الملخص العربي

الملخص العربى

إجتهد العلماء من أجل إيجاد طرق بديله لعلاج أمراض الكلى الحاد منها والمزمن وخلصوا إلى تطوير إثنتين من الإستراتيجيات الهامه ألا وهما:

أولاً: تطوير أساليب الكشف المبكر والعلاجات الذكية لتجديد الكلى، وذلك من اجل التدخل لعلاج أمراض الكلى فى مراحله المبكره

ثانيا: تصميم وتطوير العلاجات الإستعاضية للكلى، مثل أجهزة الكلى الإصطناعية باستخدام استراتيجيات هندسة الأنسجة ،والتى تمكننا من استعادة الأنسجة الكلوية باستخدام الخلايا، وعوامل التجدد،والمواد الحيوية، أو بمزيج من هذه الثلاثة مجتمعه.

إن النهج المستندة إلى خلية والمستندة إلى عامل قد تكون قادرة على التدخل في حالات قصور وظائف الكلى بإحداث تجديد للكلي،ومن الممكن أيضا تطبيق النهج المستندة إلى خلية لزراعة الكلى الجديدة، وايضا الاستراتيجيات التى تستند إلى مواد من المكن أن تستخدم لتصميم وتطويرأجهزة الكلى الإصطناعية .

النهج المستندة إلى خلية: حقن الخلايا الجذعية/السلف

لقد أوردت العديد من الدراسات تقارير هامه عن مساهمة الخلايا الجذعية المستمدة من نخاع العظام فى تجديد الكلى. فقد يكون حقن هذه الخلايا مباشرة في الكلى أو في الدم ليودى بها في نهاية المطاف الى الكلى المختلة.

وقد أظهرت دراسات عديدة أن الخلايا الجذعية المستمدة من نخاع العظام يمكن أن تحل محل الخلايا ألانبوبية والخلايا الكبيبية، الخلايا القدمية، والخلايا الخلالية والخلايا البطانية. بعد تضررها ولكن باستثناء التهجين الخلالي، فإن المساهمة النسبية منخفضة جداً ولا تتجاوز بضعة في المائة من مجموع الكسر للخلية المتكاثرة بيد أن هناك مجموعة كبيرة من الأدلة لدور نظيرصماوى للخلايا الجذعية المستمدة من نخاع العظام في عملية الإصلاح. وإعادة البناء بعدالاصابة، وتعزيز معدل التأسيس.

وعلاوة على ذلك، فإنها تنتج مجموعة متنوعة من العوامل نظيرة الصماء، مثل عامل النمو للانسولين ،عامل النمو الناقل و التي يمكن أن تعزز من الإصلاح. فقد ثبت أن حوالي ثلاثون بالمائه من الارومة الليفية العضلية في الكليتين المتليفتين مشتقة من نخاع العظام.

ولذا فمن المهم تنظيم التمايز للخلايا الجذعية المستمدة من نخاع العظام في السائل الخلالى، ويبدو أن الخلايا الجذعية المستمدة من نخاع العظام قادرة على أن تتمايز إلى العديد من أنواع

الخلايا إعتماداً على التكوين المحلي للبيئة، أي النسيج خارج الخلية وعوامل النمو الحالي. لهذا السبب، ينبغي توخي الحذر في استخدام الخلايا الجذعية المستمدة من نخاع العظام للعلاج التجديدى المحلي. لذا فسوف يكون هناك استراتيجية بديلة لاستخدام الخلايا الجذعية المستمدة من نخاع العظام الذي قد تم تمييزه سابقا خارج الجسم نحو نسب كلوي محدد قبل الغرس.

وعلاوة على ذلك، فمن المهم أن نلاحظ أن البيئة المليئة بالبولينا لمرضى المرض الكلوى فى مراحله النهائية تتضعف وظيفيا خلايا السلف مثل خلايا غشائي السلف.

