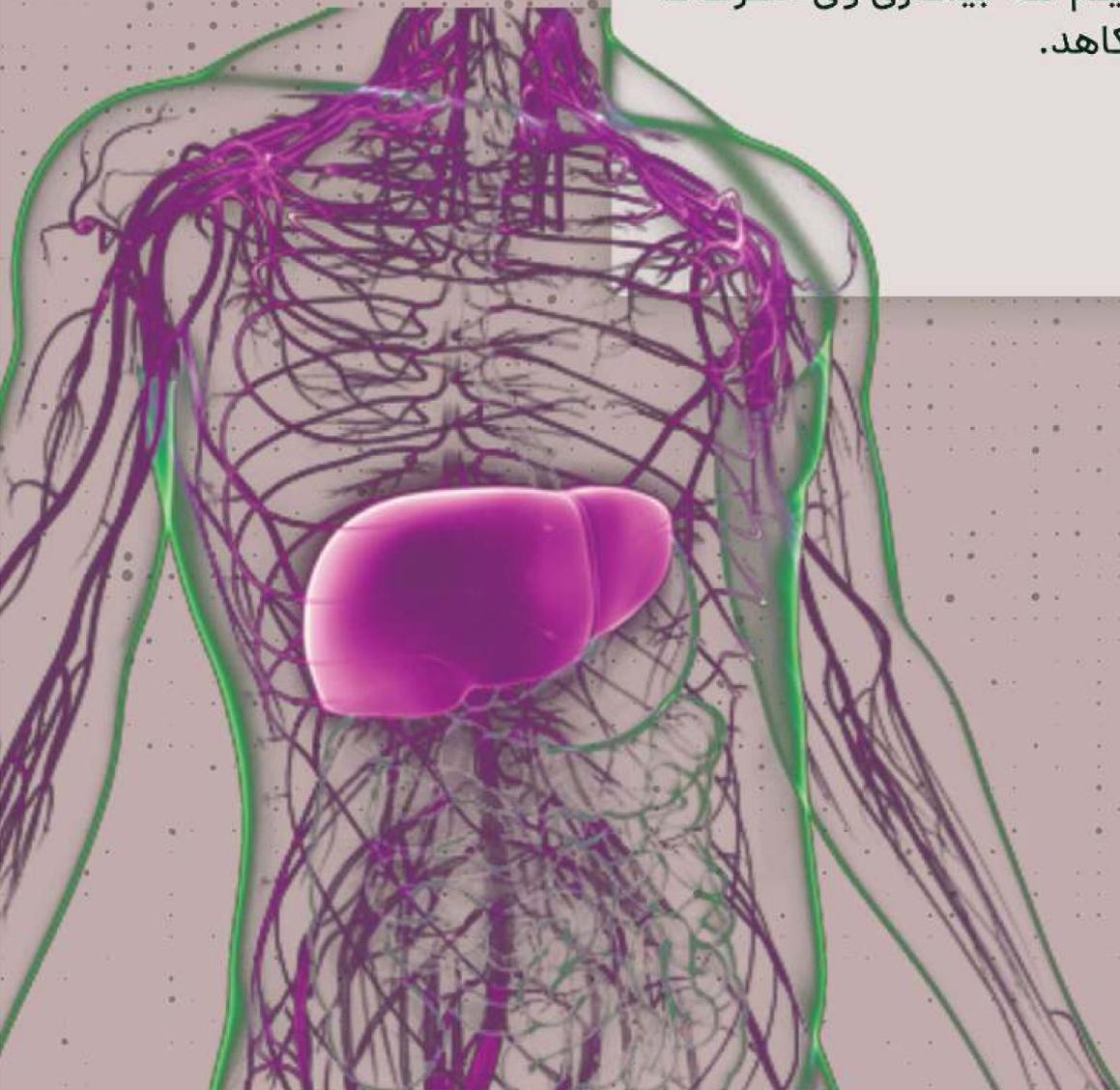
اگر علل افزایش بیلی‌روبین را بخوبی بدانیم و نیز همواره علل نادر را در کنار شایعترین‌ها بخاطر داشته باشیم می‌توانیم سریع‌تر به تشخیص رسیده و درمان موثرتری را بکار ببندیم که لازمه آن آگاهی کامل از مراحل مختلف متابولیسم بیلی‌روبین است. هیپربیلی‌روبینمی ناشی از نقص در یکی یا تمام مراحل، تولید، برداشت کبدی، کونژوگاسیون، و یا دفع بیلی‌روبین است. به دو فرم کونژوگه و غیرکونژوگه تقسیم می‌شود.

