

لیلا آقامحسنی<sup>۱</sup>، طاهره ناجی<sup>۲</sup>

۱. کارشناسی ارشد، گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم و فناوری های نوین، علوم پزشکی تهران  
 ۲. دانشیار گروه علوم پایه، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی

## امیدواری به ساخت یاخته ی انسولین ساز از سلول های بنیادی

یک فرد در افراد دیگر مورد استفاده قرار می گیرند. 3. در حالت «زنوژنیک» یا غیرخودی، دهنده و گیرنده سلول های بنیادی از گونه های جداگانه است. استفاده از سلول های بنیادی «زنوژنیک» در تحقیقات انسانی بسیار مورد توجه قرار گرفته است. در این روش سلول های بنیادی انسانی به مدل های حیوانی پیوند و رفتار سلول ها در داخل بدن حیوان گیرنده مورد ارزیابی قرار می گیرد. در حیطه بالینی و درمانی واضح است که سلول های بنیادی اتولوگ به دلیل ایمنی زایی کمتر، مشکلات کمتری را به همراه دارد. (۱)

### ویژگی های اصلی و عمومی سلول های بنیادی

تمام سلول های بنیادی بدون توجه به منبع آنها، دارای شماری ویژگی های مشترک و عمومی به شرح زیر هستند:  
 ۱- فاقد اعمال ویژه بافتی هستند اگر چه قادرند به سلول های تخصص یافته تبدیل شوند.  
 ۲- سلول های تمایز نیافته ای هستند که قادر به تقسیم و تجدید خود برای مدت طولانی اند.  
 ۳- کاربوتیپ طبیعی خود را حفظ می کنند. (مشخص شده است که حتی پس از ۲۸۰ بار تکثیر باز هم سلول های بنیادی دارای کاربوتیپ طبیعی اند). (۴)

