

# Regenerative medicine in acute and chronic kidney injury

Ahmed Mohamed El said Ali El masry

إجتهد العلماء من أجل إيجاد طرق بديله لعلاج أمراض الكلى الحاد منها والمزمن وخلصوا إلى تطوير إثنين من الإستراتيجيات الهامة ألا وهما: أولاً: تطوير أساليب الكشف المبكر والعلاجات الذكية لتجديد الكلى، وذلك من أجل التدخل لعلاج أمراض الكلى في مراحله المبكره ثانياً: تصميم وتطوير العلاجات الإستيعاضية للكلى، مثل أجهزة الكلى الاصطناعية باستخدام إستراتيجيات هندسة الأنسجة، والتي تمكننا من استعادة الأنسجة الكلوية باستخدام الخلايا، وعوامل التجدد، والمواد الحيوية، أو بمزيج من هذه الثلاثة مجتمعهم. إن النهج المستندة إلى خلية والمستندة إلى عامل قد تكون قادرة على التدخل في حالات قصور وظائف الكلى بإحداث تجديد للكلى، ومن الممكن أيضاً تطبيق النهج المستندة إلى خلية لزراعة الكلى الجديدة، وإيضاً الاستراتيجيات التي تستند إلى مواد من الممكن أن تستخدم لتصميم وتطوير أجهزة الكلى الاصطناعية. النهج المستندة إلى خلية: حقن الخلايا الجذعية/السلف قد أوردت العديد من الدراسات تقارير هامة عن مساهمة الخلايا الجذعية المستمدة من نخاع العظام في تجديد الكلى. فقد يكون حقن هذه الخلايا مباشرة في الكلى أو في الدم ليؤدي بها في نهاية المطاف إلى الكلى المختلة. وقد أظهرت دراسات عديدة أن الخلايا الجذعية المستمدة من نخاع العظام يمكن أن تحل محل خلايا الأنبوبية 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 نظير صماوي للخلايا الجذعية المستمدة من نخاع العظام في عملية الإصلاح. وإعادة البناء بعد الإصابة، 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 بالمائة من الأرومة الليفية العضلية في الكليتين المتليفيتين مشتقة من نخاع العظام. ولذا فمن المهم تنظيم التمايز للخلايا الجذعية المستمدة من نخاع العظام في السائل الخلالي، ويبدو أن الخلايا الجذعية المستمدة من نخاع العظام قادرة على أن تتمايز إلى العديد من أنواع الطب التجديدي في إصابات الكلى الحادة والمزمنة الملخص العربي: الخلايا اعتماداً 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 التجديدي المحلي. لذا فسوف يكون هناك إستراتيجية بديلة لاستخدام الخلايا الجذعية المستمدة من نخاع العظام الذي قد تم تمييزه سابقاً خارج الجسم نحو نسب كلوي محدد قبل الغرس. وعلاوة على ذلك، فمن المهم أن نلاحظ أن البيئة المليئة بالبولىنا لمرضى المرض الكلوى فمراحله النهائية تتضعف وظيفياً خلايا السلف مثل خلايا غشائي السلف. النهج المستندة إلى خلية: الكلى المستحدثه نهج أخرى مثيرة للاهتمام ألا وهى تشكيل الكلى المستحدثه من مزرع الأنسجة الجنينية، (الطور الاول للكلى). فهناك ميزة كبيرة لهذا النهج وهو أنه أثناء نضوج الأنسجة يزداد الإرواء الدموى لها عن طريق المضيف، والذي بدوره يحسن من التوافق. ومع ذلك، فالعقبة الرئيسية هى مصدر الأنسجة الجنينية، والتي ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالقضايا الأخلاقية. في المستقبل، قد تكون هذه الخلايا مستمدة من الخلايا الجذعية الجنينية و التي يمكن توجيهها لإنتاج الخلايا الكلوية الظهارية. ففي الورم المسخى لوحظت هياكل برعمية وكلوة جنينية متوسطة، ناتجة من الخلايا الجذعية الجنينية الشبيهة بالفأر مما يوحي بأن التمايز تجاه نسب الخلايا الكلوية من الممكن حدوثه. وقد أظهرت العديد من الدراسات إمكانية توليد الخلايا الكلوية الظهارية من الخلايا الجذعية الجنينية. فبعد الحقن، أظهرت هذه الخلايا قدره على الاندماج وتكوين نبيبات فى الكلى النامية والتمايز تجاه نسب محدد

