

کاربرد سلول های بنیادی در مقابله با عفونت های باکتریایی مقاوم به دارو: معرفی مسیرهای درمانی جدید در

پزشکی بالینی

نازنین فاطمه اسماعیلی^{۱*}

۱- کارشناسی ارشد میکروبیولوژی - میکروارگانیسم های بیماری زا، واحد روده، دانشگاه آزاد اسلامی، روده، ایران

چکیده

مقاومت دارویی میکروارگانیسم های عفونتی، به ویژه باکتری های مقاوم به دارو، یکی از بزرگ ترین چالش ها در بهداشت جهانی است که تهدیدی جدی برای درمان های قارچ و محور فعلی محسوب می شود. با توجه به محدودیت های درمان های استاندارد و افزایش شیوع مقاومت دارویی، نیاز به توسعه استراتژی های نوین و مؤثر برای کنترل و درمان این نوع عفونت ها احساس می شود. سلول های بنیادی، به دلیل توانایی های بی نظیر در ترمیم بافت، تقویت پاسخ ایمنی و اثرات ضدباکتریایی، به عنوان یکی از رویکردهای نوین در مدیریت عفونت های مقاوم در حال ظهور هستند. هدف این مطالعه بررسی کاربردهای درمانی سلول های بنیادی در مقابله با عفونت های مقاوم و معرفی مسیرهای بالینی جدید است، تا نشان دهد چگونه می توان این فناوری را در رویکردهای درمانی فردی سازی شده به کار گرفت و اثربخشی آن را افزایش داد. روش مطالعه شامل مرور جامع ادبیات، تحلیل پیش بالینی و بالینی، و ارزیابی تجربی در مدل های آزمایشگاهی و کلینیکی است، تا نقش سلول های بنیادی در کاهش بار میکروبی، تنظیم پاسخ های ایمنی و ترمیم بافت های آسیب دیده مشخص شود. یافته ها نشان می دهد که سلول های بنیادی مزانشیمی به دلیل ترشح سیتوکین های ضدالتهابی و قابلیت تعدیل ایمنی، می توانند در کنترل عفونت های مقاوم نقش مهمی ایفا کنند و در کاهش شدت عفونت و تسریع روند ترمیم بافت مؤثر باشند. نتیجه گیری این است که سلول های بنیادی می توانند در قالب درمان های شخصی سازی شده، در کنار روش های رایج، بهبود چشمگیری در مدیریت عفونت های مقاوم ایجاد کنند. توسعه و طراحی کارآزمایی های بالینی دقیق تر، استانداردسازی روش های تولید و کاربرد سلول های بنیادی، و پیگیری تحقیقات معتبر، از جمله پیشنهادات کلیدی برای آینده این حوزه محسوب می شوند.

کلمات کلیدی: سلول های بنیادی، عفونت های مقاوم، درمان شخصی سازی شده، مسیرهای بالینی، مقاومتی دارویی

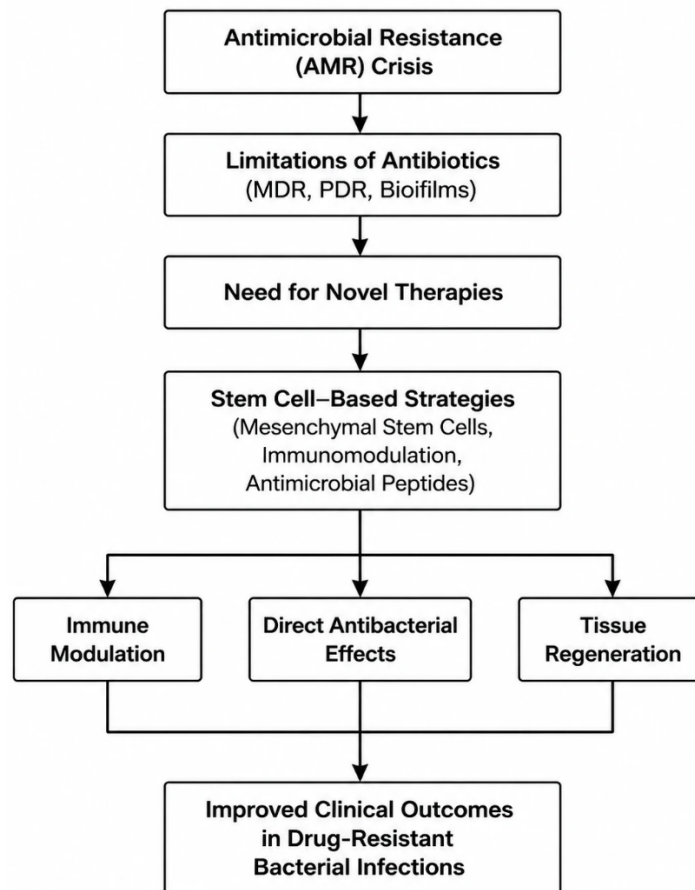
مقدمه

در سال های اخیر، پیشرفت های چشمگیری در حوزه پزشکی و بهداشت عمومی رخ داده است، اما یکی از بزرگترین چالش هایی که سلامت جهانی را به طور فزاینده ای تهدید می کند، معضل رو به رشد مقاومت آنتی بیوتیکی (Antimicrobial Resistance - AMR) در برابر باکتری های بیماری زا است. این پدیده، نه تنها اثربخشی درمان های استاندارد را کاهش داده، بلکه منجر به افزایش نرخ مرگ و میر، طولانی شدن دوره بستری و تحمیل هزینه های گزاف به سیستم های بهداشتی درمانی در سراسر جهان شده است. باکتری های مقاوم به دارو، به ویژه سویه های چندمقاومتی (Multidrug-resistant - MDR) و پنمقاومتی (Pandrug-resistant - PDR)، توانایی مهار یا بی اثر کردن بسیاری از آنتی بیوتیک های موجود را کسب کرده اند و این امر، جستجو برای راهبردهای درمانی جایگزین و نوآورانه را به یک ضرورت حیاتی تبدیل کرده است (Odoom et al., ۲۰۲۵). در مواجهه با این بحران فزاینده که پیش بینی می شود تا سال ۲۰۵۰ سالانه باعث مرگ میلیون ها نفر در سراسر جهان شود، نیاز به رویکردهای درمانی جدیدی که فراتر از آنتی بیوتیک ها عمل کنند، بیش از پیش احساس می شود. این رویکردهای نوین باید بتوانند مکانیسم های دفاعی بدن را تقویت کرده، باکتری ها را به طور مؤثرتری از بین ببرند، یا محیط را برای تکثیر و بقای آن ها نامساعد سازند. در همین راستا، پزشکی بازساختی و به ویژه استفاده از سلول های بنیادی، به عنوان یک حوزه پرامید در ارائه راهکارهای بدیع و قدرتمند برای مقابله با عفونت های مقاوم به دارو مطرح شده است (Pezzanite et al., ۲۰۲۲). این سلول ها با توانایی های منحصر به فرد خود در خودنوزایی، تمایز به انواع مختلف سلولی و ترشح فاکتورهای زیستی فعال، پتانسیل بالایی برای بازسازی بافت های آسیب دیده، تعدیل پاسخ های التهابی و ایمنی، و حتی اعمال اثرات مستقیم ضدباکتریایی دارند. بنابراین، بررسی عمیق تر کاربردهای بالقوه این سلول ها می تواند افق های جدیدی را در درمان عفونت های پیچیده و مقاوم به دارو بگشاید و به عنوان یک استراتژی تکمیل کننده یا جایگزین برای آنتی بیوتیک درمانی عمل کند.

مقاومت آنتی بیوتیکی به عنوان یکی از ده تهدید اصلی سلامت جهانی توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO) شناخته شده است. این معضل نه تنها کیفیت زندگی بیماران را به شدت تحت تأثیر قرار می دهد، بلکه بار سنگینی را بر دوش نظام های بهداشتی تحمیل می کند. گسترش جهانی باکتری های مقاوم به دارو، از جمله استافیلوکوکوس اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA)، انتروکوک های مقاوم به وانکومایسین (VRE)، و انتروباکتریاسه های تولیدکننده بتالاکتامازهای وسیع الطیف (ESBL) و کارباپنم از (CRE)، چالش های جدی را در مدیریت بیماری های عفونی ایجاد کرده است (Er et al., ۲۰۲۵). این باکتری ها می توانند در محیط های بیمارستانی و حتی جامعه، به سرعت منتشر شوند و منجر به عفونت های مقاوم به درمان در زخم ها، مجاری ادراری، ریه ها، و حتی خون شوند. عواقب ناشی از این عفونت ها شامل افزایش مدت بستری در بیمارستان، نیاز به جراحی های متعدد، و افزایش خطر مرگ و میر است. برآوردهای جهانی نشان می دهد که در حال حاضر، سالانه بیش از ۱.۲ میلیون نفر به طور مستقیم در نتیجه عفونت های باکتریایی مقاوم به دارو جان خود را از دست می دهند و این رقم در حال افزایش است. علاوه بر این، در کشورهای در حال توسعه، وضعیت وخیم تر است؛ چرا که دسترسی به آنتی بیوتیک های جدید و روش های تشخیصی پیشرفته محدودتر است و بار بیماری سنگین تر می شود. این وضعیت ناگوار، لزوم توسعه و به کارگیری رویکردهای نوآورانه درمانی را بیش از پیش نمایان می سازد که بتواند به صورت مؤثر و پایدار با این تهدید جهانی مقابله کند. رویکردهایی که فراتر از مکانیزم های معمول آنتی بیوتیکی عمل کرده و بتوانند به صورت چندوجهی با عوامل بیماری زا و پاسخ های التهابی ناشی از آن ها مقابله نمایند.