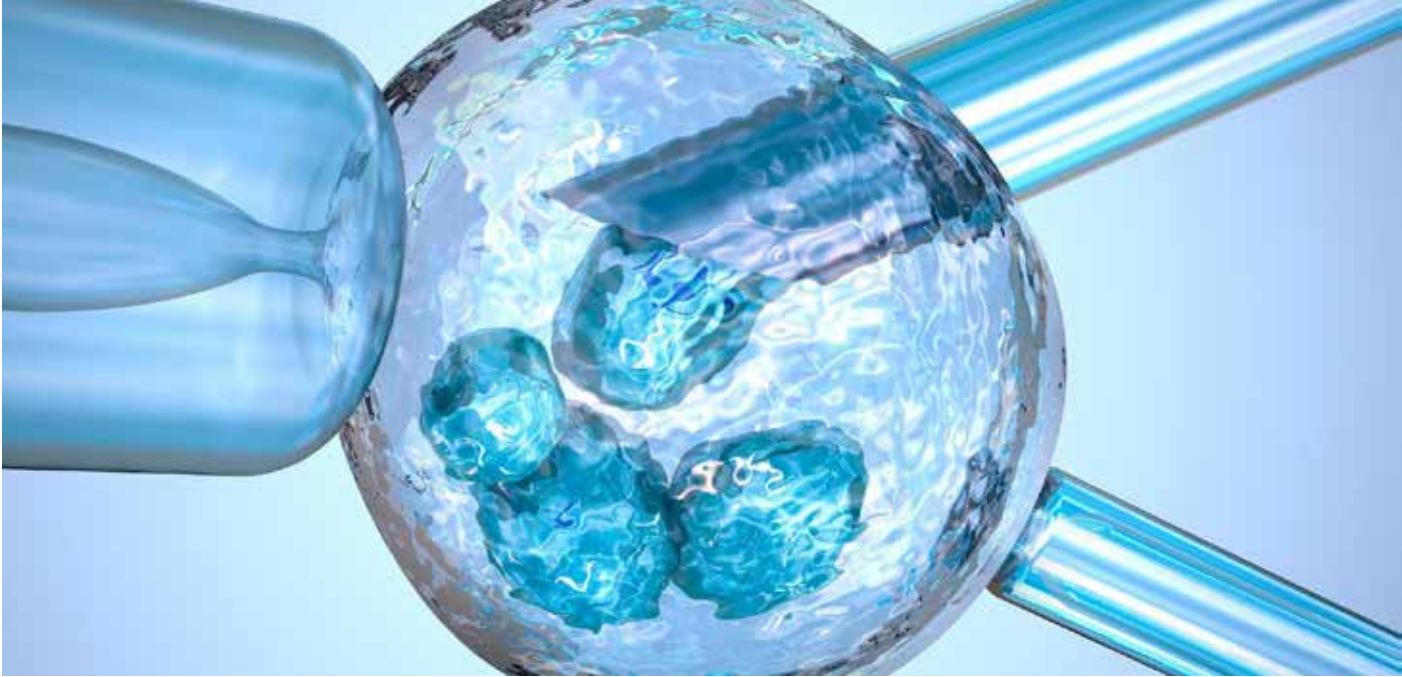
### کشت سلول های بنیادی در آزمایشگاه

۲۰ سال طول کشید تا دانشمندان بیاموزند که چگونه سلول های بنیادی را در آزمایشگاه بدون این که تمایز بیابند کشت دهند. سلول های بنیادی آنها جنین انسان را تولید کرده، توده سلول درونی حاصل را به محیط کشت منتقل می کنند. سطح درونی ظرف کشت، معمولاً از یک لایه سلول های پوست (فیبروبلاست) جنین موش تشکیل شده که این سلول ها به گونه ای تیمار شده اند تا نتوانند تقسیم شوند. به این لایه، لایه غذادهنده (feeder) می گویند. نقش از این لایه آن است که یک

طی سال های اخیر پیشرفت چشمگیری درباره ی سلول های بنیادی بدست آمده است که نوید بخش راه کارهای نوین درمانی در بیماری های صعب العلاج است. این سلول ها که در تمام ارگانسیم های چند سلولی حضور دارند، توانایی تقسیم و تبدیل به سلول هایی بسیار اختصاصی همچون پانکراس، کبد، کلیه، تخمدان، معده و... را دارند و همچنین قادر به جایگزینی سلول های از دست رفته و آسیب دیده می باشند. خاصیت خود نوزایی و توان تمایز ی این سلول ها، آینده ی روشنی را در زمینه طب ترمیمی، سلول درمانی و تحقیقات دارویی نوید می دهد. (۱)

در تعریف سلول های بنیادی، دو شاخص لحاظ می شود: این سلولها قابلیت self renew دارند، به این معنی که قادر به انجام تقسیمات میتوز به منظور حفظ جمعیت خود است و همچنین می توانند به سلول های مختلف تمایز پیدا کنند (۲). این دو قابلیت آنها را به عنوان کاندیدهای مناسبی به منظور کاربرد در کلینیک تبدیل نموده است. در پستانداران به طور عمده دو نوع سلول بنیادی وجود دارد. ۱. سلول بنیادی جنینی ۲. سلول بنیادی بالغ

سلول های بنیادی جنینی که از توده ی سلولی داخلی بلاستوسیت Inner Cell Mass جدا می شود، سلول های تمایز نیافته هایی هستند که توان تکثیر نامحدودی دارند. عوامل متنوعی از جمله تماس فیزیکی با سلول های مجاور و نیز حضور ملکول های خاص در محیط سبب القای تمایز در آنها به سوی انواع سلول های تخصص یافته می شود. یکی از وسیع ترین کاربردهای این سلول ها تولید سلول هایی است با کارایی پیوند سلولی و بازسازی بافت ها (۳) و سلول های بنیادی بالغ که در میان بافت های بالغ وجود دارند و در واقع به عنوان سیستم ترمیمی بدن به شمار می آید. سلول های بنیادی به سه شکل اتولوگ (autologous) و آلوتیک (allogenic) و زنوتیک (xenogenic) مورد استفاده قرار می گیرند.  
 1. در حالت «اتولوگ» سلولهای بنیادی مورد استفاده از خود فرد تأمین می شود. ۲. در فرم «آلوتیک» سلول های بنیادی



دو دهه گذشته برای ن درمان بالقوه دیابت به ویژه نوع ۱، پیوند کل پانکراس یا سلول های جزیره ای بوده است که در جهان مورد بررسی گسترده ای قرار گرفته است. این موضوع به سبب کمبود نسبی اهدای پانکراس، محدودیت در تخلیص جزایر از جسد به مقدار کافی و نیز مسایل مربوط به پیوند نظیر خطر انتقال عفونت یا پس زدن پیوند همواره مشکل بوده است. (۷) با این حال استخراج سلول بنیادی از رویان یا گامت اهدا شده جهت درمان ناباروری بدون رضایت فرد اهدا کننده نیز یکی از معضلات اخلاقی است (۲).

