



نقش سطح بیومتریال در فرآیند سیگنالینگ دهی سلول های سیستم ایمنی

صفورا عشاقی^۱

هیات علمی، موسسه آموزش عالی دانش پژوهان پیشرو

soshaghi@yahoo.com

سید محمد رضا لقمانیان^۲

هیات علمی، دانشگاه آزاد اسلامی خوراسگان

m_loghmanian@yahoo.com

سمیرا عشاقی^۳

متخصص طب فیزیکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

soshaghi@yahoo.com

مائده باقرزاده^۴

دانشجو، موسسه آموزش عالی دانش پژوهان پیشرو

soshaghi@yahoo.com

چکیده

دانشمندان زیست پزشکی از فرآیندهای شیمی موجود در طبیعت به عنوان الهام بخشی برای طراحی مواد زیستی و راه حل های درمانی یا جایگزین های بافتی، استفاده می کنند. در حالی که رویکردهای قابل توجهی به طراحی و اعتبار سنجی بیومواد اختصاص داده شده است، ماهیت تعاملات آنها با ریزمحیط زیستی اطراف معمولاً نادیده گرفته می شود. این شکاف دانش می تواند به دلیل درک ضعیف ما از مسیرهای سیگنالینگ بیوشیمیایی با خواص فیزیکوشیمیایی بهینه، باشد. موفقیت پاسخ میزبان به بیومواد، که به عنوان زیست سازگاری شناخته می شود، در اصول شیمیایی به عنوان ریشه هر دو مسیر سیگنال دهی سلولی در بدن و نحوه طراحی سطح زیست ماده بستگی دارد. در این بررسی به مسیرهای انتقال سیگنال بیوشیمیایی یک ماده زیستی با تاکید بر فیزیکوشیمی سطح آن می پردازیم. از آنجایی که هدف ما نشان دادن نقش شیمی در تداخل بین ویژگی های فیزیکوشیمیایی سطح و پاسخ های بدن است، مسیرهای اصلی انتقال سیگنال بیوشیمیایی درگیر در زیست سازگاری را به طور خلاصه برجسته می کنیم.

واژه های کلیدی: سلول، سیستم ایمنی، خواص فیزیکوشیمیایی، سطح نهایی

¹ -صفورا عشاقی



1- مقدمه:

برای طراحی بیومتریال ها مورد استفاده قرار گرفت، اصلاح و بهبود ایمنی بیولوژیکی آنها از جمله موارد پر چالش در این زمینه بوده است.

چند دهه پیش، جیمز اندرسون واکنش های بین جسم خارجی با بیومتریال ها را با نشان دادن پاسخ های التهابی کوتاه مدت و بلند مدت به بیومتریال و نقش اساسی ماکروفاژها در هر مرحله را تعریف کرد.

با توجه به کار گروه اندرسون و همکاریانش، درک دانشمندان مهندسی پزشکی از پاسخ های مولکولی و سلولی از بیومتریال ها، افزایش یافته است به طوری که امروزه در طراحی هر بیومتریالی، تاثیر آن بر پاسخ های جسم خارجی و زیست سازگاری هایش را تعیین می کنند.

کلا بیومواد طراحی شده باید تمایل زیادی به سلول های هدف داشته باشند تا مسیرهای سیگنالینگ بیوشیمیایی را به سمت تشکیل بافت جدی تحریک کنند. این توانایی کاملاً به ویژگی های شیمیایی خاص سیستم مواد و محیط زیستی بافت هدف، بستگی دارد.

خواص فیزیوشیمیایی سطح بیومتریال مانند بارها، گروه های عاملی، بخش های بیولوژیکی و غنی سازی یون، نقش کلیدی در هدایت پاسخ های بیولوژیکی به بیومتریال ایفا می کنند که می تواند از بافتی به بافت دیگر متفاوت باشد.

از آنجایی که بافت ها و سلول های مختلف، سیگنال های شیمیایی و ویژگی های فیزیکی متفاوتی دارند، نمی توان

اساساً هنگامی که با صدمات شدید بافتی مواجه می شویم، بدن قادر به ترمیم بافت های آسیب دیده نخواهد بود. با ایجاد و ظهور رشته های مهندسی بافت و مهندسی پزشکی، راهکارهای امیدوار کننده ای جهت ترمیم و یا جایگزین بافت آسیب دیده، در دسترس قرار گرفت. اگرچه، برای طراحی بیومتریال ها به عنوان جایگزین بیولوژیکی، باید اصول شیمیایی، در نظر گرفته شود. مثلاً هنوز یک مشکل و یک شکاف حیاتی در تطبیق موفقیت آمیز بین ویژگی های فیزیوشیمیایی سطح بیومتریال با مسیرهای انتقال سیگنال های بیوشیمیایی در داخل بدن وجود دارد.