روش های درمانی رایج برای عفونت های باکتریایی، عمدتاً بر پایه مصرف آنتی بیوتیک ها استوار هستند. با این حال، با ظهور و گسترش سویه های مقاوم، این رویکرد به طور فزاینده ای با محدودیت های جدی مواجه شده است. محدودیت های درمان های آنتی بیوتیکی نه تنها به دلیل افزایش مقاومت باکتریایی، بلکه به دلیل عوارض جانبی این داروها، عدم توانایی آن ها در از بین بردن بیوفیلیم ها (biofilms)، و عدم تأثیر بر سلول های باکتریایی در فاز نهفته یا پایدار، نیز نمایان می شود (Wei et al., ۲۰۲۳). بیوفیلیم ها، تجمعاتی از باکتری ها هستند که درون یک ماتریکس پلیمری خارج سلولی زندگی می کنند و به طور قابل توجهی در برابر آنتی بیوتیک ها و پاسخ های ایمنی بدن مقاوم ترند. این ساختارها در عفونت های مزمن مانند عفونت های زخم، کاترهای پزشکی و ایمپلنت ها نقش مهمی ایفا می کنند و درمان آن ها بسیار دشوار است (قانع الوار و همکاران، ۱۴۰۱). علاوه بر این، توسعه آنتی بیوتیک های جدید با سرعتی بسیار کندتر از سرعت تکامل مقاومت باکتریایی پیش می رود، که منجر به ایجاد یک شکاف درمانی بزرگ شده است. این وضعیت، نیاز فوری به راهکارهای درمانی نوین را ایجاب می کند که بتوانند این چالش ها را برطرف سازند و به طور مؤثرتری با عفونت های مقاوم مبارزه کنند. این راهکارها باید شامل رویکردهایی باشند که بتوانند سیستم ایمنی میزبان را تقویت کرده، باکتری ها را از بین ببرند، یا به مکانیسم های مقاومت آن ها غلبه کنند. در همین راستا، سلول درمانی، و به ویژه استفاده از سلول های بنیادی، به عنوان یک گزینه امیدبخش مطرح شده است که پتانسیل غلبه بر بسیاری از محدودیت های درمان های آنتی بیوتیکی را دارد. این سلول ها، با مکانیسم های عمل چندگانه خود، می توانند به عنوان یک استراتژی جامع برای مقابله با عفونت های مقاوم عمل کنند.

سلول های بنیادی (Stem Cells) به دلیل توانایی های منحصر به فرد خود در خودنوزایی و تمایز به انواع مختلف سلولی، از اهمیت ویژه ای در پزشکی بازساختی برخوردارند. این سلول ها که از منابع مختلفی نظیر مغز استخوان، بافت چربی، بند ناف، و پالپ دندان قابل استخراج هستند، علاوه بر توانایی بازسازی بافت های آسیب دیده، دارای خواص تعدیل کننده سیستم ایمنی و ضد التهابی قدرتمندی نیز می باشند (محمدپور و همکاران، ۱۴۰۴). این ویژگی ها، سلول های بنیادی را به کاندیدای ایده آلی برای درمان طیف وسیعی از بیماری ها، از جمله عفونت های مقاوم به دارو تبدیل کرده است (Battah, ۲۰۲۲). در زمینه عفونت ها، سلول های بنیادی به ویژه سلول های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells - MSCs)، می توانند با ترشح انواع فاکتورهای رشد، سیتوکین ها، کموکاین ها و وزیکول های خارج سلولی (مانند اگزوزوم ها)، بر محیط میکروبی و پاسخ ایمنی میزبان تأثیر بگذارند (زنگنه و همکاران، ۱۳۹۸). این تأثیرات شامل کاهش التهاب، مهار رشد باکتری ها، تقویت فاگوسیتوز توسط سلول های ایمنی، و حتی کمک به بازسازی بافت های آسیب دیده ناشی از عفونت می شود. بنابراین، با توجه به بحران مقاومت آنتی بیوتیکی، مطالعه و به کارگیری سلول های بنیادی به عنوان یک رویکرد نوین و جامع، پتانسیل انقلابی در مدیریت و درمان عفونت های باکتریایی مقاوم به دارو دارد. این سلول ها می توانند نه تنها با خود باکتری ها مقابله کنند، بلکه با تعدیل پاسخ های التهابی نامطلوب، به بهبود سریع تر بیماران و کاهش عوارض ناشی از عفونت کمک کنند. این نقش چندوجهی، سلول های بنیادی را به یکی از جذاب ترین حوزه های تحقیقاتی در مبارزه با عفونت های مقاوم تبدیل کرده است.



شکل ۱. مدل مفهومی نقش درمان های مبتنی بر سلول های بنیادی در مقابله با عفونت های باکتریایی مقاوم به دارو.

این مدل مفهومی به صورت شماتیک مسیرهای اصلی اثرگذاری سلول های بنیادی، به ویژه سلول های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، را در مقابله با عفونت های باکتریایی مقاوم به آنتی بیوتیک نشان می دهد. در این چارچوب، مقاومت آنتی بیوتیکی به عنوان یکی از چالش های اصلی سلامت جهانی مطرح شده و رویکردهای مبتنی بر سلول های بنیادی به عنوان یک راهکار نوین درمانی معرفی می شوند. سلول های بنیادی از طریق مکانیسم های مختلفی از جمله ترشح پپتیدهای ضد میکروبی، تعدیل پاسخ ایمنی میزبان، کاهش التهاب، و تسهیل ترمیم و بازسازی بافت های آسیب دیده عمل می کنند. این اثرات به طور مستقیم یا غیرمستقیم موجب کاهش بار میکروبی و بهبود پاسخ درمانی در بیماران مبتلا به عفونت های

مقاوم می‌شود. بنابراین، برآیند این فرآیندها می‌تواند به توسعه رویکردهای درمانی نوین، بهبود پیامدهای بالینی، و حرکت به سوی پزشکی شخصی‌سازی شده در مدیریت عفونت‌های مقاوم به دارو منجر شود.

۲. مروری بر سلول‌های بنیادی و انواع آن‌ها

سلول‌های بنیادی به عنوان یکی از ارکان اصلی پزشکی بازساختی، جمعیتی از سلول‌های تمایز نیافته هستند که دارای دو ویژگی بنیادین شامل خودنوزایی (self-renewal) و توان تمایز به انواع مختلف سلول‌های تخصص یافته می‌باشند. این خصوصیات، آن‌ها را به ابزاری قدرتمند در بازسازی بافت‌های آسیب دیده، تنظیم پاسخ‌های ایمنی، و حتی مداخله در فرآیندهای التهابی و عفونی تبدیل کرده است. در سال‌های اخیر، درک ما از زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی به طور قابل توجهی گسترش یافته و مشخص شده است که این سلول‌ها نه تنها از طریق تمایز مستقیم، بلکه از طریق مکانیسم‌های پاراکرین و ایمونومدولاتوری نیز اثرات درمانی خود را اعمال می‌کنند (Battah, ۲۰۲۲). این درک نوین، به ویژه در زمینه عفونت‌های باکتریایی مقاوم به دارو، اهمیت ویژه‌ای یافته است؛ زیرا نقش سلول‌های بنیادی فراتر از جایگزینی سلول‌های آسیب دیده بوده و شامل تعدیل پاسخ التهابی میزبان، تقویت فعالیت سلول‌های ایمنی، و حتی تولید مستقیم پپتیدهای ضد میکروبی می‌شود (Pezzanite et al., ۲۰۲۲). از منظر طبقه‌بندی، سلول‌های بنیادی را می‌توان بر اساس منشأ (embryonic vs adult) و یا بر اساس توان تمایزی (totipotent, pluripotent, multipotent) دسته‌بندی کرد که هر یک از این گروه‌ها ویژگی‌های زیستی، کاربردهای بالینی و محدودیت‌های خاص خود را دارند.

از نظر توان تمایزی، سلول‌های بنیادی توتی‌پوتنت (Totipotent) قادرند تمامی سلول‌های یک ارگانیسم کامل، از جمله بافت‌های جنینی و خارج جنینی را ایجاد کنند و عمدتاً در مراحل اولیه تکوین جنینی مشاهده می‌شوند. در مقابل، سلول‌های بنیادی پلوری‌پوتنت (Pluripotent)، نظیر سلول‌های بنیادی جنینی (Embryonic Stem Cells - ESCs)، توانایی تمایز به تمامی سلول‌های مشتق از سه لایه زاینده جنینی (اکتودرم، مزودرم و اندودرم) را دارند، اما قادر به تشکیل کامل یک ارگانیسم مستقل نیستند. این سلول‌ها به دلیل ظرفیت تمایزی بالا و پتانسیل گسترده در پزشکی بازساختی مورد توجه قرار گرفته‌اند، هرچند استفاده از آن‌ها با چالش‌های اخلاقی، خطر تشکیل تراتوما و مشکلات ایمنی‌زایی همراه است (Wei et al., ۲۰۲۳). در سال‌های اخیر، کشف و توسعه سلول‌های بنیادی پرتوان القایی (Induced Pluripotent Stem Cells - iPSCs) که از بازبرنامه‌ریزی سلول‌های سوماتیک بالغ به دست می‌آیند، انقلابی در این حوزه ایجاد کرده است. این سلول‌ها بسیاری از مزایای ESCها را بدون دغدغه‌های اخلاقی مرتبط ارائه می‌دهند، اما همچنان نگرانی‌هایی در خصوص پایداری ژنتیکی و خطر تومورزایی آن‌ها مطرح است. با این حال، در زمینه عفونت‌های مقاوم به دارو، تمرکز اصلی تحقیقات بر روی سلول‌های بنیادی بالغ، به ویژه سلول‌های بنیادی مزانشیمی، معطوف شده است که از نظر ایمنی و کاربرد بالینی، عملی‌تر و در دسترس‌تر هستند.