معقد للغاية ويعتمد على العوامل التي تفرز في البيئة المحلية للكلبي 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 (بإضافة أما البروتين العظمى التخليقي -اربعة)، أو عن طريق مزيج من إضافة البروتين العظمى التخليقي- سبعة) و حمض الريتينويك، أو بواسطة تعداد الجينات بالجينات. أيضا، فالمواد ومكونات الأنسجة خارج الخلايا والتي تنمو عليها الخلايا الجذعية الجنينية في المختبر من العوامل الهامة في تشكيل نيب كلوي. على الرغم من أن هذا النهج يبدو جذاباً جداً للتجديد الكلوي فإن 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 مستنبطة في بيئة ثلاثية الأبعاد. الطب التجديدي في إصابات الكلى الحادة والمزمنة الملخص العربي: علاوة على ذلك، أظهرت دراسات أخرى أن الكليتين الجديتين يمكن أن تنتج باستخدام كليمنزوعة الخلايا كسقالة. فمن الواضح من هذه الدراسات انه قد تم إحراز تقدم هائل باستخدام الخلايا على أساس النهج. ومع ذلك فالطريق أمامنا طويل لانتاجها حقيقة داخل الجسم باستخدام خلايا كلوية مختلفة أو الخلايا الجذعية على الرغم من انتاجها داخل المختبر. النهج المستندة إلى عامل: التسليم لعوامل الكلى التجديدي: إن استخدام عوامل النمو الخارجية لتعزيز التجديد الكلوي قد تمت دراسته بتفصيل كبير. فالعديد من الدراسات، قد أكدت على العلاقة بين جينات عوامل النمو وعملية الإصلاح الكلوي وقد بينت كيفية ونسب إعطاء هذه العوامل، والذي قد يكون هو الأساس المنطقي لاستراتيجيات إيصال عامل النمو. إن 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، فإن إعطاء عامل النمو للنمو للانسولين - واحد) جهازيا قد تم تقييمها في التجارب على الإنسان، وأظهرت تحسنا بعد إصابة الكلى الحادة. علاوة على ذلك، فقد ثبت من العديد من الأمثلة والتي يتم فيها إعطاء البروتين العظمى التخليقي- سبعة) عن طريق الوريد أو عن طريق الغشاء البريتوني، وأسفرت عن استعادة وظيفة الكلى في نماذج حيوانية. ومع ذلك، فهناك عيب كبير ألا وهو أن هذه العلاجات قد تؤدي إلى آثار جانبية غير مرغوب فيها في الأجهزة الأخرى لا سيما عندما يعطى الدواء جهازيا. وقد أظهرت عوامل النمو هذه الآثار، الأمر الذي يعني أنهم بحاجة إلى التوجيه إلى موقع محدد في الجسم. وبالإضافة إلى ذلك، فإن استقرار هذه البروتينات عموما منخفض جداً؛ ولذلك فإن عوامل النمو بحاجة إلى أن تدار مرارا وتكرارا. فعلى سبيل المثال، البروتين العظمى التخليقي- سبعة) (نصف العمر للمصل 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 أظهر إعطاء جرعة منخفضة من البروتين العظمى التخليقي - سبعة) تحفيز تكاثر الخلايا الظهارية، بينما أظهرت جرعة عالية منع التكاثر واستماتة الخلايا الانبوية المتجددة. الطب التجديدي في إصابات الكلى الحادة والمزمنة الملخص العربي: إن استعادة وظيفة الكلى بالتناول الجهازى لعوامل النمو ليس بالضرورة أن يعكس أو يغير تطور المرض الكلوي. 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 الكلوي المزمن، بالإضافة إلى الغسيل الكلوي أو زراعة الكلى ومن الناحية المثالية، فالكلية نتاج هندسة الأنسجة يجب أن تكون قادرة على القيام بجميع وظائف الكلى. وبالنظر إلى البنية كلوية بالغة التعقيد والتنوع الكبير في أنواع الخلايا، أي أكثر من خمس عشرة من مختلف الخلايا، فإن إنتاج كلية جديدة كاملة عن طريق الهندسة الحيوية أمر يكاد أن يكون مستحيلاً. ولذلك، فهناك نهج آخر للهندسة الحيوية للجهاز الكلوي خارج الجسم باستخدام غشاء ونوع وحيد من الخلايا الكلوية يحتوي تشكيل طبقة وحيدة من الخلايا تهدف في نهاية المطاف لتحل محل وظائف الغدد الصماء والايض للوظائف الكلوية. فمثل هذه 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 أو من الكلاب، أي. على التوالي خلايا) لويس- سرطان الرئة الخنزيري الكلى) (خلايا) الكلى النابضة-داربي) (مدك). وعلى الرغم من الطبقات المتكدسة من الخلايا) م. د. ك. (على الأغشية متعددة الكربون في البداية إلا أنها لا تستطيع نقل الصوديوم، وكذا لا يمكن استمرار الخصائص الوظيفية بعد أسبوعين. وعلاوة على ذلك، فقدان وظيفة توزيع ونقل الصوديوم واليوتاسيوم عن طريق الأدينوسين ثلاثي الفوسفات ونمو متعدد الطبقات، ونخر. ويمكن الإبقاء على إعادة استيعاب