به طور کلی برای تولید سلول بتا از سلولهای بنیادی یک فرایند سه مرحله ای باید رخ دهد: ۱. تمایزهدایت شده، ۲. انتخاب دودمان سلولی ۳. رشد و بلوغ (۷).

### مدل سازی بیماری و تحقیقات مرتبط با داروها

توانایی سلول های بنیادی برای تولید بافت های بالغ کارآمد بستر مناسبی را در زمینه تحقیقات دارویی ایجاد کرد. با استفاده از این سلول ها محققان قادر به تولید رده های سلولی تمایزی هستند و می توانند داروهای جدید را پیش از تجویز و در محیط آزمایشگاه، به منظور آزمودن تداخل احتمالی بر روی هر نوع سلول مورد آزمایش قرار واضح است که استفاده از چنین رده های سلولی نیاز استفاده از حیوانات را در تحقیقات کاهش می دهد. (۱)

### تمایز سلول های مزانشیمی به سلول های مولد انسولین

پژوهش های زینب نشاطی و همکاران نشان داده اند که سلول های بنیادی مزانشیمی که از مغز استخوان به دست می آیند

سطح چسبنده (sticky) وجود داشته باشد تا سلول ها بتوانند به آن متصل شوند. همچنین این لایه یک سری مواد غذایی را نیز به محیط کشت رها می کند. امروزه دانشمندان راه هایی را پیدا کرده اند که بتوانند بدون وجود این لایه، سلول های بنیادی را کشت دهند تا دیگر خطر وارد شدن ویروس ها حذف شود، پس از چند روز، جمعیت سلولی بسیار زیاد می شود. پس از ۶ ماه یا بیشتر، از ۳۰ سلول اولیه، میلیون ها سلول بنیادی جنینی حاصل می شود که تمایز نیافته اند و دارای خاصیت پرتوانی (pluripotent) هستند. همچنین سلول های مذکور از نظر ژنتیکی طبیعی هستند. (۵) سلول های بنیادی پرتوان قدرت تکثیر بالایی دارند، سرعت تکثیرشان از سلول های سرطانی کمتر و از سلول های فیبروبلاستی بیشتر است. (۶)

### کلیات

دیابت شایع ترین بیماری غدد درون ریز است که در همه ی کشورهای جهان از جمله ایران شیوع قابل توجهی دارد و بر طبق برآورد سازمان بهداشت جهانی، این شیوع رو به افزایش است. دیابت یکی از شایع ترین علل نابینایی و نارسایی کلیوی در جامعه بوده، عامل بسیاری از موارد قطع اندام تحتانی، مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی و سکتته های مغزی است. بیش از ۱۵۰ میلیون نفر در سراسر دنیا از دیابت رنج می برند. دیابت نوع یک (وابسته به انسولین) معمولاً در اثر تخریب سلولهای جزایر پانکراس ایجاد می شود. کمبود مطلق انسولین و نیاز کامل به درمان و انسولین از ویژگی های دیابت تیپ یک است. ۵-۱۰٪ دیابتیک ها، از نوع یک هستند و سایر بیماران دیابتی (۸۵٪) از نوع تیپ II است که البته بسیاری از آنها هم به تدریج نیازمند به تزریق انسولین می شوند. دو رویکرد اصلی در



نه تنها به تبارهای مزودرمی بلکه به سایر تبارهای سلولی تمایز می یابند. بنابراین امکان تولید سلول های مولد انسولین از این سلول های بنیادی وجود خواهد داشت. در بررسی های نشاطی و همکاران از قابلیت خودترمیمی پانکراس برای ساخت سلول های مولد انسولین استفاده شد. به طوریکه دو روز بعد از قطع ۶۰٪ پانکراس از باقیمانده آن

عصاره تهیه گردید و این عصاره با دو غلظت متفاوت در اختیار سلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان موش قرار گرفت. نتایج وی نشان داد که دو برابر کردن غلظت عصاره پانکراس باعث افزایش تولید دستجات خوشه انگوری که مشابه جزایر لانگرهانس پانکراس است شد. سلول های تمایز یافته برای رنگ آلدئید فوشین که اختصاصی سلول های مولد انسولین است نیز مثبت بودند. نتایج نشان داد که تیمار سلول های بنیادی مزانشیمی با عصاره پانکراس باعث تمایز این سلول ها به سلول های مولد انسولین می شود که این سلول ها می توانند منبع مناسبی برای درمان دیابت باشند. (۸)