سلول‌های بنیادی بالغ (Adult Stem Cells) که به عنوان سلول‌های بنیادی بافتی نیز شناخته می‌شوند، در بافت‌های مختلف بدن حضور دارند و مسئول حفظ همئوستاز و ترمیم بافتی هستند. در میان این گروه، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells - MSCs)

بیشترین توجه را در تحقیقات مرتبط با عفونت‌های باکتریایی به خود جلب کرده‌اند. این سلول‌ها نخستین بار از مغز استخوان جدا شدند، اما بعدها مشخص شد که در منابع متعددی نظیر بافت چربی، بند ناف، زله وارتون، پالپ دندان و حتی مایع آمنیوتیک نیز وجود دارند (محمدپور و همکاران، ۱۴۰۴). MSCها به دلیل ویژگی‌های منحصر به فردی همچون توانایی مهاجرت به محل التهاب (homing ability)، ترشح فاکتورهای ضدالتهابی، و تعامل مستقیم با سلول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی، گزینه‌ای بسیار مناسب برای درمان بیماری‌های التهابی و عفونی محسوب می‌شوند (Zangeneh et al., ۲۰۱۹). این سلول‌ها می‌توانند از طریق ترشح مولکول‌هایی نظیر اینترلوکین-۱۰، $TGF-\beta$ ، پروستاگلاندین E₂ و اگزوزوم‌های حاوی miRNAهای تنظیم‌کننده، پاسخ‌های التهابی بیش‌ازحد را مهار کرده و تعادل ایمنی را بازگردانند. افزون بر این، مطالعات نشان داده‌اند که MSCها قادر به تولید پپتیدهای ضد میکروبی مانند LL-۳۷ و β -defensins هستند که به طور مستقیم رشد برخی باکتری‌های گرم‌مثبت و گرم‌منفی را مهار می‌کنند (Odoom et al., ۲۰۲۵). علاوه بر MSCها، سلول‌های بنیادی خون‌ساز (Hematopoietic Stem Cells - HSCs) نیز نقش مهمی در بازسازی سیستم ایمنی ایفا می‌کنند. این سلول‌ها که عمدتاً در مغز استخوان یافت می‌شوند، مسئول تولید تمامی رده‌های سلول‌های خونی از جمله نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، لنفوسیت‌ها و سایر اجزای سیستم ایمنی هستند. در شرایطی که عفونت‌های شدید و سپسیس منجر به اختلال عملکرد ایمنی می‌شوند، پیوند یا تحریک HSCها می‌تواند به بازسازی عملکرد ایمنی کمک نماید (Er et al., ۲۰۲۵). با این حال، کاربرد مستقیم HSCها در درمان عفونت‌های مقاوم محدودتر از MSCها بوده و عمدتاً در بیماران با نقص ایمنی شدید یا پس از شیمی‌درمانی مطرح می‌شود. در مقابل، MSCها به دلیل ماهیت ایمونومدولاتوری خود، حتی بدون تمایز مستقیم، قادرند محیط التهابی را اصلاح کنند و از آسیب بافتی ناشی از پاسخ ایمنی افراطی جلوگیری نمایند. این ویژگی به ویژه در عفونت‌های مزمن و بیوفیل‌محور که التهاب پایدار نقش کلیدی در پاتوژنز دارد، اهمیت می‌یابد (قانع‌الوار و همکاران، ۱۴۰۱).

یکی دیگر از جنبه‌های مهم در طبقه‌بندی سلول‌های بنیادی، منشأ آن‌ها از نظر منبع استخراج است که می‌تواند بر ویژگی‌های بیولوژیک، ظرفیت تکثیر، پروفایل ترشحی و حتی اثرات ضدباکتریایی آن‌ها تأثیر بگذارد. برای مثال، MSCهای مشتق از بافت چربی (AD-MSCs) معمولاً به راحتی در حجم بالا قابل استخراج هستند و تکثیر سریعی دارند، در حالی که MSCهای بند ناف (UC-MSCs) از نظر ایمنی‌زایی پایین‌تر بوده و ظرفیت ایمونومدولاتوری قوی‌تری نشان می‌دهند (Pezzanite et al., ۲۰۲۲). انتخاب منبع مناسب سلولی در کاربردهای بالینی مرتبط با عفونت، به عواملی نظیر شدت بیماری، وضعیت ایمنی بیمار، و امکان تهیه نمونه اتولوگ یا آلوزن بستگی دارد. مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که تفاوت در منبع سلولی می‌تواند بر میزان ترشح فاکتورهای ضد میکروبی و توانایی مهار رشد باکتری‌ها تأثیرگذار باشد، که این موضوع اهمیت استانداردسازی و مقایسه سیستماتیک منابع مختلف را برجسته می‌سازد. در مجموع، سلول‌های بنیادی طیفی گسترده از جمعیت‌های سلولی با قابلیت‌های متنوع را در بر می‌گیرند که هر یک پتانسیل‌های متفاوتی در درمان عفونت‌های باکتریایی مقاوم به دارو دارند. اگرچه سلول‌های پلوری‌پوتنت از نظر ظرفیت تمایزی گسترده‌تر هستند، اما در کاربردهای مرتبط با عفونت، سلول‌های بنیادی مزانشیمی به دلیل ایمنی نسبی، سهولت استخراج، توانایی تعدیل پاسخ ایمنی، و اثرات ضد میکروبی غیرمستقیم و مستقیم، بیشترین توجه را به خود اختصاص داده‌اند. درک دقیق تفاوت‌های زیستی و عملکردی میان این انواع سلول‌های بنیادی، پیش‌نیاز طراحی راهبردهای درمانی مؤثر و ایمن در برابر عفونت‌های مقاوم به دارو است و پایه‌ای برای بررسی مکانیسم‌های مولکولی اثرات ضدباکتریایی آن‌ها در بخش‌های بعدی این مقاله فراهم می‌سازد.

۳. مکانیسم های اثر ضدباکتریایی و ایمونومدولاتوری سلول های بنیادی

یکی از جنبه های برجسته و در حال گسترش در مطالعات سلول های بنیادی، بررسی مکانیسم های اثر آن ها در مقابله با عفونت های باکتریایی مقاوم به دارو است. برخلاف درمان های کلاسیک که مستقیماً بر باکتری ها اثر می گذارند، سلول های بنیادی از طریق مجموعه ای از تعاملات پیچیده با سیستم ایمنی، بافت های میزبان و حتی خود میکروارگانیسم ها عمل می کنند. این اثرات عمدتاً از دو مسیر کلان ناشی می شوند: مکانیسم های ضدباکتریایی مستقیم و مکانیسم های ایمونومدولاتوری و ضدالتهابی غیرمستقیم. بررسی دقیق این مسیرها نه تنها به درک بهتر توان درمانی سلول های بنیادی کمک کرده است، بلکه زمینه ساز طراحی راهبردهای ترکیبی و هدفمند در درمان عفونت های مقاوم شده است (Pezzanite et al., ۲۰۲۲).

۱. اثرات ضدباکتریایی مستقیم: مطالعات متعدد در سال های اخیر نشان داده اند که برخی از انواع سلول های بنیادی، به ویژه سلول های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، دارای توانایی های ذاتی در مهار مستقیم رشد باکتری ها هستند. این اثرات غالباً از طریق ترشح ترکیبات ضد میکروبی و مولکول های کوچک فعال اعمال می شوند. یکی از شناخته شده ترین این ترکیبات، پپتید ضدباکتریایی LL-۳۷ است که توسط MSCها تولید شده و نقش مهمی در تخریب غشای سلولی باکتری ها ایفا می کند. LL-۳۷ به ویژه علیه باکتری های گرم مثبت نظیر استافیلوکوک اورئوس و همچنین باکتری های گرم منفی مانند اشریشیا کولی و سودوموناس آئروژینوزا مؤثر است (Odoom et al., ۲۰۲۵). افزون بر این، MSCها قادرند β -defensin و هپسی دین را نیز ترشح کنند که از طریق اختلال در متابولیسم آهن باکتری ها و تخریب دیواره سلولی، اثرات کشنده خود را اعمال می کنند. مطالعه ای توسط Wei و همکاران (۲۰۲۳) نشان داد که در شرایط التهابی ناشی از عفونت، بیان ژن های کدکننده پپتیدهای ضد میکروبی در MSCها به شکل قابل توجهی افزایش می یابد، که حاکی از وجود یک مکانیسم تنظیم وابسته به محیط التهابی است. این سلول ها همچنین قادرند باکتری ها را از طریق فاکتورهای خارج سلولی مهار کنند. برای مثال، آگزوزوم ها و وزیکول های خارج سلولی مشتق از MSCها حامل مولکول هایی چون miRNA-۱۴۶، miRNA-۱۵۵ و miRNA-۲۲۳ هستند که می توانند بیان ژن های مرتبط با مقاومت دارویی در باکتری ها را سرکوب کرده یا توانایی آن ها در تشکیل بیوفیلم را کاهش دهند (Er et al., ۲۰۲۵). بیوفیلم ها که یکی از ویژگی های بارز باکتری های مقاوم هستند، از اصلی ترین عوامل شکست درمان های آنتی بیوتیکی محسوب می شوند. مطالعات در مدل های عفونت های زخم نشان داده است که تجویز آگزوزوم های MSC نه تنها موجب کاهش حجم بیوفیلم های سودوموناس می شود، بلکه امکان نفوذ آنتی بیوتیک های موجود را نیز به میزان قابل توجهی افزایش می دهد (Battah, ۲۰۲۲). این یافته، زمینه را برای توسعه درمان های ترکیبی سلولی-دارویی فراهم کرده است که در آن سلول های بنیادی به عنوان تقویت کننده اثربخشی آنتی بیوتیک ها عمل می کنند.