میزان بیلی‌روبین معمولاً در محدوده ۲ تا ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌باشد اما می‌تواند بیش از ۲۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر نیز باشد. آنالیز ادراری معمولاً وجود بیلی‌روبینوریا<sup>۴</sup> را نشان می‌دهد. در لاپاروسکوپی، کبد سیاه به نظر می‌رسد زیرا پیگمان‌ها ملانین مانند در هپاتوسیت‌ها تجمع یافته‌اند و همچنین این اختلال با زردی و بدون علامت اغلب در دهه دوم زندگی ظاهر می‌شود البته ممکن است در دوران نوزادی با آزمایش‌های خون نیز بیماری تشخیص داده شود یا در بارداری بعد از جراحی یا عفونت دیده شود، بیماری سیرخوش‌خیمی دارد. درمان خاصی عموماً نیاز نیست. اگر چه در برخی از موارد فنوباربیتال «Phenobarbital»<sup>۵</sup> به منظور کاهش میزان بیلی‌روبین مورد استفاده قرار می‌گیرد. در مواردی کاهش عملکرد کبد اتفاق می‌افتد که در این صورت نیاز به درمان می‌باشد. عوارض جانبی عمدتاً غیر معمول است اما ممکن است یرقان شدید و یا کاهش عملکرد کبدی رخ دهد.

<sup>۴</sup> وجود بیلی‌روبین در ادرار

<sup>۵</sup> فنوباربیتال در درمان انواع مختلف صرع به‌ویژه در کودکان و نوزادان استفاده می‌شود، فنوباربیتال اولین انتخاب برای درمان تشنج نوزادان است.

در هیپربیلیروبینمی غیرکونژوگه فرم غالب بیلی روبین سرم، غیرکونژوگه است، بیلی روبین اوری ندارد و از علل آن می‌توان مواردی مثل همولیز، اریتروپوئز غیرموثر و انواع ارثی همانند سندروم ژیلبرت «Gilbert's syndrome»<sup>۶</sup>، کریگلر نجار «Crigler-Najjar syndrome»<sup>۷</sup> نام برد اما در هیپربیلیروبینمی کونژوگه که بیشترین درصد بیلی روبین سرم فرم کونژوگه است، بیلی روبین اوری دیاگنوستیک «Diagnostic» آن می‌باشد و علل مختلفی از جمله سندروم‌های کلاستاتیک مثل: کلاستاز حاملگی، هیپاتیت‌های ویرال، دارویی، الکلی، سندروم‌های نئوپلاستیک، کلاستاز خوش‌خیم راجعه و انواع ارثی هیپربیلیروبینمی را می‌توان نام برد. یکی از علل نادر هیپربیلی روبینمی کونژوگه سندروم دوبین جانسون است که سندرومی بسیار نادر بوده ولی به بیمار اطمینان خاطر می‌دهیم که بیماری وی خطرناک نیست و از عمرش نمی‌کاهد.



#### References:



نویسنده: زهرا دولتشاهی  
ورودی ۱۴۰۰ مامایی گناباد

<sup>۶</sup> یک بیماری کبدی ژنتیکی خوش‌خیم مزمن است که از علائم اصلی آن زردی پوست و چشم به سبب افزایش غلظت بیلی روبین غیرکونژوگه در خون است.  
<sup>۷</sup> یک اختلال ژنتیکی بسیار نادر است با شیوع یک مورد در هر یک میلیون تولد که دو نوع دارد. در این نشانگان نقص در کونژوگه کردن بیلی روبین در کبد است.

# خزانۀ جهانی سواالبارد

## Svalbard Global Seed Vault

### (خزانۀ بذر روز قیامت)

#### تاریخچه

این خزانۀ در ۲۶ فوریه ۲۰۰۸ افتتاح شد؛ ساخت خزانۀ جهانی بذر سواالبارد در ماه ژوئیه ۲۰۰۶ آغاز و در سپتامبر ۲۰۰۷ تکمیل شد. نخستین سفارش آن دریافت صدمیلیون بذر از صد کشور بود که تا ماه مارس ۲۰۱۰ مجموعه‌ای از پانصد هزار گونه دانه‌های کشاورزی گردآوری شد؛ امروزه این انبار یکی از ۱۴۰۰ انبار در جهان جهت نگهداری بذر برای حالت‌های اضطراری است و تنها انباری است که وظایف تحقیقاتی ندارد. این انبار به گونه‌ای بیمه جهانی برای تضمین بقای انواع گوناگونی از محصولات غذایی در برابر تهدیداتی مانند بیماری، آفت‌ها، خشکسالی، گرم شدن کره زمین و سایر بلایای طبیعی محسوب می‌شود.