الماء والجلوكوز والصوديوم حتى عشرة أيام عندما كانت تستخدم الخلايا ( لويس- سرطان الرئة الخنزيري الكلد).الأهم من ذلك نوع المواد المصنعة للغشاء وايضا ما يحيط بالانسجة خارج الخلايا.وعلى الرغم من وظيفة النقل المحدودة، فان نشاط الخلايا الظهارية الكلوية يمكنه التخفيف منعواقب الصدمة الانتانية بتحويل مستويات سيتوكين البلازما.الطب التجديدي فى إصابات الكلى الحادة والمزمنة الملخص العربي7وتحقيقا لهذه الغاية، بينت المرحلة الأولى والثانية من التجارب السريرية أن علاج انتنن وسبعينساعة بأجهزة الكلى المساعدة قد حسن وزاد من امد البقاء للمرضى الذين يعانون من فشل كلويحاد.ان استخدام الخلايا الكلوية الظهارية خارج الجسم يعرضها لفقدان خصائصها سريعا. فتعرض الخلايا الظهارية للكلية لبيئة فيزيائية شاذة، مثل. تقلبات مستويات الجلوكوز، تراكم ونقصالات أو نقص الاوكسجين بالخلايا ، وعدم وجود تفاعلات الخلية الغيوية، تسهم في عدمإحداث التمايز المناسب للحفاظ على ميزات تفاضلية للخلايا الظهارية الكلوية.وقد تركزت الغالبيةالعظمى من الدراسات في هذا الميدان على إعادة بناء نظام الأنبوبي الكلوي. ومع ذلك فإن إنتاجنظام أنبوبي حيوي -صناعي يكون فقط ممكناً إذا كان متصلاً بجهاز لتنقية الدم و متصلاً بوحدة غسيل الكلى أيضاً.وعلاوة على ذلك،فان تطوير جهاز لتنقية الدم الذي يمكن أن يكون مزروعاً في الجسم يمثلتحدياً شديداً؛ 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 خلالتطوير جهاز المساعدة الكلوية، ومنقى الدم القابل للزراعة.إنه لتحدي كبيران نقوم بتحسين هذه النظم بمثل هذه الطريقة والتي تجعل الخلايا الظهارية داخلالجهاز تواجه مكانة لائقة للتجدد الكلوي الطبيعي.