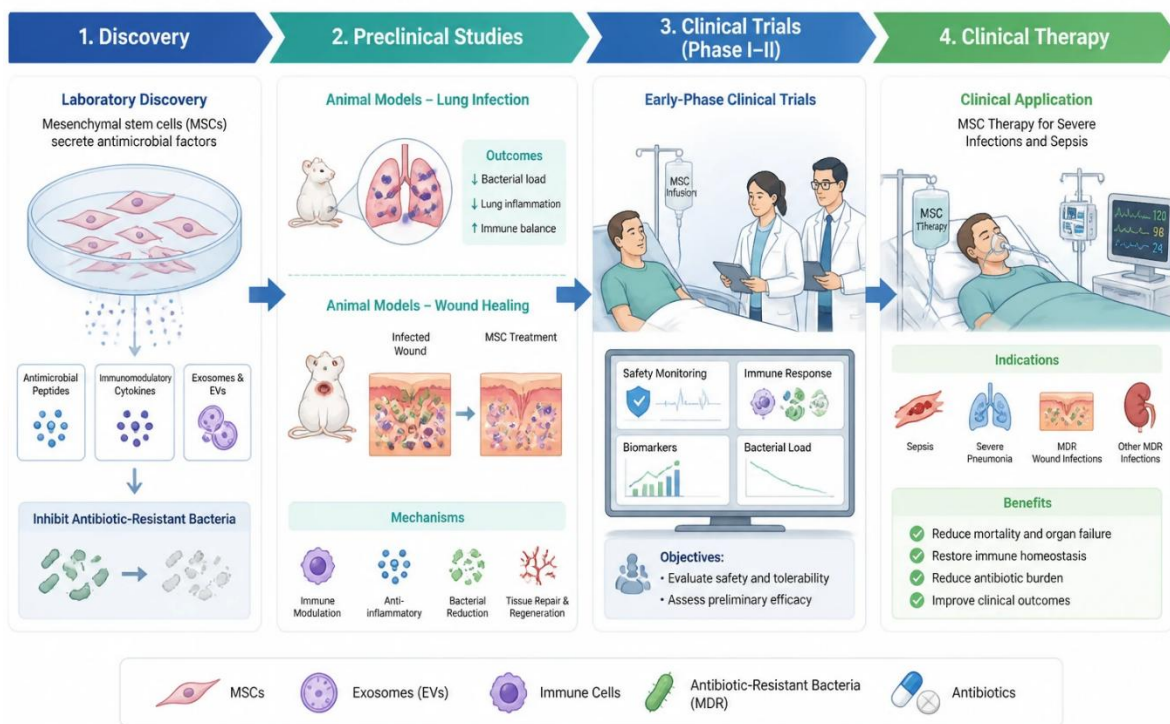
۲. اثرات ایمونومدولاتوری و ضدالتهابی غیرمستقیم: سلول های بنیادی، به ویژه MSCها، با ترشح طیف متنوعی از سیتوکین ها و فاکتورهای ایمونومدولاتور، می توانند پاسخ ایمنی میزبان را به شکل هدفمند تنظیم کنند. در شرایط عفونت شدید یا مزمن، پاسخ ایمنی میزبان معمولاً به صورت بیش از حد فعال می شود که منجر به آسیب های بافتی و تشدید التهاب می گردد. MSCها با ترشح مولکول هایی نظیر اینترلوکین-۱۰ (IL-۱۰)، $TGF-\beta$ ، و پروستاگلاندین (PGE₂) (E₂)، فعالیت سلول های ایمنی مانند ماکروفاژها، دندریتیک سل ها و

لنفوسیت ها را بازتنظیم کرده و از تولید بیش از حد سیتوکین های التهابی نظیر $TNF-\alpha$ ، $IL-6$ و $IL-1\beta$ جلوگیری می کنند (محمدپور و همکاران، ۱۴۰۴). در نتیجه، محیط التهابی به حالت تعادل بازمی گردد و پاسخ ایمنی مؤثر اما کنترل شده ای علیه عامل بیماری زا شکل می گیرد. یکی از جنبه های مهم این اثرات، تغییر فنوتیپ سلول های ایمنی است. MSCها قادرند ماکروفاژهای التهابی از نوع M۱ را به فنوتیپ ضدالتهابی M۲ تبدیل کنند که در حذف باکتری ها از طریق فاگوسیتوز مؤثرتر عمل می کنند. این تبدیل، علاوه بر کاهش آسیب های التهابی، نقش مهمی در بازسازی بافت های آلوده دارد. به گفته زنگنه و همکاران (۱۳۹۸)، در مدل های عفونت تجربی با استافیلوکوک اورئوس، تزریق MSCهای مشتق از بند ناف موجب افزایش نسبت ماکروفاژهای M۲ و کاهش سطح سیتوکین های التهابی شد و در آخر بار باکتریایی بافت را تا بیش از ۷۰٪ کاهش داد. علاوه بر ماکروفاژها، سلول های بنیادی می توانند بر عملکرد نوتروفیل ها نیز تأثیرگذار باشند؛ یعنی از طریق ترشح فاکتورهای نظیر GM-CSF و $IL-8$ ، کارایی فاگوسیتوز و توان تنفس سلولی آن ها را افزایش دهند، که به حذف سریع تر باکتری ها کمک می کند (قانع الوار و همکاران، ۱۴۰۱). یکی دیگر از مکانیسم های کلیدی، تعامل سلول های بنیادی با سیستم مکمل و مسیرهای سیگنال دهی ایمنی است. تحقیقات اخیر نشان داده اند که MSCها قادرند با مهار فعال سازی بیش از حد مسیر NF-KB، که یکی از مسیرهای اصلی القای التهاب است، از تخریب بافتی ناشی از پاسخ های ایمنی شدید جلوگیری کنند (Pezzanite et al., ۲۰۲۲). همچنین، تنظیم مسیرهای JAK/STAT و MAPK در سلول های ایمنی توسط فاکتورهای ترشحی MSC، منجر به بهبود تعادل میان پاسخ های دفاعی و ترمیمی می شود. این تنظیم چندلایه، یکی از دلایل اصلی موفقیت MSCها در درمان بیماری های التهابی و سپسیس ناشی از عوامل باکتریایی مقاوم محسوب می شود.

۳. نقش پاراکرینی و اثرات بازسازی بافت آلوده: در کنار اثرات ضد باکتریایی و تعدیل ایمنی، توانایی بازسازی بافت های آسیب دیده نقش مکمل و حیاتی در عملکرد سلول های بنیادی ایفا می کند. عفونت های مقاوم به دارو معمولاً به دلیل التهاب مزمن و آسیب های نکروتیک، موجب تخریب بافت های موضعی و از دست رفتن عملکرد فیزیولوژیک آن ها می شوند. سلول های بنیادی با ترشح فاکتورهای رشد نظیر VEGF، $FGF2$ ، $IGF-1$ و HGF موجب تحریک آنژیوژنز، اپیتلیالیزاسیون و افزایش متابولیسم سلولی در نواحی آلوده می گردند (Wei et al., ۲۰۲۳). این فرآیند، علاوه بر ترمیم ساختاری، موجب افزایش جریان خون و اکسیژن رسانی مؤثرتر می شود که محیط را برای بقای باکتری ها نامساعد می سازد. در مدل های عفونت زخم، استفاده از MSCهای مشتق از چربی، سرعت بسته شدن زخم را تا دو برابر افزایش داده و نفوذ باکتری های گرم منفی را به شدت کاهش داده است (Battah, ۲۰۲۲). این اثرات مستقیماً ناشی از تعامل سلول های بنیادی با سلول های اندوتلیال و فیبروبلاست ها در بستر زخم است که از طریق مسیرهای پاراکرینی تنظیم می شوند. آگزوزومها و وزیکول های ترشحی مشتق از سلول های بنیادی نیز نقشی کلیدی در این مسیر دارند. محتوای پروتئینی و RNAی آن ها شامل فاکتورهای ترمیمی و ضدالتهابی است که باعث تحریک بازسازی بافت بدون نیاز به تزریق مستقیم سلول ها می شود. از این رو، در سال های اخیر کاربرد آگزوزوم های سلول های بنیادی در درمان عفونت ها به عنوان رویکردی نوین و ایمن مورد توجه ویژه قرار گرفته است (Odoom et al., ۲۰۲۵). با توجه به امکان تولید انبوه این وزیکول ها و کاهش خطر تومورزایی سلول های زنده، این راهکار ممکن است در آینده به جایگزینی عملی برای سلول درمانی کلاسیک تبدیل شود.