برای ایجاد برهمکنش بسیار قوی بین سطح بیومتریال و سلول ها، نوع ماده و شیمی سیستم بیولوژیکی هدفمند، باید مد نظر قرار گرفته شود. از نقطه نظر مهندسی مواد، هر ویژگی فیزیوشیمیایی از سطح بیومتریال (مانند توپوگرافی، سفتی، انرژی آزاد سطح و گروه های عاملی) به شدت بر مکانیزم های بیوشیمیایی تاثیر گذار هستند همچنین استفاده از تکنیک ها و استراتژی های شیمیایی برای بهبود خواص سطحی، می تواند در تعاملات بیومتریال و سلول تاثیر بگذارد.

2- مطالعات مروری

در اوایل قرن بیستم، انقلابی شگرف در راهبردهای درمانی و تشخیصی از طریق طراحی بیومتریال های مصنوعی با دستکاری در شیمی مواد رخ داد. از آنجایی که علم شیمی



گفت که آیا یک ماده سازگار با یک بافت، برهم کنش مثبتی با سایر انواع سلول ها و بافت ها ایجاد می کند یا خیر.

پاسخ میزبان به بیومواد، عمدتاً از سیگنال ها و نشانه های بیوشیمیایی سرچشمه می گیرد. پاسخ های بدن به بیومتریال ایمپلنتی کاشته شده، معمولاً به عنوان دنباله ای از واکنش های بدن تعریف می شوند که بلافاصله بعد از کاشت بیومتریال، شروع می شوند.

با این مفهوم، پس از کاشت بیومتریال، آسیب های بافتی، چندین آبشار سیگنال دهی شیمیایی را تحریک می کند که منجر به پاسخ های التهابی مزمن و همچنین بهبود زخم می شود.

3- روش ها

جذب پروتئین، نوتروفیل ها و ماکروفاژها، فاز التهابی حاد را هدایت می کنند. این حالت و در این مرحله، اساساً، مسئول تشکیل ماتریکس موقت و تمیز کردن محل زخم است که می تواند از چند ساعت تا چند روز طول بکشد.

پس از انتشار برخی نشانه های بیوشیمیایی، رگ های خونی شروع به انبساط می کنند و در نتیجه خون بیشتری به ناحیه آسیب دیده جریان می یابد. برخی از پروتئین های خون و بافت (مانند فیبرونکتین، فیبرینیون، تیرونکتین، آلبومین و فاکتورهای رشد) و همچنین لکوسیت ها آزاد می شوند که به اندوتلیوم عروق خونی می چسبند.

پروتئین های کوچک سریع تر حرکت کرده و جذب اولیه روی سطوح بیومتریال را تشکیل می دهند.

با این حال، پروتئین های بزرگتر میل ترکیبی بیشتری به سطح دارند که آن هم به دلیل مساحت سطح بیشتر آنها است. بیشتر پروتئین ها حداقل یک ناحیه اکتیو برای جذب روی سطح بیومتریال، لیگاندها و گیرنده ها را دارند.

گیرنده ی ECM (مولکول های خارج سلولی)، یک سیگنال از قسمت بالایی را می پذیرد و در نتیجه ساختارش را تغییر می دهد و نهایتاً منجر به تحریک تشکیل یک دامنه اتصال لیگاند می شود.

مونوسیت ها، ماکروفاژهای نوع 2 و لنفوسیت ها، فاز التهابی مزمن را کنترل می کنند. در طی این مرحله، گرانولاسیون بافت، نفوذ فیروبلاست و نئواسکولاریزاسیون رخ می دهد که نهایتاً منجر به تشکیل رگ های خونی و بافت همبند در جهت بهبود زخم، می شود.

در مرحله بهبود زخم، تکثیر فیروبلاستها و اندوتیال عروقی سلول ها، لخته فیبرین را به یک بافت گرانولاسیون بسیار عروقی تبدیل می کند. در این مرحله، حضور چندین فاکتور رشد، از جمله فاکتور رشد مشتق از پلاکت، فاکتور رشد فیروبلاست و نکروز تومور و... مهم است.

فاکتور فیروبلاست ها همچنین در سنتز کلاژن و پروتئوگلیکان ها فعال هستند که منجر به جایگزینی بافت ECM می شود. بسته به شدت آسیب در محل کاشت، نوع



بافت و خواص بیومتریال، فاز حاد کمتر از یک هفته و فاز مزمن حدود دو هفته، طول می کشد.