### جمع بندی و نتیجه گیری

تولید سلول های انسولین ساز با منشأ سلول های بنیادی یکی از راه هایی است که در سالهای اخیر برای درمان دیابت تیپ ۱ و ۲ مورد توجه دانشمندان واقع شده است. در این زمینه، هر دو نوع سلول بنیادی جنینی و تکامل یافته توسط گروه های مختلف تحت مطالعه و بررسی قرار گرفته و نتایج به دست آمده در مجلات معتبر علمی دنیا منتشر شده است. تولید سلول های بالغ با کارایی دلخواه فیزیولوژیک و همچنین دستیابی به جمعیتی خالص از این سلول ها که برای پیوند مورد نیاز است، چالشی است که هم اکنون پیش روی دانشمندان است. برای چیره شدن بر این کاستی، نیاز به درک کاملی از بیولوژی سلولهای تمایز نیافته به همراه بررسی نقش ژن ها در عملکرد سلول های بنیادی جنینی است. بررسی و فعالیت های صورت گرفته بر سلول های با منشأ

غیر از پانکراس از جمله سلول های بنیادی به منظور القای هدفمند آنها عملاً در بیشتر پژوهش ها منجر به تشکیل یک توده سلولی متشکل از سلولهای مختلف می شود. تمایز این توده سلولی با جزایر پانکراس از نظر کارکرد تنها با استفاده از آزمایش های مربوط به رفتار و عملکرد این سلول ها قابل تشخیص است. امروزه آزمایش دقیقی که قادر به مقایسه معناداری بین سلولهای انسولین ساز حاصل از روش های توصیف شده و سلول های پانکراس طبیعی (جزایر لانگرهانس) باشد وجود ندارد. این یکی از مواردی است که باید مورد بررسی و مطالعه بیشتر قرار گیرد. (۷) با این حال نکوهی مدویی و همکاران دریافتند که سلول های بنیادی مزانشیمی بندناف انسان قابلیت این را دارند که به تدریج از سلول های دوکی شکل فیبروبلاستی به سلول های اپیتلوئید و سرانجام به سلولهای تولید کننده انسولین تغییر شکل دهند. آزمایشات RT-PCR نشان میدهد که سلول ها نشان دهنده ی انسولین و ژن های PDX1 و NGN3 هستند. با استفاده از رنگ DTZ سلول های شبه انسولینی و رویت رنگ قرمز نشان دهنده ی ترشح انسولین است و نکوهی مدویی و همکاران نتیجه گرفتند که سلول های بنیادی مزانشیمی بندناف انسان دارای توانایی تمایز به سلول های شبه انسولینی در محیط آزمایشگاهی است و شاید یک پتانسیل جدیدی برای سلول درمانی در دیابت باشد. (۹) همچنین نتایج پژوهش منصوری و همکاران نشان می دهد که محیط کشت ثانویه پانکراس احتمالاً به دلیل وجود فاکتورهایی مثل PDX-1 نیز می تواند باعث القاء تمایز

سلول های بنیادی به سلول های تولید کننده انسولین شود. (۱۰) در مجموع مروری بر مقالات نشان می دهد با وجود اینکه تولید سلول های انسولین ساز هم با منشأ سلول های بنیادی جنینی انسان و هم با منشأ سلول های بنیادی تکامل یافته، توسط مراکز مختلف علمی دنیا گزارش شده است، از نقطه نظر درمانی هنوز راه زیادی برای تولید سلول های انسولین ساز که به تحریک گلوکز و عملکرد فیزیولوژیک مشابه سلول های بتای پانکراس نشان دهند در پیش روی محققان این علم قرار دارد. در یک جمع بندی کلی به نظر می رسد هرچند درمان دیابت به روش جایگزینی سلولی نیاز به کسب مهارت های جدیدی برای غلبه بر سیستم های تنظیم سلولی در انسان دارد، از نظر دانشمندان، این هدف دور از دسترس نیست و چه بسا که در سال های نه چندان دور شاهد تحقق این مهم باشیم.