به طور کلی، سلول های بنیادی از طریق شبکه ای پیچیده از اثرات مستقیم و غیرمستقیم، قادرند با عفونت های باکتریایی مقاوم مقابله کنند. ترکیب عملکرد ضدباکتریایی، تعدیل پاسخ ایمنی و بازسازی بافت، موجب شده است که آن ها نه تنها به عنوان ابزار درمانی جایگزین، بلکه به عنوان

مکمل مؤثر آنتی‌بیوتیک‌ها مطرح شوند. این ویژگی‌های چندوجهی، پایه‌ای برای توسعه درمان‌های ترکیبی جدید است که در بخش‌های بعدی مورد بحث قرار خواهد گرفت. هرچند هنوز چالش‌هایی نظیر دوز سلولی مناسب، مسیر تزریق، ایمنی بلندمدت و اثرات متغیر میان منابع مختلف سلولی باقی مانده است، اما نتایج اولیه مطالعات بالینی و حیوانی امیدبخش است و نشان می‌دهد که سلول‌درمانی می‌تواند محدودیت‌های درمان‌های استاندارد را به شکل مؤثری کاهش دهد، به‌ویژه در مقابله با عفونت‌هایی که معمولاً در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها مقاومت نشان می‌دهند.



شکل ۲. «نقشه مسیر انتقال سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) از مرحله پژوهش آزمایشگاهی تا کاربردهای بالینی در درمان عفونت‌های باکتریایی مقاوم به دارو.»

این شکل روند مفهومی «از ایده تا کاربرد بالینی» را نشان می‌دهد که طی آن ویژگی‌های ایمنومودولاتوری و ضدباکتریایی سلول‌های بنیادی از سطح مطالعات پیش‌بالینی به پروتکل‌های درمانی استاندارد انسانی منتقل می‌شوند.

در این مسیر ترجمه‌ای، ابتدا سلول‌های بنیادی در محیط آزمایشگاهی شناسایی، تکثیر و از نظر پایداری ژنتیکی و عملکرد ضد میکروبی ارزیابی می‌گردند. سپس طی مراحل پیش‌بالینی، اثرات آن‌ها در مدل‌های حیوانی مانند سپسیس و زخم‌های عفونی بررسی می‌شود. بر اساس نتایج

به دست آمده، سلول‌ها وارد کارآزمایی‌های بالینی انسانی می‌شوند (فازهای ۱ و ۲) تا ایمنی، دوز مناسب، زمان تزریق و روش تحویل آن‌ها تعیین گردد. بنابراین، با رعایت استانداردهای GMP و بهینه‌سازی فرآیند آماده‌سازی سلولی (Cell Priming)، این سلول‌ها به عنوان درمان کمکی استراتژیک در مدیریت عفونت‌های باکتریایی مقاوم به چند دارو معرفی می‌شوند.

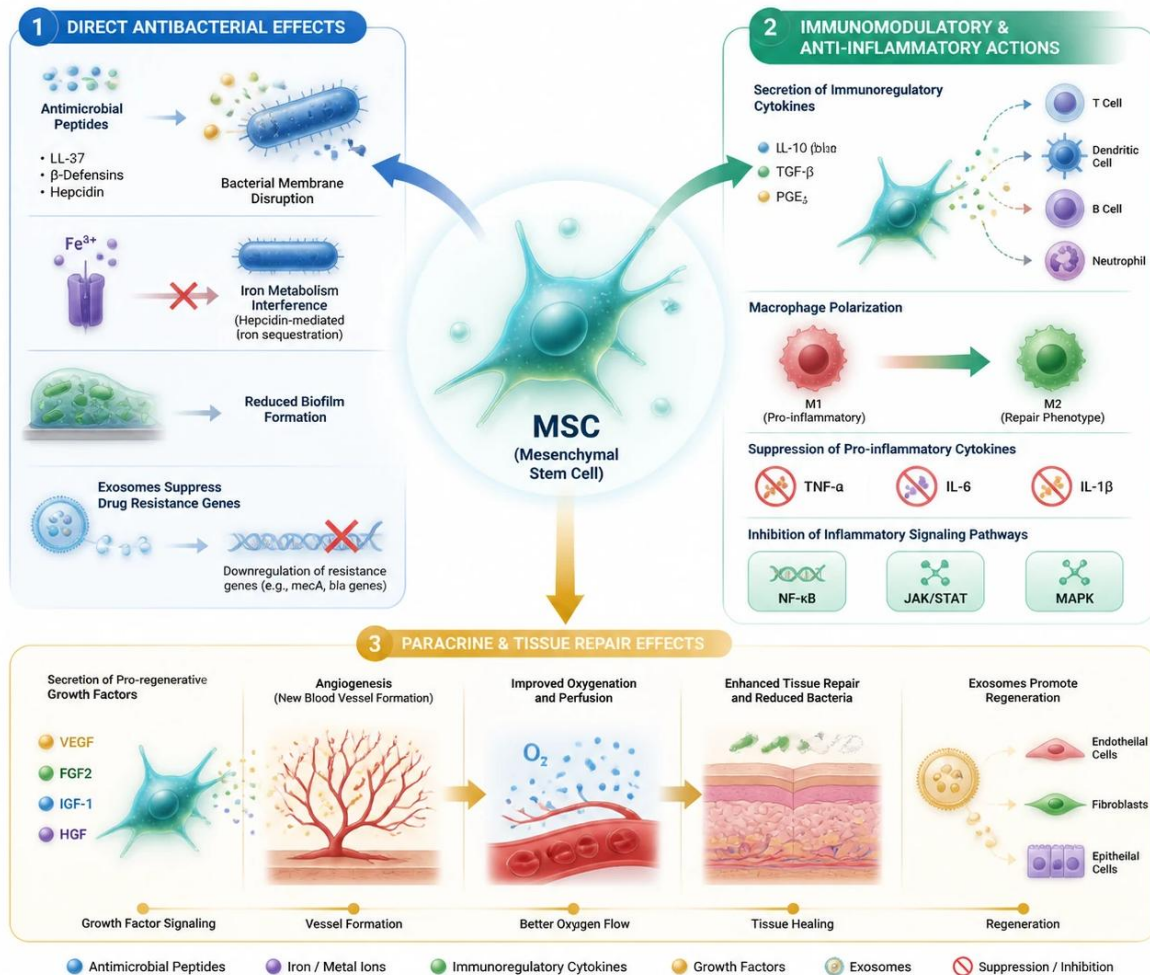
۴. سلول‌های بنیادی در قالب مسیرهای درمانی بالینی؛ از مفهوم تا کاربرد

انتقال دانش از محیط آزمایشگاهی به بالین بیمار در حوزه سلول‌های بنیادی، یکی از پیچیده‌ترین و در عین حال امیدوارکننده‌ترین مسیرهای تکامل پزشکی مدرن در مقابله با بحران جهانی مقاومت آنتی‌بیوتیکی است. این مسیر که از آن به عنوان رویکرد «از مفهوم تا کاربرد» یاد می‌شود، شامل فرآیندی است که طی آن ویژگی‌های بیولوژیک سلول‌های بنیادی، به‌ویژه سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، به پروتکل‌های درمانی استاندارد برای مدیریت عفونت‌های باکتریایی مقاوم به دارو تبدیل می‌گردند. در ابتدا، مفهوم استفاده از این سلول‌ها عمدتاً بر جایگزینی بافت‌های آسیب‌دیده متمرکز بود، اما با ظهور شواهد علمی مبنی بر توانایی این سلول‌ها در تعدیل سیستم ایمنی و ترشح فاکتورهای ضد میکروبی، پارادایم درمانی به سمت استفاده از آن‌ها به عنوان «واحدهای دارویی زنده» تغییر یافت که قادرند به طور هوشمند با ریزمحیط عفونی تعامل برقرار کنند (Pezzanite et al., ۲۰۲۲). این تغییر نگاه بالینی مستلزم درک دقیق دوز سلولی، زمان‌بندی تزریق و انتخاب مناسب‌ترین منبع سلولی بر اساس نوع عفونت است؛ به گونه‌ای که در مدل‌های پیش‌بالینی ثابت شده است که تجویز زودرس سلول‌های بنیادی در مراحل اولیه سپسیس می‌تواند از فروپاشی سیستمیک ارگان‌ها جلوگیری کند، در حالی که کاربرد دیرنگام آن‌ها ممکن است تأثیر کمتری بر بار باکتریایی داشته باشد (Odoom et al., ۲۰۲۵). از این رو، مسیر بالینی با چالش‌های متعددی در زمینه استانداردسازی مواجه است، اما نتایج به دست آمده از فازهای اولیه کارآزمایی‌های انسانی نشان‌دهنده ایمنی بالا و پتانسیل چشمگیر این رویکرد در کاهش نرخ مرگ‌ومیر ناشی از باکتری‌های مقاوم به چند دارو (MDR) است.