بنابراین، با تعاریف فوق الذکر، پاسخ بدن به بیومواد، توانایی یک بیومتریال برای تحریک حداقل پاسخ های التهابی، موفقیت آن را مشخص می کند. از این رو، تمرکز در طراحی بیومواد بر کاهش پاسخ های جسم خارجی از طریق هدایت پاسخ های ماکروفاژ است.

در نتیجه هماهنگ سازی بین التهاب و رفع آن برای بهبود زخم ضروری است که به مسیرهای سیگنالینگ بیوشیمیایی بستگی دارد.

نهایتا با کاشت ایمپلنت، میزبان واکنش داده (پاسخ های التهابی و...) و با فعال شدن سلول های ایمنی مونوسیت ها و ماکروفاژها به سطح ایمپلنت می چسبند. پس توپوگرافی ایمپلنت، بر اتصال ماکروفاژها بر روی سطح بیومتریال، تاثیرگذار است.

پروفسور امیر قائم مقامی و تیمش از دانشگاه نانتینگهام توضیح داده: ما به دنبال راه هایی برای ایجاد موادی هستیم که بتوانیم آن ها را با اطمینان در بدن قرار دهیم، بدون اینکه سیستم ایمنی بدن به آن حمله کند و باعث رد آنها شود. آنها با بررسی چگونگی استفاده از توپوگرافی و خصوصیات شیمیایی یک ماده برای طراحی سطوح (Immune-Instructive) به منظور استفاده بالقوه در ایمپلنت ها، کمک گرفته و توپوگرافی و خصوصیات شیمیایی یک بیومتریال بر عملکرد ماکروفاژها و در نتیجه واکنش های

بدن به اجسام خارجی (بیومتریال ها) را بررسی کردند. آنها در دانشگاه نانتینگهام، با استفاده از الگوریتم هوش مصنوعی برای مدل سازی روابط بین سیستمی مواد، پاسخ های سلولی که این مواد را تولید می کنند، کمک گرفته اند.

نتایج این تحقیق نشان داد، پلیمرهای مختلف Immune-Instructive، مقادیر مختلفی از پروتئین ها را جذب می کنند که برای پاسخ ماکروفاژها مهم است.

دو مقاله با عناوین زیر در جهت بهبود پاسخ سیستم ایمنی بدن در برابر سطوح بیومتریال انتشار پیدا کرده است.

الف) مدولاسیون ایمنی توسط طراحی : استفاده از توپوگرافی برای کنترل اتصال مونوسیت های انسانی و تمایز ماکروفاژها

ب) پلیمرهای آموزنده ایمنی فتوتیپ ماکروفاژ را کنترل و پاسخ بدن به جسم خارجی را در آزمایشات In vivo تعدیل می کنند.

4- نتیجه گیری

خواص سطحی بیومتریال ها در کنترل فعل و انفعالات بیولوژیکی، نقش بسیار مهمی را ایفا می کنند. سلول ها و یا بافت ها، محرک های متفلوتی را از سطوح، حس می کنند و بر این اساس، پاسخ می دهند. سلول ها، سیگنال های الکتریکی دارند و باید عملکردشان نزدیک به بافت نرمال باشد. پاسخ بیولوژیکی نسبت به این سطوح می تواند منفی باشد، مانند : پاسخ های ایمنی و می تواند مثبت باشد، مانند :



بازسازی بافت. (باید پاسخ ایتیمم بدهد : ایمپلنت، رد نشود
و بافت پوششی ایجاد شود.)

در نتیجه یک سطح ماده ی بیومتریال، باید چند منظوره باشد
که فرآیند بیولوژیکی مناسب را آغاز کرده و عوارض
جانبی ناخواسته را سرکوب نماید.

5- منابع

1- F.-M. Chen and X. Liu, Prog. Polym. Sci., 2016, 53, 86–168.

2-M. Rahmati, C. P. Pennisi, A. Mobasheri and M. Mozafari, Cell Biology and Translational Medicine, Springer, 2018, vol. 3, pp. 73–89.

3-A. Khademhosseini and R. Langer, Nat. Protoc., 2016, 11, 1775–1781.

4- C. P. Bergmann and A. Stumpf, Dental Ceramics, Springer, 2013, pp. 55–65.

5-M. Rahmati, C. P. Pennisi, E. Budd, A. Mobasheri and M. Mozafari, Cell Biology and Translational Medicine, Springer, 2018, vol. 4, pp. 1–19.

6- S. J. Lee, J. J. Yoo and A. Atala, Clinical Regenerative Medicine in Urology, Springer, 2018, pp. 17–51.

7- S. N. Alhosseini, F. Moztarzadeh, M. Mozafari, S. Asgari, M. Dodel, A. Samadikuchaksaraei, S. Kargojar