در پایان ذکر این نکته ضروری به نظر می رسد که با توجه به اینکه فعالیت های صورت گرفته در حوزه تولید سلول های انسولین ساز همچنان تازه است، هنوز نیاز به پژوهش های بیشتری است تا پژوهشگران بتوانند جزئیات بیشتری را کشف کنند. (۷) برای بررسی کارکرد این سلول های تمایز یافته و استفاده از آنها در کارهای درمانی، این سلول ها باید به حیوانات مدل دیابتی پیوند زده و طبیعی شدن سطح گلوکز خون در این مدل های آزمایشگاهی بررسی شود، تا به نتایج بهینه در گسترش روش های ساخت سلول های بتای کاربردی رسید. (۱۰) تاکنون بیشتر گزارش های چاپ شده در این زمینه حاصل تلاش های موازی و مشابهی است که دانشمندان مجال آن را نیافته اند تا با تقسیم موضوع مورد تحقیق به نظرات جزئی تر و تخصصی تر، بررسی همه جانبه ای را در این زمینه به عمل آورند. (۷) (به منظور کسب اطلاعات بیشتر در زمینه تاریخچه و مرور کاربردی این علم جدید در نشانی الکترونیک <http://stemcells.nih.gov> قابل دستیابی است) (۷).

#### منابع:

۱- ظهیری ماریا، شفی خدایی شادی، کشاورز حسن. مروری بر سلول های بنیادی. طب جنوب.

1393[cited 2021December21];17(4):733-747. Available from: <https://www.sid.ir/fa/journal/ViewPaper.aspx?id=229531>

۲- نژاد سروری نسربین، امامی رضوی سید حسن، لاریجانی باقر، زاهدی فرزانه. پیشنهاد راهنمای اخلاقی در تحقیقات و درمان های مرتبط با سلول های بنیادی در ایران. اخلاق و تاریخ پزشکی. ۱۳۹۰؛ ۴ (۲): ۲۲-۱۵

۳- ساعی نسب مروارید، مقدم متین مریم. مروری بر تمایز سلول های بنیادی پیش ساز سلول های عصبی. اولین کنگره سیتوتکنولوژی و کاربرد های آن ،

profdoc.um.ac.ir - ۲۰۰۸

۴- نوری دلویی محمدرضا، سلمان نژاد آرش، تبریزی مینا. سلول های بنیادی چند توان القا شده در پژوهش و درمان بیماری ها: مقاله مروری. مجله دانشکده پزشکی.

1393[cited 2021December21];72(7):423-434. Available from: <https://www.sid.ir/fa/journal/ViewPaper.aspx?id=225351>

۵- نوری دلویی محمدرضا، حاج ابراهیمی زهرا. سلول های بنیادی و پزشکی مولکولی اهمیت و جایگاه راهبردی، کاربردها و چشم انداز (مقاله بازآموزی). طب و تزکیه.

3 (مسلسل 58):61-14;14(61):1384 [cited 2021December21];74. Available from: <https://www.sid.ir/fa/journal/ViewPaper.aspx?id=73245>

۶- مرادی شریف ، بهاروند حسین . سلول های بنیادی پرتوان القایی از تولید تا کاربرد : مقاله مروری. مجله دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی تهران. ۱۳۹۳؛ ۷۲(۸): ۵۰۷-۴۹۷

۷- اردشیر لاریجانی محمداقبر، اکرمی سیدمحمد، محمداملی مهسا. تولید انسولین بوسیله سلول های بنیادی انسان. مجله ی غدد درون ریز و متابولیسم ایران ، دوره ۷ ، شماره ۳:

- 2005 iranjournals.nlai.irr

۸- نشاطی زینب ، مقدم متین مریم، بهرامی احمدرضا ، مقیمی علی . تمایز سلول های بنیادی مزانشیمی به سلول های مولد انسولین. اولین کنگره سیتو تکنولوژی و کاربرد های آن

- 2008 profdoc.um.ac.ir

۹- نکوهی مدویی سیده معصومه، آذرپیرا نگار، صادقی لادن، کمالی فرسولماز. تمایز سلول های بنیادی مزانشیمی ژله وار تون بند ناف انسان به سلول های تولید کننده انسولین در محیط آزمایشگاهی. مجله دانشگاه علوم پزشکی فسا.

1394[cited 2021December21];5(1):62-68. Available from: <https://www.sid.ir/fa/journal/ViewPaper.aspx?id=320366>

۱۰- منصوری بیدکانی اکرم، اسماعیلی فریبا، هوشمند فریبا، حاجی شریفی زهره. ارزیابی بیان ژن هموباکس دژونال ۱ در سلول های تولیدکننده انسولین. مشتق از سلول های بنیادی کارسینوما جنینی. مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

(Journal of Shahrekord University of Medical Sciences). 1392 [cited 2021December21];15(1):91-102. Available from: <https://www.sid.ir/fa/journal/ViewPaper.aspx?id=192604>