#### ساخت منحصر به فرد

شب‌های طولانی مدت زمستانی شرایط نگهداری بذر را در دمای منهای چهار درجه «-۴» فراهم نموده است. سامانه تهویه انبار جهانی بذر سواالبارد با یک چگال‌گر ۱۰ کیلوواتی برای نگهداری بذرهای زراعی در زیر صفر کار می‌کند. دمای این انبار توسط یک انتقال‌دهنده الکترونیکی با سامانه ماهواره‌های کنترل می‌شود.

از مزایای انبار جهانی دانه‌های کشاورزی سواالبارد این است که، در انتهای یک تونل یخی در عمق ۱۲۵ متری حفر شده است و حتی اگر برق منابع محلی از کار بیفتد، شرایط دمای زیر صفر درجه «فارنهایت» طبیعی این انبار یخی، سرمای کافی برای بقاء بعضی از دانه‌های کشاورزی نظیر گندم تا ۱۷۰۰ سال و سورگوم تا ۲۰۰۰۰ سال مؤثر است؛ تا حدی که در بدترین شرایط گرم شدن کره زمین برای دویست سال، یخ به طور طبیعی در اطراف این خزانۀ وجود خواهد داشت.

سقف‌های ورودی این مجموعه از جنس فولاد همراه با منشور و آینه‌های متعدد است تا برای بازتابش نور قطبی در تابستان به درون ساختمان استفاده نماید. در طول ماه‌های زمستان تاریک نیز یک شبکه کابل فیبر نوری ۲۰۰ تایی نور سفید مایل به سبز فیروزه‌ای که یادآور شفق شمالی است را به درون خزانۀ هدایت می‌کند.



#### موقعیت مکانی

سواالبارد مجمع الجزایری است که در فاصله‌ی بین نروژ و ۱۰۰ کیلومتری قطب شمال و در اقیانوس قطب شمال که سردترین اقیانوس جهان است، قرار دارد. در این جزیره، که از سرمای ویژه‌ای در طول سال برخوردار است، سردخانه یا انباری برای ذخیره‌ی ایمن، رایگان و طولانی مدت تمامی بذرهای موجود در همه‌ی بانک‌های ژنی جهان موجود است.

برای این انبار در چند کیلومتری در جهت شمال یک فرودگاه کوچک بنام سواالبارد تأسیس شده که در زمان یخ‌زدن آب‌های اطراف جزیره از مسیر هوایی بتوان به آنجا دسترسی داشت.

## سخن آخر

در حال حاضر همه کشورهای جهان که دغدغه تأمین مواد غذایی برای آینده جهانیان را دارند، به این خزانه جهانی بذر کمک می‌کنند. البته برخلاف سایر بانک‌های ژن، این خزانه مسئولیت عملیات تحقیقاتی نداشته و صرفاً انباری برای ذخیره‌سازی بذر به حساب می‌آید. این بانک جهانی بذر به گونه‌ای طراحی و ساخته شده است که اگر روزی برق رسانی به آن غیرممکن شود به علت میزان سرمای منطقه، بذرها تا مدت زیادی سالم و قابل کشت باقی می‌مانند.



نویسنده: نازنین اکبری  
علوم آزمایشگاهی ورودی ۱۴۰۰ علوم پزشکی مشهد

## Phase contrast microscope

A phase contrast microscope is used for living and unstained cells. It is also used to examine the structure and movement of large organelles such as the nucleus and mitochondria and their details. This microscope changes phases in light transmitted through a sample. Translucent translates into changes in brightness in the image.



## Darkfield microscope

In this type of microscope, the light of the light source only hits the sides of the sample, so the sample can be seen clearly in the dark. The resolution of this type of microscope is higher than a bright field.

microscope, and by using a dark field microscope, more details of the sample can be seen.



