

رمز گشایی چند وجهی بازسازی کبد انسان

کشیدن بافت‌های سالم به داخل زخم‌ها در حین بهبودی پس از آسیب هستند، که به طور اساسی شکاف را پُر می‌کنند و اجازه می‌دهند بازسازی سلولی انجام شود.

پژوهشگران می‌گویند این کشف تازه می‌تواند درمان بیماری‌های کبد را متحول کند. آنها یافته‌های خود را در مقاله‌ای که در اول ماه مه ۲۰۲۴ در مجله Nature منتشر شد، شرح دادند. دکتر نیل هندرسون، استاد دانشگاه و یکی از نویسندگان ارشد این پژوهش، گفت: «فناوری‌های پیشرفته به ما این امکان را داده که بازسازی کبد انسان را برای اولین بار با وضوح بالا بررسی کنیم و شناسایی یک نوع سلول را که برای ترمیم کبد حیاتی است، تسهیل کرده است. مرکز تحقیقات التهاب در دانشگاه ادینبورگ در اسکاتلند در بیانیه‌ای اعلام کرد: «ما امیدواریم که یافته‌های ما، کشف درمان‌های تازه‌ی بسیار مورد نیاز برای بیماران مبتلا به بیماری کبدی را تسریع کند.»

هندرسون و همکارانش برای بررسی بهتر این روند، بافت کبد بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی پیوند شده را مورد بررسی قرار دادند. اگرچه بسیاری از سلول‌های کبدی این بیماران می‌توانستند تکثیر شوند، اما کبد آنها هنوز نشانه‌هایی چشمگیری از آسیب را نشان می‌داد. در اینجا، تیم پژوهش به فکر افتادند که آیا ترمیم کبد به چیزی بیش از ساخت سلول‌های جدید برای جایگزینی سلول‌های آسیب‌دیده نیاز دارد؟ بدین روی این تیم به توالی یابی ژن‌های سلول کبدی پرداختند و ژن‌های بیماران مبتلا به نارسایی حاد کبدی را با افراد سالم مقایسه کردند. بدین سان که در آغاز نمونه‌ی کبد پیوند شده‌ی بیمارانی که به علت‌های مختلف دچار نارسایی حاد کبدی شده بودند و نیز بیمارانی که دارای بیماری مزمن کبدی، از جمله بیماری استئاتوتیک کبدی مرتبط با متابولیک، بیماری کبد چرب

«با کار خود جنبه‌های ناشناخته دور از انتظار بازسازی کبد انسان را کشف کردیم. یاخته‌های تازه‌ای در کبد یافتیم؛ هپاتوسیت‌های مهاجری یافتیم که کارشان کمک به بستن زخم در پی آسیب کبد است. از این پس دانشمندان در پی آن خواهند بود داروهایی بسازند برای تشویق کار و افزایش تعداد این یاخته‌های مهاجر؛ از این راه ساختمان میکروسکوپی کبد را بازسازی کنند و به حال طبیعی درآورند. با اصلاح آشفته‌گی‌ها در «سد روده - کبد»، عصر جدیدی برای ابداعات درمانی در زمینه پزشکی بازسازی گشوده خواهد شد.»

کبد توانایی بی‌همتایی برای بازسازی خود دارد. اما در شرایطی که دچار نارسایی حاد شود (ALF)، ظرفیت بازسازی خود را از دست می‌دهد و بیمار چاره‌ای جز پیوند اورژانسی کبد نخواهد داشت. ALF، یک سندرم آسیب شدید کبدی است که بیشتر به طور غیرمنتظره جان افرادی که به ظاهر سالم هستند را به خطر می‌اندازد. دارای شروعی سریع و پیامدی اغلب کشنده (۳۰ درصد مرگ و میر) است.

علل اصلی ALF در بریتانیا و ایالات متحده عبارتند از: سمیت با آسیتامینوفن و هپاتیت غیر-A-E، ایسکمی، آسیب کبدی ناشی از دارو، ویروس هپاتیت B و خودایمنی است. سمیت با آسیتامینوفن شایع‌ترین علت در بریتانیا (۶۵٫۴٪ موارد) و ایالات متحده (۴۵٫۷٪) است. اما در آسیا هپاتیت ویروسی A، B و E علل اصلی ALF است. روشن است که پیوند اورژانسی کبد برای بسیاری از مردم به عنوان تنها گزینه درمانی چندان عملی نیست؛ بنابراین در این موارد نیاز به طراحی داروهایی (pro-regenerative therapies) برای مهار و افزایش ظرفیت بازسازی و ترمیم ذاتی کبد، بسیار ضروری می‌نماید.

در این راستا پژوهشگران نوع جدیدی از سلول را در کبد کشف کرده‌اند (ANXA2+ migratory hepatocyte) که نقش مهمی در ترمیم آسیب دارد. این «سلول‌های رهبر»، مسئول

غیرالکلی؛ کلاژیت صفرای اولیه ناشی از الکل؛ کلاژیت اسکروزان اولیه و بیماری کبد الکلی را برای ارزیابی اینکه کدام بیماری‌های کبدی انسانی پاسخ تکثیر سلولی قابل توجهی دارند، غربالگری کردند.