در سطح مطالعات پیش‌بالینی که شالوده کاربردهای انسانی را تشکیل می‌دهند، استفاده از مدل‌های حیوانی عفونت‌های ریوی، زخم‌های عفونی مزمن و پریتونیت ناشی از باکتری‌های گرم‌منفی مانند سودوموناس ائروژینوزا و اسینتوباکتر بومانی، نتایج درخشانی به همراه داشته است. تحقیقات نشان می‌دهند که تزریق سیستمیک یا موضعی سلول‌های بنیادی مزانشیمی منجر به افزایش نرخ بقا و بهبود سریع‌تر آسیب‌های بافتی می‌گردد. برای مثال، در مدل‌های پنومونی باکتریایی، مشخص شده است که این سلول‌ها نه تنها بار باکتریایی آلوئول‌ها را کاهش می‌دهند، بلکه از بروز سندرم زجر تنفسی حاد (ARDS) که یکی از پیامدهای مرگبار عفونت‌های ریوی مقاوم است، جلوگیری می‌کنند (Wei et al., ۲۰۲۳). این اثرات در مطالعات داخلی نیز به کرات مشاهده شده است؛ به طوری که محمدپور و همکاران (۱۴۰۴) در بررسی‌های خود بر روی مدل‌های زخم عفونی در رت‌ها نشان دادند که استفاده از ژل‌های حاوی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی، از طریق تسریع آنژیوژنز و تقویت فاگوسیتوز توسط ماکروفاژهای موضعی، زمان بهبودی را به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش داده و از گسترش عفونت به خون جلوگیری می‌کند. این دستاوردها،

مسیر را برای ورود به فازهای کارآزمایی بالینی انسانی هموار ساخته است، جایی که تمرکز اصلی بر ارزیابی ایمنی بلندمدت و تعیین پنجره درمانی بهینه است.

در حال حاضر، چندین کارآزمایی بالینی در مراحل مختلف (فاز ۱ و ۲) در حال بررسی اثربخشی سلول‌های بنیادی در درمان بیماران مبتلا به عفونت‌های شدید باکتریایی و سپسیس هستند. یکی از مهم‌ترین جنبه‌های این مسیر بالینی، انتخاب روش تحویل سلول (Delivery Method) است که بر اساس محل عفونت تعیین می‌شود. در عفونت‌های سیستمیک نظیر سپسیس، تزریق درون‌وریدی (IV) رایج‌ترین روش است، چرا که سلول‌ها به طور طبیعی در عروق کوچک ریوی تجمع یافته و از آنجا فاکتورهای پاراکرین خود را در کل گردش خون آزاد می‌کنند. در مقابل، برای عفونت‌های موضعی مانند استئومیلیت یا زخم‌های دیابتی عفونی، تزریق مستقیم در محل یا استفاده از داربست‌های زیستی (Scaffolds) حاوی سلول ترجیح داده می‌شود تا غلظت بالاتری از فاکتورهای ضد میکروبی در محل درگیری حفظ شود (Er et al., ۲۰۲۵). به گفته قانع‌الوار و همکاران (۱۴۰۱)، یکی از چالش‌های اصلی در این مسیر، «ناهمگنی پاسخ بالینی» است که می‌تواند ناشی از تفاوت در ویژگی‌های فردی بیمار یا کیفیت سلول‌های استخراج شده باشد. به همین دلیل، مفهوم «پزشکی شخصی‌سازی شده» در درمان‌های مبتنی بر سلول‌های بنیادی بیش از پیش اهمیت یافته است، به طوری که تلاش می‌شود سلول‌ها بر اساس پروفایل سیتوکینی بیمار و نوع مقاومت باکتریایی انتخاب و بهینه‌سازی شوند.



شکل ۳. مکانیسم‌های چندوجهی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در مقابله با عفونت‌های باکتریایی مقاوم؛ شامل اثرات مستقیم ضدباکتریایی (ترشح پپتیدهای ضد میکروبی و آگزوزوم‌ها)، تعدیل ایمنی و کاهش التهاب (تنظیم فنوتیپ سلول‌های ایمنی و مهار مسیرهای التهابی) و تحریک بازسازی بافت آسیب‌دیده از طریق فاکتورهای رشد و سیگنال‌دهی پاراکرینی.

در این شکل، نقش سلول‌های بنیادی مزانشیمی در سه سطح اصلی نشان داده شده است:

۱. اثرات مستقیم ضدباکتریایی که از طریق ترشح پپتیدهایی مانند LL-۳۷، defensin- β ها و هپسی دین و نیز آگزوزوم های حاوی miRNAها، منجر به تخریب غشای باکتری، اختلال در متابولیسم آهن، مهار تشکیل بیوفیلم و کاهش ژن های مقاومت دارویی می شود.
۲. اثرات ایمونومدولاتوری و ضدالتهابی که با ترشح سیتوکین هایی مانند IL-۱۰، TGF- β و PGE $_2$ ، تغییر فنوتیپ ماکروفاژها از M۱ به M۲، بهبود کارایی نوتروفیل ها و مهار مسیرهای NF-KB، JAK/STAT و MAPK، پاسخ ایمنی را از حالت مخرب به حالت کنترل شده و مؤثر هدایت می کند.
۳. اثرات پاراکرینی و بازسازی بافت آلوده که از طریق آزادسازی فاکتورهای رشدی نظیر VEGF، FGF۲، IGF-۱ و HGF، آنژیوژنز، ترمیم بافت و اپیتلیالیزاسیون را تقویت کرده و با بهبود جریان خون و اکسیژن رسانی، محیط را برای بقای باکتری ها نامساعد می سازد. این هم افزایی میان مهار عفونت، تعدیل ایمنی و ترمیم بافت، پایه علمی استفاده از سلول های بنیادی در درمان عفونت های مقاوم به دارو را تشکیل می دهد.

بخش مهمی از مسیر بالینی به استانداردهای تولید و تضمین کیفیت (GMP) مربوط می شود که پلی میان آزمایشگاه و صنعت است. برای اینکه سلول های بنیادی به عنوان یک درمان روتین در مقابله با عفونت ها پذیرفته شوند، باید فرآیندهای جداسازی، تکثیر و ذخیره سازی آن ها به شدت کنترل شود تا پایداری ژنتیکی و توان ترشحی آن ها حفظ گردد. مطالعات Battah (۲۰۲۲) نشان داده است که شرایط کشت سلولی، از جمله میزان اکسیژن (هیپوکسی) و استفاده از پیش تیمارها با سیتوکین های خاص، می تواند قدرت ضدباکتریایی سلول ها را پیش از تزریق به بیمار «تقویت» (Priming) کند. این استراتژی که به عنوان «آماده سازی سلولی» شناخته می شود، به پزشکان اجازه می دهد تا سلول هایی با ظرفیت ایمونومدولاتوری بالاتر را به محیط های عفونی شدید ارسال کنند. از سوی دیگر، استفاده از مشتقات سلولی نظیر آگزوزوم ها در قالب محصولات فاقد سلول (Cell-free products)، به عنوان یک رویکرد نوین بالینی در حال ظهور است که بسیاری از خطرات مرتبط با تزریق سلول های زنده مانند تومورزایی یا واکنش های ایمنی ناخواسته را حذف کرده و قابلیت نگهداری طولانی مدت در بیمارستان ها را داراست (Zangeneh et al., ۲۰۱۹). این محصولات آگزوزومی حاوی محموله های غنی از پپتیدهای ضد میکروبی و RNA های تنظیم کننده هستند که مستقیماً به جنگ باکتری های مقاوم می روند. در آخر، موفقیت سلول های بنیادی در مسیرهای بالینی به شدت به تعامل میان متخصصان میکروبیولوژی، ایمونولوژی و پزشکان بالینی وابسته است. اگرچه شواهد موجود برتری این روش را در مدل های تجربی ثابت کرده اند، اما تبدیل آن به یک درمان خط اول مستلزم انجام کارآزمایی های بزرگ مقیاس فاز ۳ و بررسی های دقیق تر در مورد تداخلات احتمالی با آنتی بیوتیک های استاندارد است. دیدگاه های کنونی حاکی از آن است که سلول های بنیادی نباید به عنوان جایگزین مطلق آنتی بیوتیک ها، بلکه به عنوان یک «درمان کمکی استراتژیک» (Adjunct Therapy) در نظر گرفته شوند که از یک سو مقاومت باکتریایی را تضعیف کرده و از سوی دیگر، قدرت دفاعی و ترمیمی میزبان را به حداکثر می رسانند (Odoom et al., ۲۰۲۵). این رویکرد دوگانه، مفهومی نوین در مدیریت عفونت های MDR ایجاد کرده است که در آن، هدف نه تنها حذف فیزیکی عامل بیماری زا، بلکه بازگرداندن تعادل فیزیولوژیک به بدن بیمار است. با پیشرفت تکنولوژی های مهندسی ژنتیک و اصلاح سلول ها برای بیان بیش از حد فاکتورهای ضد میکروبی، انتظار می رود که در سال های آینده، مسیرهای درمانی بالینی دقیق تر و

اختصاصی تری برای مقابله با هر یک از گونه های باکتریایی مقاوم توسعه یابد و این سلول ها به بخشی جدایی ناپذیر از پروتکل های مراقبت ویژه در بخش های عفونی تبدیل شوند.

۵. مسیرهای درمانی جدید در پزشکی بالینی

سال های اخیر شاهد تحولات عمده ای در حوزه درمان های بالینی بوده ایم، که انگیزه آن ها بهبود کارایی و کاهش مقاومت میکروبی است. طراحی مسیرهای درمانی نوین به ویژه در استفاده از سلول های بنیادی و سایر فن آوری های نوین پزشکی، به عنوان بخشی از استراتژی های جامع مدیریت عفونت های مقاوم به دارو در نظر گرفته می شوند. این مسیرهای نوین شامل طراحی درمان های شخصی سازی شده، استفاده از نشانگرهای زیستی برای انتخاب بیماران، و طراحی کارآزمایی های بالینی مؤثرتر هستند.