## Electron microscope

An electron microscope uses electrons as a source of illumination. electron microscopes have a higher resolving power compared to light microscopes and can reveal the structure of smaller objects.

Electron microscopes are used to investigate the substructures of a wide variety of biological and inorganic samples, including microorganisms, cells, large molecules, biopsy specimens, metals, and crystals.

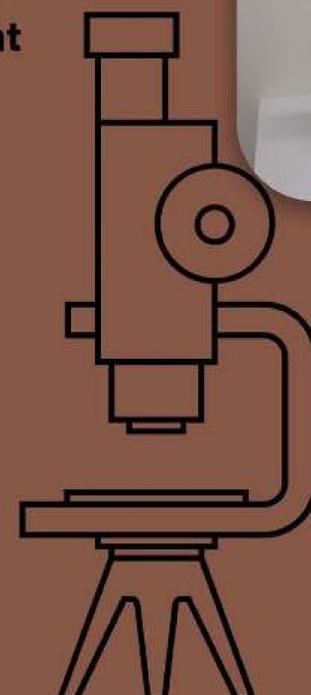


## Fluorescence microscope

First, the sample is stained with fluorescent dye. In this case, the fluorescent dye absorbed by the cell absorbs light in a certain wavelength and emits it in a higher and specific wavelength. In modern fluorescence microscopes, only the fluorescent light emitted by the sample is seen as an image.



نویسنده: امیرمحمد ریاحی  
علوم آزمایشگاهی ورودی ۹۹ علوم پزشکی و ارستگان



# Types of Microscopes



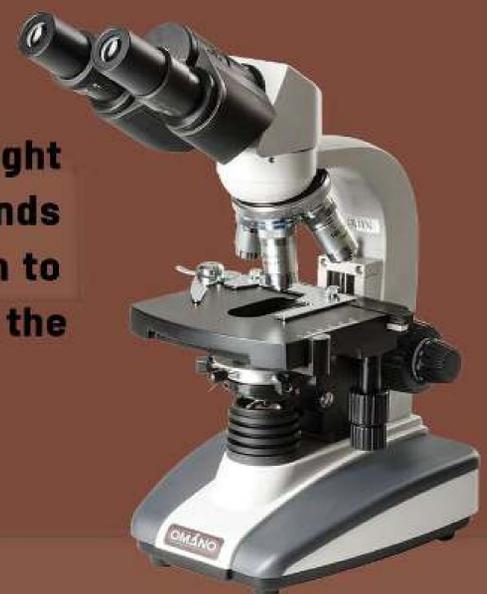
**The knowledge of magnifying lenses dates back to the time of Archimedes.**

**Robert Hooke observed dead cells in cork slices for the first time in 1665 under the preliminary microscope that he had made, and called them "cells", which means a small room in the Latin language.**

**The first use of a microscope to describe microbes recorded in history is related to Antoine Lyon Hook (1632-1723) from the Netherlands. All kinds of microorganisms, bacteria, fungi, and parasites described**

## Light microscope

**The most common microscopes that are used today are light microscopes. The performance of a light microscope depends on the quality and correct use of the condenser lens system to focus light on the specimen and the objective lens to capture the light from the specimen and form an image.**



## مردن در تضاد با زندگی کردن نیست، یکی از اجزای زندگیست

سگهای ولگرد بانگو (Bungou Stray Dogs) یک مجموعه مانگای سینن ژاپنی است که در سال ۲۰۱۲ توسط "کافکا آساگیری" نوشته و توسط "سانگو هاروکاوا" مصورسازی شده است و فصول آن به ۱۹ جلد می‌رسد. این انیمه توسط استودیوی معروف Bones ساخته شده است. فصل اول و دوم آن در سال‌های ۲۰۱۶ و ۲۰۱۷ به نمایش درآمده‌اند و فصل سوم آن نیز در سال‌های ۲۰۱۸ و ۲۰۱۹ پخش شده است.

دنیایی که در آن انسان‌هایی با قدرت‌های ماوراءالطبیعی متولد می‌شوند، و سه سازمان حکومت اصلی را در دست دارند. دنیایی که جاسوس‌های چهارجانبه در سکوت، همه‌کس را به هم ربط می‌دهند و مافیایی‌هایی که به خاطر شرافت‌شان، آدم نمی‌کشند.