از کبد غیرآسیب دیده‌ی بیماران تحت عمل جراحی کبد برای متاستاز کولورکتال منفرد که در معرض هموتراپی قرار نگرفته بودند، به عنوان بافت کنترل سالم استفاده کردند. در این میان نتیجه‌ی نمونه‌های نارسایبی حاد کبدی ناشی از استامینوفن و نمونه‌های هپاتیت غیر A-E، نسبت

به بقیه نمونه‌ها و حتی از

نمونه‌های سالم بررسی شده، دارای افزایش تکثیر

سلولی بیشتری بود و این افزایش در

تکثیر سلول‌های کبدی با سن بیمار مرتبط

نبود. بنابراین برنامه‌ی بررسی بازسازی کبد انسان،

بر روی این نمونه‌ها متمرکز شد. این فرایند به تهیه‌ی

«اطلسی» از بازسازی کبد انجامید که در آن نشان می‌دهد که

کدام سلول‌ها و چه زمانی در طول فرآیند ترمیم فعال هستند، از

جمله سلول‌های رهبر تازه یافت شده (ANXA2). این تیم چنین

سلول‌هایی را در موش‌ها نیز یافتند که مشغول کار ترمیم کبد پس

از آسیب ناشی از استامینوفن بودند. آنها متوجه شدند که در

فرایند بهبود زخم، ابتدا سلول‌های رهبر نمایان می‌شود تا پیش

از اینکه تکثیر سلولی به بسته شدن بیشتر شکاف بیانجامد،

به سرعت زخم را ببندند و به گفته‌ی نویسندگان، این مقاله:

این نشان می‌دهد که کبد پیش از ساخته شدن بافت تازه برای

جلوگیری از ورود باکتری از روده به اندام و ایجاد عفونت گسترده،

بسته شدن را در اولویت قرار می‌دهد.

این پژوهش بزرگ با همکاری پژوهشگران مراکز گوناگونی

انجام شد. ولی به طور ویژه توسط تیم‌هایی از محققان دانشگاه

ها و نهادهای معتبر زیرانجام شد:

♦ دانشگاه ادینبورگ: در بخش‌های متعددی مانند مرکز تحقیقات

التهاب و مؤسسه ژنتیک و سرطان MRC.

♦ دانشگاه کمبریج: در موسسه سرطان اولیه و دپارتمان پزشکی.

♦ دانشگاه بیرمنگام: به ویژه در مرکز تحقیقات بیومدیkal NIHR

بیرمنگام و موسسه ایمونولوژی و ایمونوتراپی.

♦ دانشگاه نگرزاس: در مرکز پزشکی جنوب غربی

موسسه Wellcome Sanger و آزمایشگاه بیولوژی مولکولی اروپا.

در مجموع، بیش از ۳۰ پژوهشگر در این پژوهش مشارکت

داشتند که دربرگیرنده طیف گسترده‌ای از تخصص‌ها در

زمینه‌های مختلف بود. این همکاری گسترده ماهیت چندرشته‌ای این تحقیق را برجسته می‌کند و تلاش متخصصان در تخصص‌های کبدشناسی، ژنتیک، تحقیقات سرطان و بیوانفورماتیک برای دستیابی به درک جامع بازسازی کبد، نتیجه بخش بود.

در این پژوهش از چندین فناوری پیشرفته به خوبی استفاده شده است. کلیدی‌ترین‌های آن‌ها، در این میان عبارتند از:

♦ **توالی‌یابی RNA تک هسته‌ای (snRNA-seq):** این

تکنیک برای نمایه‌سازی بیان ژن در سطح تک

سلولی استفاده شد، تا امکان تجزیه و تحلیل

دقیق تنوع سلولی و حالات درون کبد، در

بافت‌های کبد سالم و آسیب‌دیده حاد را

فراهم می‌کند.

♦ **ترانسکریپتومیکس فضایی:** این روش

داده‌های بیان ژن را با اطلاعات مکانی

ترکیب می‌کند و محققان را قادر می‌سازد تا

مکان‌هایی که ژن‌های خاص در بافت بیان

می‌شود را نقشه‌برداری کنند. این برای درک زمینه فضایی

بازسازی کبد، به ویژه شناسایی مکان‌های انواع سلولی

خاص و تعاملات آنها بسیار مهم بود.

♦ **Multiplex smFISH:** با برجسب گذاری نشانگرهای

mRNA ویژه، smFISH می‌تواند جمعیت سلول‌های کبدی

احیاکننده و سایر انواع سلول‌های دخیل در ترمیم کبد را

شناسایی و شمارش کند. ای روش نقشه‌های دقیق از محل

قرارگیری این سلول‌ها در بافت کبد را ارائه می‌کند.

♦ **تصویربرداری چهار بعدی درون حیات (Intravital):**

این تکنیک تصویربرداری با تکنولوژی بالا، امکان تجسم

بافت‌های زنده را در زمان واقعی فراهم می‌کند. از آن

برای مشاهده پویایی بازسازی کبد، مانند حرکت و رفتار

سلول‌های کبدی در طول فرآیند بازسازی پس از آسیب

استفاده شد.

این فناوری‌های پیش‌های جامعی را در مورد مکانیسم‌های

سلولی و پویایی فضایی بازسازی کبد ارائه کردند که منجر

به کشف زیرجمعیت‌های جدید سلول‌های کبدی و نقش

آن‌ها در بهبود زخم و ترمیم بافت شد.

ماخذ:

<https://www.nature.com/articles/s2-07376-024-41586>