۵.۱. طراحی درمان های شخصی سازی شده بر اساس نوع پاتوژن و وضعیت ایمنی بیمار

یکی از کلیدی ترین جنبه های درمان های نوین، طراحی پروتکل های درمان شخصی سازی شده است. در این راستا، نوع پاتوژن و وضعیت ایمنی بیمار از عوامل تعیین کننده ای هستند که بر انتخاب نوع درمان تأثیر می گذارند. درمان های شخصی سازی شده نه تنها می توانند تأثیرگذاری بیشتری داشته باشند، بلکه با کاهش استفاده ناکارآمد از آنتی بیوتیک ها و افزایش اثرگذاری درمان، به جلوگیری از تحمیل فشار بیشتر بر سیستم ایمنی و جلوگیری از بروز عوارض جانبی کمک کنند. تحقیقات اخیر نشان داده اند که درمان های مبتنی بر بررسی وضعیت ایمنی بیمار می تواند به طور قابل توجهی اثربخشی درمان را ارتقا دهد. به طور مثال، شناخت انواع ماکروفاژها و لنفوسیت های موجود در بدن بیمار و تعیین نسبت آن ها، می تواند به انتخاب درمان های مؤثرتر منجر شود. در مورد عفونت های باکتریایی، به ویژه باکتری های مقاوم به آنتی بیوتیک، بررسی وضعیت ایمنی و تعادل میان پاسخ های $Th1$ و $Th2$ از اهمیت بالایی برخوردار است. تجزیه و تحلیل پروفایل های سیتوکینی بیماران نیز می تواند به پیش بینی توانایی آن ها در پاسخ به درمان کمک کند (Pezzanite et al., ۲۰۲۲). این درک عمیق از وضعیت ایمنی بیمار در انتخاب درمان های هدفمند، مانند استفاده از سلول های بنیادی برای تعدیل پاسخ های ایمنی، نقش اساسی دارد.

۵.۲. استفاده از نشانگرهای زیستی (Biomarkers) برای انتخاب بیمار و پیش پاسخ

نشانگرهای زیستی به عنوان ابزارهای کلیدی در کمک به انتخاب صحیح بیماران و پیش پاسخ به درمان ها شناخته شده اند. این نشانگرها شامل پروتئین ها، RNAها و حتی متابولیت ها هستند که می توانند به پزشکان در ارزیابی وضعیت بیماری و پاسخ بدن به درمان کمک کنند. استفاده از

نشانه‌های زیستی به پزشکان این امکان را می‌دهد که به سرعت واکنش بیماران به درمان‌های خاص را ارزیابی کنند و در صورت لزوم، پروتکل‌های درمانی را تغییر دهند. برای مثال، در عفونت‌های باکتریایی ناشی از استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA)، شناسایی نشانه‌های زیستی خاص می‌تواند به پیش‌بینی پیشرفت بیماری و انتخاب روش درمانی مناسب کمک کند. بررسی سطح سیتوکین‌ها مانند IL-6 و TNF- α می‌تواند نشان‌دهنده شدت عفونت و واکنش سیستم ایمنی بیمار باشد. بر اساس این داده‌ها، پزشکان قادر خواهند بود تا درمان‌های شخصی‌سازی شده‌ای بر اساس نیازهای خاص هر بیمار طراحی کنند (Wei et al., ۲۰۲۳). این به پزشکان اجازه می‌دهد تا فرایندهای درمانی را تنظیم نمایند و در نتیجه نتایج بهتری به دست آورند.

۵.۳. طراحی کارآزمایی‌های بالینی: فازبندی، معیارهای پیامد و کنترل عوارض

طراحی کارآزمایی‌های بالینی در این راستا، به طور خاص نیازمند توجه بیشتری به نحوه فازبندی، معیارهای پیامد و همچنین کنترل عوارض جانبی است. کارآزمایی‌های بالینی باید به گونه‌ای طراحی شوند که نه تنها صحت علمی درمان‌ها مورد ارزیابی قرار گیرد، بلکه جنبه‌های اخلاقی و ایمنی بیماران نیز رعایت شود. در این راستا، فازبندی کارآزمایی‌ها به شناسایی و حل چالش‌های خاص فازهای مختلف درمان کمک می‌کند. معیارهای پیامد (Outcomes) نیز باید به دقت تعیین شوند تا قدرت واقعی درمان در کاهش بار بیمار تبلیغ شود. این معیارها خواهد توانست شامل بهبودی بالینی، پایش بهبودی آزمایشگاهی و کاهش عوارض جانبی باشد. به علاوه، طراحی پروتکل‌های پایش عوارض جانبی، می‌تواند به کنترل خطرات ناشی از درمان‌های جدید کمک کند و اعتماد به نفس بیماران را در فرایند درمان افزایش بدهد. کارآزمایی‌هایی که به طور دقیق معیارهای پیامد و شناسایی عوارض را تعریف می‌کنند، می‌توانند به بهبود نتایج درمانی و کشف انتقالات جدید در علم پزشکی منجر شوند (Odoom et al., ۲۰۲۵).

۶. کاربردها بر اساس نوع عفونت و پاتوژن‌های مقاوم

عفونت‌های باکتریایی در سال‌های گذشته به مرزهای جدیدی از مقاومت دارویی رسیده‌اند. تشخیص صحیح نوع پاتوژن قادر به راهبری به سمت درمان‌های موثری است که از طریق استفاده از ویژگی‌های خاص سلول‌های بنیادی و رویکردهای نوین طراحی شده‌اند. این بخش به بررسی کاربردهای درمانی سلول‌های بنیادی بر اساس نوع عفونت و پاتوژن‌های مقاوم می‌پردازد.

۱. عفونت‌های MRSA و گونه‌های استافیلوکوکی: عفونت‌های ناشی از استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) از جمله چالش‌های عمده‌ای هستند که به سطوح بالای مقاومت آنتی‌بیوتیکی دچار شده‌اند. استراتژی‌های درمانی شامل استفاده از سلول‌های بنیادی می‌تواند در کنترل عفونت‌های MRSA به ویژه در مواردی که درمان‌های آنتی‌بیوتیکی معمول جواب نمی‌دهد، مؤثر باشد. به

طور خاص، استفاده از سلول های بنیادی مزانشیمی به عنوان منبعی از فاکتورهای ایمنی و ضدباکتریایی، می تواند به کاهش بار عفونتی و تسریع بهبودی بافت آسیب دیده کمک کند (Pezzanite et al., ۲۰۲۲). بررسی ها نشان داده اند که تزریق موضعی سلول های بنیادی مزانشیمی به مناطق عفونی، اثر ضد میکروبی و تعدیل کننده ای بر روی سیستم ایمنی دارند که به خصوص در عفونت های پیچیده MRSA قابل توجه است. این سلول ها می توانند با ترشح سیتوکین های ضد التهابی و شناسایی نوتروفیل ها، عفونت را کنترل و پیشرفت آن را متوقف کنند (Battah, ۲۰۲۲).

۲. عفونت های مقاوم به بتالاکتام در انتروباکتریاسه ها (ESBL/CRE): انتروباکتریاسه ها به ویژه تحت انواع شناسایی شده به عنوان تولیدکننده های β -lactamase، نسبت به درمان های معمول مانند بتالاکتامها مقاوم شده اند. این نوع از عفونت ها به دلیل قابلیت بالای آن ها در ایجاد مقاومت، نیازمند راهکارهای درمانی نوینی هستند. سلول های بنیادی می تواند با تقویت پاسخ ایمنی و افزایش توانایی فاگوسیتوز، باکتری های مقاوم به درمان را تحت تاثیر قرار دهند (Wei et al., ۲۰۲۳). در مطالعه ای که در مورد عفونت های ناشی از باکتری های تولیدکننده ESBL به انجام رسید، تزریق سلول های بنیادی مزانشیمی منجر به کاهش بار باکتریایی و تسریع روند بهبودی در بیماران شد. به همین ترتیب، استفاده از فن آوری های نانو، نظیر نانوذرات ترکیبی، به منظور تحویل دقیق تر سلول های بنیادی به نواحی عفونی نیز در حال بررسی است.

۳. عفونت های سودوموناس آئروژینوزا: سودوموناس آئروژینوزا به عنوان یکی از باکتری های مقاوم به درمان، در عفونت های ریوی و زخم های مزمن به شدت شایع است. کارآیی سلول های بنیادی در مبارزه با این نوع عفونت به دلیل توانایی آن ها در تقویت پاسخ ایمنی و ترمیم بافت آسیب دیده، مورد توجه بوده است (Odoom et al., ۲۰۲۵). سلول های بنیادی با کمک به کاهش بار باکتریایی و افزایش کیفیت هوای ورود به ریه، می توانند به بهبود عفونت های ریوی کمک کنند. در برخی از مطالعات، درمان با سلول های بنیادی با بهبود قابل ملاحظه ای در عملکرد ریوی بیماران مبتلا به عفونت های سودوموناس همراه بوده است.