همه‌چیز با بیرون انداخته شدن "آتسوشی ناکاجیما" از یتیم‌خانه شروع می‌شود. او پس از رانده شدن از پرورشگاه، مدتی را بدون پناه گذراند؛ به حدی که نزدیک بود از شدت گرسنگی بمیرد! تا اینکه "آتسوشی" تصادفاً خودکشی کارآگاهی به نام "اوسامو دازای" را متوقف می‌کند. او در طی تعاملات خود با "دازای" متوجه موهبت فوق‌العاده‌ای در خود می‌شود که قادر است او را در نور ماه به یک ببر سفید تبدیل کند. در واقع همین موهبت بود که باعث شکنجه و بیرون انداخته شدن او از یتیم‌خانه شد. "دازای"، "آتسوشی" را در سازمانی موسوم به سازمان کارآگاهی مسلح، استخدام می‌کند. این سازمان به حل مشکلاتی می‌پرداخت که پلیس و نیروهای عادی دولتی، از حل کردن‌شان عاجز هستند و همین امر باعث شد که "آتسوشی" هدف اعضای مافیای بندر قرار گیرد.

از نکات حائز اهمیت این مجموعه برقراری تعادل بین طنز و بدیهیات است. روایتی فانتزی که با منطقی‌ترین حالت ممکن، تعادل را بین واقعیت و قدرت‌های فراانسانی برقرار کرده است. در این روایت، خبری از آنتاگونیست‌هایی که بی‌دلیل شرور و قوی هستند نیست و گاهی اوقات، ویلین‌ها از قهرمانان اصلی دوست‌داشتنی‌تر می‌شوند. مشهود است که انیمه bungou stray dogs می‌داند که دیگر کسی از یک شخصیت منحصراف سفید یا سیاه خوشش نمی‌آید. بلکه یک شخصیت باید در قابل‌باورترین حالت ممکن به سر برسد.

# «به دنیای انیمه سگ‌های ولگرد بانگو خوش آمدید»



یک سبک از طراحی با دست و پویانمایی رایانه‌ای (انیمیشن) است که خاستگاه آن ژاپن بوده است و معمولاً بر مبنای مانگا، لایت ناول، یا بازی‌های ویدئویی ساخته می‌شود. کمیک یا رمان گرافیکی است که از ژاپن نشأت گرفته است.

به سبکی از مانگا و انیمه اطلاق می‌شود که برای مخاطبان بالغ در نظر گرفته شده است.

آنتاگونیست نیروی مخالف پنتاگونیست است که ممکن است انسان، حیوان، هیولا و یا ماشین باشد. آنتاگونیست به هر وسیله‌ای می‌خواهد سد راه قهرمان قصه شود و ضد قهرمان است اما صرفاً شرور نیست.

ویلن به طور مستقیم به شخصیتی شرور و پلید اشاره دارد اما در فارسی به اشتباه، ویلن معادل آنتاگونیست شناخته می‌شود.

## ترکیبی به اسم "آتسوشی" و "دازای"

داستان بیشتر از "آتسوشی" روایت می‌کند، اما شخصیت "دازای" نیز در این انیمه از اهمیت بسزایی برخوردار است. "آتسوشی" شخصیت مهربانی دارد و در بیشتر مواقع احساساتش بر وی غلبه می‌کند و روی تصمیماتش تأثیر می‌گذارد. یکی دیگر از نکات جالب

این شخصیت بدشانس بودن او و قرار داشتن در برترین نقطه و در بدترین زمان است که همواره برایش مشکلات زیادی ایجاد کرده است. او در حالی که از گذشته خود فرار می‌کند، بدلیل طرد شدنش از یتیم‌خانه، بیش از معمول برای زندگی خود و دیگران اهمیت قائل می‌شود.

"دازای" عنصر اصلی داستان و چه‌بسا مهم‌ترین شخصیت این انیمه است. شخصیت او در اوایل، بخش‌های کم‌دی داستان را تشکیل می‌دهد اما رفته رفته باتوجه به گذشته و اتفاقات پایانی فصل اول، شخصیت "دازای" بسیار گسترده‌تر و قابل درک‌تر می‌شود. جدیت او در مأموریت‌ها و شوخ طبعی‌اش در مواقع دیگر، تناقض بسیار زیبایی را در این شخصیت بوجود آورده‌است، اما مهم‌ترین رویکرد داستان در مورد او، وجود داستان و سرگذشت بسیار غنی‌اش است.