النهج المستندة إلى خلية: الكلى المستحدثه

نهج أخرى مثيرة للاهتمام ألا وهى تشكيل الكلى المستحدثه من مزروع الأنسجة الجنينية، (الطور الاول للكلى). فهناك ميزة كبيرة لهذا النهج وهو أنه أثناء نضوج الأنسجة يزداد الارواء الدموى لها عن طريق المضيف ،والذى بدورة يحسن من التوافق.

ومع ذلك، فالعقبة الرئيسية هى مصدر الأنسجة الجنينية، والتي ترتبط ارتباطاً وثيقا بالقضايا الأخلاقية. في المستقبل، قد تكون هذه الخلايا مستمدة من الخلايا الجذعية الجنينية و التي يمكن توجيهها لانتاج الخلايا الكلوية الظهارية.

ففي الورم المسخى لوحظت هياكل برعمية وكلوة جنينية متوسطة،ناتجه من الخلايا الجذعيه الجنينيه الشبيهه بالفأر مما يوحي بأن التمايز تجاه نسب الخلايا الكلويه من الممكن حدوثه.

وقد أظهرت العد يد من الدراسات إمكانية توليد الخلايا الكلويه الظهاريه من الخلايا الجذعيه الجنينيه.فبعد الحقن، أظهرت هذه الخلايا القدره على الاندماج وتكوين نبيبات فى الكلى الناميةوالتمايز تجاه نسب محدد معقد للغاية ويعتمد على العوامل التي تفرز في البيئة المحلية للكلي النامية؛ وهذا من الصعب تقليده في المختبر.

ومع ذلك فقد أظهرت الدراسات أن الخلايا الجذعية الجنينية، بعد تشكيل الاجسام الجنينية، كانت قادرة على التمييز تجاه نسب الخلايا الظهارية الكلوية باضافة أما (البروتين العظمى التخليقى – اربعه) ، أو عن طريق مزيج من إضافة(البروتين العظمى التخليقى- سبعه) و حمض الريتينويك ، أو بواسطة تعداء الجينات بالجينات.أيضا، فالمواد ومكوناةالانسجة خارج الخلايا والتي تنمو عليها الخلايا الجذعيه الجنينيه في المختبر من العوامل الهامة في تشكيل نبيب كلوي.

على الرغم من أن هذا النهج يبدو جذاباً جداً للتجديد الكلوي فان استخدام الأنسجة الجنينية له ارتباط وثيق بالقضايا الأخلاقية والسلامة. ومع ذلك،فقد أظهرت دراسة مثيرة أن كلا من الهياكل الكبيبية والانبوب الكلوي يمكن أن تنشأ من خلية كلوية أولية واحدة مستنبتة في بيئة ثلاثية الأبعاد .

وعلاوة على ذلك، أظهرت دراسات أخرى أن الكليتين الجديدتين يمكن أن تنتج باستخدام كلي منزوعة الخلايا كسقالة. فمن الواضح من هذه الدراسات انه قد تم إحراز تقدم هائل باستخدام الخلية على أساس النهج. ومع ذلك فالطريق امامنا طويل لانتاجها حقيقة داخل الجسم باستخدام خلايا كلوية مختلفة أو الخلايا الجذعيةعلى الرغم من انتاجها داخل المختبر

النهج المستندة إلى عامل: التسليم لعوامل الكلى التجديديه:

ان استخدام عوامل النموالخارجية لتعزيز التجديد الكلوي قد تمت دراستة بتفصيل كبير. فالعديد من الدراسات، قد اكدت على العلاقة بين جينات عوامل النمو وعملية الاصلاح الكلوى وقد بينت كيفية ونسب اعطاء هذة العوامل ، والذى قد يكون هو الأساس المنطقي لاستراتيجيات إيصال عامل النمو.