۴. عفونت های مرتبط با بیوفیلیم و ادوات پزشکی: بیوفیلیم ها یکی از چالش های عمده در درمان عفونت های مرتبط با ادوات پزشکی هستند. این میکروارگانیسم ها معمولاً به صورت یک لایه چسبنده بر روی سطوح ادوات پزشکی تشکیل می شوند و باعث ایجاد عفونت های مزمن و مقاوم در برابر درمان می شوند. در این راستا، سلول های بنیادی می توانند با نفوذ به بیوفیلیم و ترشح فاکتورهای ضدباکتریایی، به تخریب آن کمک کنند (Zangeneh et al., ۲۰۲۳). تحقیقات نشان داده اند که ترکیب سلول های بنیادی با روش های نوین نظیر استفاده از الیاف نانو و داربست های زیستی می تواند منجر به کاهش موفقیت آمیز بیوفیلیم زایی در ادوات پزشکی و همچنین تقویت پاسخ ایمنی شود. این رویکردهای نوین می توانند به شکل قابل توجهی میزان عفونت های ناشی از ادوات پزشکی را کاهش دهند و توانایی درمانی بهتری برای بیماران فراهم آورد.

نتیجه گیری و پیشنهادات

در سال های اخیر، شیوع عفونت های باکتریایی مقاوم به درمان به ویژه در مواردی چون استافیلوکوک اورئوس مقاوم به متی سیلین (MRSA) و انتروباکتریاسه های تولیدکننده بتالاکتاماز، چالشی اساسی برای نظام های بهداشتی در سرتاسر جهان به شمار می آید. این مشکلات به نیاز فوری به توسعه و به کارگیری درمان های نوین و مؤثر منجر شده است. در این راستا، سلول های بنیادی به عنوان یکی از روش های پتانسیل دار در درمان عفونت ها و ارتقا وضعیت ایمنی بیمار به شمار می روند. به ویژه، طراحی درمان های شخصی سازی شده و استفاده از نشانگرهای زیستی برای شناسایی و انتخاب بیماران، می تواند به بهبود نتایج درمانی کمک کند. از سوی دیگر، مسیرهای درمانی جدید به شدت به طراحی دقیق کارآزمایی های بالینی نیازمند است. این کارآزمایی ها باید به گونه ای تدوین شوند که نه تنها ایمنی و اثربخشی درمان ها را ارزیابی کنند، بلکه عوارض جانبی را نیز به دقت زیر نظر بگیرند. این رویکرد به پزشکان این امکان را می دهد که با اطمینان بیشتری درمان هایی را به کار گیرند که از نظر علمی و بالینی معتبر هستند. در مجموع، استفاده از سلول های بنیادی در درمان عفونت های باکتریایی می تواند به عنوان یک استراتژی نوین و کارآمد در نظر گرفته شود که به داروهای موجود افزوده می شود و به ویژه در موارد مقاوم می تواند مؤثر واقع شود. با این حال، اجرای دقیق و نظام مند این درمان ها نیازمند همکاری چند رشته ای بین میکروبیولوژیست ها، ایمونولوژیست ها و پزشکان بالینی است.

پیشنهادات:

۱. تحقیقات بیشتر: تأکید بر انجام تحقیقات بالینی در مقیاس وسیع تر به منظور تأیید کارایی و ایمنی سلول های بنیادی و درمان های شخصی سازی شده در مدیریت عفونت های مقاوم.
۲. توسعه دستورالعمل های بالینی: تدوین و انتشار دستورالعمل های بالینی بر اساس یافته های پژوهشی به منظور راهنمایی پزشکان در انتخاب و ارزیابی درمان های مناسب.
۳. آموزش و آگاهی سازی: برگزاری کارگاه ها و دوره های آموزشی برای پزشکان و کارشناسان بهداشت به منظور افزایش آگاهی آن ها از درمان های نوین و مناسب ترین شیوه های درمان.
۴. توجه به کیفیت سلول ها: تأکید بر استانداردهای فرایندسازی تولید و جداسازی سلول های بنیادی به منظور حفظ کیفیت و اثربخشی آن ها.
۵. استفاده از فن آوری های نوین: تجزیه و تحلیل و پیاده سازی تکنیک های جدید مانند استفاده از نانوذرات و داربست های زیستی برای بهبود کاربردهای بالینی سلول های بنیادی.

با اتخاذ این پیشنهادات و همکاری بین رشته ای، می توان به بهبود مدیریت عفونت های باکتریایی و ارتقای کیفیت بهداشت عمومی در جامعه دست یافت.

منابع

۱. سلطانی, محمدی. (۱۴۰۱). مروری بر کاربرد نانوذرات اکسید روی در علوم زیستی. سلول و بافت, ۱۳(۳), ۲۱۵-۲۳۴.
۲. پورمختار. (۱۴۰۲). نقش فرآورده های پلاکتی در درمان عفونت های میکروبی. فصلنامه پژوهشی خون, ۲۰(۳), ۲۵۵-۲۶۵.
۳. محمدپور, مبینا, اسدی, متقی, ساحل. (۱۴۰۴). سلول های بنیادی و جایگاه آن در درمان بیماری های دامی. دو فصلنامه بهداشت و بیماری های عفونی دام.
۴. قمری, نکیسا, رادک, مهران, سی سخت نژاد. (۱۴۰۱). مطالعه مولکولی اثر تیمار همزمان تیموکوئینون و کلرید کبالت (II) بر بیان برخی ژن های دخیل در خودنوزایی, تکثیر, مهاجرت و متیلاسیون DNA در رده ی سلولی MCFV سرطان سینه و رده ی سلولی فیبروبلاستی طبیعی HDF. سلول و بافت, ۱۳(۳), ۲۰۰-۲۱۴.
۵. زنگنه, صعودی, زواران حسینی. (۱۳۹۸). مروری بر سلول های بنیادی مزانشیمی و عملکرد آن ها در پاسخ به عفونت. مجله دانشکده پزشکی اصفهان, ۳۷(۵۲۲), ۳۵۷-۳۷۱.
۶. قانع الوار, حوری, عباسی, ناصر, حدادی. (۱۴۰۱). مهندسی ریز لایه کیتوزان با اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه و سلول های بنیادی مزانشیمی با خاصیت ضد بیوفیلیم و بازساختی برای درمان عفونت زخم سوختگی در مدل حیوانی رت. سامانه جامع مدیریت اطلاعات تحقیقات, پژوهش و فناوری, ۵(۳), ۰-۰.
۷. قانع الوار, حوری, عباسی, ناصر, حدادی. (۱۴۰۱). مهندسی ریز لایه کیتوزان با اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه و سلول های بنیادی مزانشیمی با خاصیت ضد بیوفیلیم و بازساختی برای درمان عفونت زخم سوختگی در مدل حیوانی رت. سامانه جامع مدیریت اطلاعات تحقیقات, پژوهش و فناوری, ۵(۳), ۰-۰.
۸. آقاعباسی, کیان, حسنی کومله, عسکری, ترک زاده ماهانی, رضانی قرا. (۱۳۹۷). بررسی اثر ضد سرطانی عصاره هیدروالکلی بذر خارسنبل (*Blepharis persica*) بر رده سلول های سرطانی سینه و پروستات و اثر هم افزایی آن با داروی دوکسوروبیسین. سلول و بافت, ۹(۳), ۲۰۶-۲۲۱.
۱. Battah, B. (۲۰۲۲). Mesenchymal stem cells: potential role against bacterial infection. J Biosci Med, ۱۰(۳), ۹۷-۱۱۳.
۲. Teymouri, S., Yousefi, M. H., Heidari, S., Farokhi, S., Afkhami, H., Kashfi, M. (۲۰۲۵). Beyond antibiotics: mesenchymal stem cells and bacteriophages-new approaches to combat bacterial resistance in wound infections. Molecular Biology Reports, ۵۲(۱), ۶۴.
۳. Kazem, K. M., Hameed, O. R., Obaid, F. H., Al-Karawi, A. S. (۲۰۲۵). Comprehensive Review of the Potential Use of Mesenchymal Stem Cells as an Advanced Methodology for Combating Drug Resistance by Bacteria. Hammurabi Journal of Medical Sciences, ۲(۴), ۵۶-۷۰.
۴. Er, A. G., Aslan, A. T., Mikulska, M., Akova, M. (۲۰۲۵). Prevention and treatment of bacterial infections in patients with haematological cancers and haematopoietic stem cell transplantation: headways and shortcomings. Clinical Microbiology and Infection, ۳۱(۱), ۲۴-۲۸.

۵. Pezzanite, L. M., Chow, L., Strumpf, A., Johnson, V., Dow, S. W. (۲۰۲۲). Immune activated cellular therapy for drug resistant infections: rationale, mechanisms, and implications for veterinary medicine. *Veterinary Sciences*, ۹(۱۱), ۶۱۰.
۶. Devi, A., Pahuja, I., Singh, S. P., Verma, A., Bhattacharya, D., Bhaskar, A., ... Das, G. (۲۰۲۳). Revisiting the role of mesenchymal stem cells in tuberculosis and other infectious diseases. *Cellular Molecular Immunology*, ۲۰(۶), ۶۰۰-۶۱۲.
۷. Wei, H., Yang, L., Pang, C., Lian, L., Hong, L. (۲۰۲۳). Bacteria-targeted photothermal therapy for combating drug-resistant bacterial infections. *Biomaterials Science*, ۱۱(۱۶), ۵۶۳۴-۵۶۴۰.
۸. Odoom, A., Osman, A. H., Dzuovor, C. K. (۲۰۲۵). Recent advances in immunotherapeutic and vaccine-based approaches for the treatment of drug-resistant bacterial infections. *ACS Infectious Diseases*, ۱۱(۶), ۱۳۶۶-۱۴۰۲.