نام بیشتر شخصیت‌های انیمه "سگ‌های ولگرد بانگو" از نویسندگان و شاعران معروف الهام گرفته شده‌است که روشی‌ست خلاقانه برای ادای احترام به این افراد بزرگ و با ویژگی‌ها و توانایی‌های هر یک از شخصیت‌ها نیز هماهنگی دارد. شخصیت‌ها بیشتر از ادبیات ژاپن انتخاب شده‌اند و در روند داستان نویسندگان غربی (مانند ادگار آلن پو، هرمان ملویل، اسکات فیتزجرالد و...) و روسی (فیودور داستایوسکی، الکساندر پوشکین و...) هم ظاهر می‌شوند. علاوه بر نام شخصیت‌ها، قدرت خاص آن‌ها نیز اشاره مستقیمی به معروف‌ترین آثار هر یک از این نویسندگان و شاعران دارند؛ برای مثال، "اوسامو دازای" و قدرت (نه آدمی) یا (زوال بشری) به معروف‌ترین رمان او اشاره دارد. شخصیت‌های انیمه خصوصیت‌های خاصی را نیز از منبع الهام خود به ارث می‌برند. برای مثال، "دازای" داستان همانند "دازای" واقعی، میل به خودکشی دارد.

در انیمه قدرت "آتسوشی" به او اجازه می‌دهد به بیر سفیدی تبدیل شود و در واقعیت، "آتسوشی ناکاجیما" نویسنده‌ای ژاپنی است که با داستان کوتاه معروف tiger poet شناخته می‌شود. این داستان در رابطه با مردی است که به بیر تبدیل می‌شود، اما ویژگی‌های انسانی خود و قدرت تکلمش را حفظ می‌کند.



## روابط بین شخصیت‌ها

"چویا ناکاهارا" به‌عنوان یکی از پنج مدیر اجرایی برتر مافیای بندر و شریک و دوست سابق "دازای" شناخته می‌شود. او نیز یکی دیگر از شخصیت‌های محبوب این انیمه است که رابطه و مجادله‌هایش با "دازای" بسیار دیدنی‌ست. یکی از نکات جذاب روند داستان، همکاری و شراکت گروه‌های متقابل داستان برای شکست دادن دشمنی مشترک است. مانند همکاری "چویا" و "دازای" و یا "آتسوشی" و "آکوتاگاوا". در فصل اول، انیمه به زمان حال روایت می‌شود و در فصل دوم با روایت گذشته، علت کینه، دشمنی، همکاری یا دوستی شخصیت‌ها مشخص می‌شود.

"ریونوسکه آکوتاگاوا" با عنوان «سگ وحشی» بندر مافیا، تمایلی حاد برای ارتکاب جنایات خشن را به تصویر می‌کشد تا بتواند علاوه بر اهداف مافیا، منافع خود را نیز پیش ببرد. تمایل شدید "آکوتاگاوا" برای به‌دست آوردن تأیید "دازای"، منجر به ایجاد کینه شدیدی نسبت به شاگرد جدید او، "آتسوشی" می‌شود.

## تاثیر شخصیتی که حرف‌های نگفته دیگری را می‌شنود

تقریباً در تمام فصل اول و دوم انیمه، متوجه ضعف و آشفتگی شخصیت "آتسوشی" هستیم. "آتسوشی" نوجوان ۱۵ ساله‌ای است که توسط "دازای" وارد مسیر جدید از زندگی شده اما بدلیل خاطرات بد و شکنجه‌های روحی و جسمی دوران کودکی، با هر شکست یا چالشی پا پس می‌کشد و به‌شدت به هم می‌ریزد. او با وجود موهبتی که دارد، حتی نمی‌تواند از خودش دفاع کند. گذشته مدام بر زندگی او سایه می‌اندازد و بر تمام تصمیم‌گیری‌هایش تاثیر می‌گذارد. به‌نظر می‌رسد "آتسوشی" هر چقدر هم از آن پسر بچه‌ای که توسط مدیر یتیم‌خانه اذیت و تحقیر می‌شد فاصله بگیرد و زندگی‌اش را خلاف حرف‌های مدیر بسازد، باز هم نمی‌تواند آرامش را به‌دست آورد. در این میان تنها کسی که می‌تواند به "آتسوشی" کمک کند "اوسامو دازای" است، زیرا بعد از هربار شکست، او نه فقط به‌عنوان مربی، بلکه مانند دوستی دلسوز با "آتسوشی" در مورد کودکی‌اش حرف می‌زند.