ان الحقن الجهازى لعامل النمو البشرى وعامل النمو للخلايا الكبدية يعزز بنجاح الاستعاضة والبقاء على قيد الحياة بعد إصابة الكلى الحادة في نماذج حيوانية. وبالإضافة إلى ذلك،فان اعطاء (عامل النمو للانسولين – واحد) جهازيا قدتم تقييمها في التجارب على الإنسان، وأظهرت تحسنا بعد إصابة الكلى الحادة.

علاوة على ذلك،فقد ثبت من العديد من الأمثلة والتي يتم فيها اعطاء (البروتين العظمى التخليقى – سبعه) عن طريق الوريد أو عن طريق الغشاء البريتونى ، وأسفرت عن استعادة وظيفة الكلى في نماذج حيوانية. ومع ذلك، فهناك عيب كبير الا وهو أن هذه العلاجات قد تؤدي إلى آثار جانبية غير مرغوب فيها في الأجهزة الأخرى لا سيما عندما يعطى الدواء جهازيا. وقد اظهرت عوامل النمو هذه الآثار ،الأمر الذي يعني أنهم بحاجة إلى التوجيه إلى موقع محدد في الجسم.

وبالإضافة إلى ذلك، فان استقرار هذه البروتينات عموما منخفض جداً؛ ولذلك فإن عوامل النمو بحاجة إلى أن تدار مرارا وتكرارا. فعلى سبيل المثال،(البروتين العظمى التخليقى- سبعه) نصف العمرللمصل من ثلاثون دقيقة، ويمكن العثور عليها في الكلى بعد وقت قصير من الإدارة عن طريق الحقن الوريدي.ولذا فمن المهم السيطرة الجيدة على تركيز عامل النمو الصحيح. فعلى سبيل المثال،فقد أظهراعطاء جرعة منخفضة من (البروتين العظمى التخليقى – سبعه) تحفيز تكاثر الخلايا الظهارية، بينما أظهرت جرعة عالية منع التكاثر و استماتة الخلايا الانبوبية المتجددة.

ان استعادة وظيفة الكلى بالتناول الجهازى لعوامل النمو ليس بالضرورة ان يعكس او يغير تطور المرض الكلوى.

إن التجديد الصحيح يتطلب توصيل العديد من عوامل النمو بطريقة محكمة زمانيا ومكانيا.ولذلك فإن التسليم المحلي المتطور و/أو استهداف نظم تحتاج إلى التطوير لتعزيز إصلاح الكلى بنجاح.

النهج القائم على المواد:الكلى المتجددة

في المستقبل، قد تكون هندسة النسيج إحدى الحلول الممكنة للمرضى الذين يعانون من نهاية المرض الكلوى المزمن، بالإضافة إلى الغسيل الكلوي أو زراعة الكلى ومن الناحية المثالية، فالكلية نتاج هندسة الأنسجة يجب ان تكون قادرةعلى القيام بجميع وظائف الكلى. وبالنظر إلى بنية كلوية بالغة التعقيد والتنوع الكبير في أنواع الخلايا، أي أكثر من خمس عشرة من مختلف الخلايا،فان انتاج كلية جديدة كاملة عن طريق الهندسة الحيوية أمر يكاد ان يكون مستحيلاً.ولذلك، فهناك نهج آخر للهندسة الحيوية للجهاز الكلوي خارج الجسم باستخدام غشاء ونوع وحيد من الخلية الكلوية يحتوي تشكيل طبقة وحيدة من الخلايا تهدف في نهاية المطاف ان تحل محل وظائف الغدد الصماء والايض للوظائف الكلوية.فمثل هذة الكلى الصناعية الحيوية يمكن تطبيقها كجهاز مساعدة كلوي ، وتمارس وظيفتها عند وضعها في تسلسل مع وحدة غسيل الكلى التقليدية.

وقد استخدم الباحثون العديد من خطوط الخلايا الظهارية الكلوية من أصل خنزيري أومن الكلاب، أي. على التوالي خلايا(لويس- سرطان الرئة الخنزيري الكلى) وخلايا (الكلى الناب مدين-داربي) (مدك).

وعلى الرغم من الطبقات المتكدسة من الخلايا (م . د. ك)على ألاغشية متعددة الكربون في البداية الا انها لا تستطيع نقل الصوديوم ، وكذا لا يمكن استمرار الخصائص الوظيفية بعد اسبوعين.وعلاوة على ذلك، فقدان وظيفة توزيع ونقل الصوديوم والبوتاسيوم عن طريق الادينوسين ثلاثى الفوسفات ونمو متعدد الطبقات، ونخر. ويمكن الإبقاء على إعادة استيعاب الماء والجلوكوز والصوديوم حتى عشرة أيام عندما كانت تستخدم الخلايا (لويس- سرطان الرئة الخنزيري الكلى).الأهم من ذلك نوع المواد المصنعة للغشاء وايضا ما يحيط بالانسجة خارج الخلايا.

وعلى الرغم من وظيفة النقل المحدودة،فان نشاط الخلايا الظهارية الكلوية يمكنة التخفيف من عواقب الصدمة الانتانية بتحوير مستويات سيتوكين البلازما.

وتحقيقا لهذه الغاية، بينت المرحلة الأولى والثانية من التجارب السريرية أن علاج اتنتين وسبعين ساعة باجهزة الكلى المساعدة قد حسن وزاد من امد البقاء للمرضى الذين يعانون من فشل كلوي حاد.

ان استخدام الخلايا الكلوية الظهارية خارج الجسم يعرضهالفقدان خصائصها سريعا. فتعرض الخلايا الظهارية للكلي لبيئة فيزيائية شاذة، مثل. تقلبات مستويات الجلوكوز، تراكم ونقص الاكتات أو نقص الاوكسجين بالخلايا ، وعدم وجود تفاعلات الخلية الغيروية، تسهم في عدم إحداث التمايز المناسب للحفاظ على ميزات تفاضلية للخلايا الظهارية الكلوية.وقد تركزت الغالبية العظمى من الدراسات في هذا الميدان على إعادة بناء نظام الأنبوبي الكلوي. ومع ذلك فإن إنتاج نظام أنبوبي حيوى –صناعى يكون فقط ممكناً إذا كان متصلاً بجهاز لتنقية الدم و متصلا بوحدة غسيل الكلى أيضاً.

وعلاوة على ذلك،فان تطوير جهاز لتنقية الدم الذي يمكن أن يكون مزروعا في الجسم يمثل تحديا شديدا؛ لا سيما وأنه سيتم مواجهة كل المواد القابلة للزراعة كجسم غريب تقريبا ، مما قد يؤدي في نهاية المطاف الى تكلس وتغليف منقى الدم.ومع ذلك،فقد تم إحراز تقدم هام من خلال تطوير جهاز المساعدة الكلوية، ومنقى الدم القابل للزراعة.

إنه لتحدى كبيران نقوم بتحسين هذه النظم بمثل هذه الطريقة والتى تجعل الخلايا الظهارية داخل الجهاز تواجه مكانة لائقة للتجدد الكلوى الطبيعي.

جـــامعة بنـــها
كـــلية الطـــب
قسـم الأمـــراض البـــاطنية

الطب التجديدى فى إصابات الكُلى الحادة والمزمنة

بحث علمى نظرى

مقدم تتمة للحصول على درجة الماجستير فى الأمراض الباطنية

اسم الباحث:

ط./ أحمد محمد السعيد على المصرى

بكالوريوس الطب والجراحه

طبيب مقيم أمراض كلى

تحت إشراف:

أ.د/ محمد شوقى السيد

أستاذ الأمراض الباطنة

رئيس وحدة الغدد الصماء والسكر

كلية الطب - جامعة بنها

أ.د/عقيل عبد العظيم حفنى

أستاذ الأمراض الباطنة

كلية الطب - جامعة بنها

د/أيمن محمد البدوى

مدرس الأمراض الباطنة

كلية الطب - جامعة بنها

٢٠١٢