در اوایل فصل دوم "اوداساکو" برخلاف دیگران که سعی در از بین بردن میل به خودکشی "دازای" داشتند، حرفی به او می‌زند که زمینه تغییری اساسی در زندگی‌اش می‌شود؛ حتی اگر همچنان تمایل به خودکشی دارد.

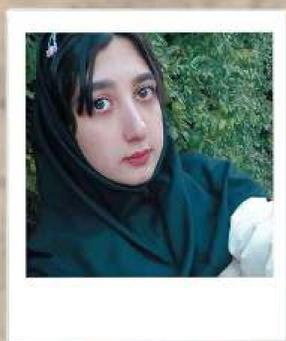
"دازای" زندگی را فرآیندی بی‌معنی و بی‌ارزش می‌داند و همین باعث شده بود که هم تمایل به خودکشی داشته باشد و هم به قتل و آسیبی که در ماموریت‌های مافیای بندر به مردم وارد می‌شد، بی‌تفاوت باشد. اوداساکو اگرچه نتوانست میل به خودکشی را در "دازای" از بین ببرد اما باعث روی آوردن او به کمک و مراقبت از مردم بی‌گناه شد و در آینده، معنای زندگی او را تغییر داد.

در پایان باید اضافه کرد، انیمه «سگ‌های ولگرد بانگو» صرفاً روایت‌کننده یک داستان سرگرم‌کننده و اکشن نیست. این انیمه، به جزئیاتی می‌پردازد که نظر مثبت بیننده را به خود جلب کرده و با بی‌پروایی، داستان دنیایی را تعریف می‌کند که بیشتر از یک دنیای داستانی با عناصر فانتزی، شبیه دنیای واقعیست. با وجود تمام شوخی‌ها و خنده‌ها، این انیمه همواره از آن سری‌هایی بوده که پتانسیل تبدیل شدن به یک اثر تلخ را داشته‌است.

لازم به ذکر است که به دلیل تعداد زیاد شخصیت‌های اصلی این انیمه، نتوانستیم در این مطلب به تحلیل و معرفی همه‌شان بپردازیم اما اصل مطلب بیان شده‌است و از ارزش شخصیت‌های تاثیرگذاری مانند کونیکیدا، رامپو و ... یا شخصیت‌هایی که شما بیشتر با آن‌ها ارتباط برقرار کرده‌اید کم نمی‌شود.

یکی از چالش‌هایی که در آن متوجه حضور "دازای" می‌شویم، وقتی است که خبر مرگ مدیر یتیم خانه بعد از چندسال به "آتسوشی" می‌رسد. "دازای" از او می‌خواهد که به جای حمل‌کردن تنفر و ابراز بی‌تفاوتی، احساسش را بپذیرد و به او می‌گوید اشکالی ندارد که در کودکی مدیر پرورشگاه را پدرخوانده خود می‌دانسته و او را دوست داشته است. از او می‌خواهد برای مرگ مدیر گریه کند و تلاش می‌کند احساساتش را طبیعی نشان دهد تا "آتسوشی" را از درگیری با گذشته‌اش نجات دهد. "دازای" به "آتسوشی" می‌گوید: «هیچ کس نیست که واقعا بتونه عمق احساسات یکی دیگه رو درک کنه. تنها می‌تونی با خودت برداشت کنی که درک کردی.» تا به او بگوید اگر متوجه احساسات متفاوتی از آدمهای اطرافش شد فکر نکند که چیزی اشتباه است و انتظار درک شدن از جانب کسی را نداشته باشد.

و اما رابطه‌ی بین "اوداساکو" و "دازای" که در اوایل فصل دوم در یک دوستی سه نفره با "بانگو" نشان داده می‌شود، در تغییر مسیر زندگی "دازای" اهمیت زیادی دارد و باعث بیرون آمدن او از مافیای بندر و پیوستن به آژانس کاراگاهی می‌شود.



نویسنده: مهدیه ادیبی  
ورودی ۹۹ روانشناسی فردوسی مشهد



اساتید محترمی که در این شماره از نشریه در کنار ما بودند و به  
تیم سیناپس یاری رساندند:

دکتر محمد حین احمدی

دکتر سعید عامل جامه دار

دکتر مهراان غلامین

دکتر علیرضا نشانی

سیناپس

