پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال نوزدهم، شماره ۱، پی در پی ۹۷، صفحات ۳۷ تا ۴۴
فروردین و اردیبهشت ۱۳۹۳

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۱/۱۰/۱۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۱۲/۱۰

مقایسه سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان، چربی و القایی از نظر بیان ژن‌های پرتوانی

دکتر طاهره فروتن[1]، محمد امین جاوید[2]، مهدی منوچهری[3]، دکتر طاهره ناجی[4]*

۱. گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران
۲. گروه ژنتیک مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران
۳. گروه بیوتکنولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۴. گروه سلولی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران

چکیده

سابقه و هدف: با وجود پیشرفت‌های گسترده در زمینه‌ی کشت سلول‌های بنیادی، هنوز انتخاب بهترین منبع سلولی کارآمد جهت تزریق، قابل تأمل است. از آنجا که میزان بیان ژن‌های پرتوان، نشان‌دهنده‌ی درجه‌ی کارآمدی سلول‌های بنیادی است، در این تحقیق بیان برخی از ژن‌های پرتوان از جمله c-Myc، klf-4، oct4 و sox-2 در سلول‌های بنیادی به دست آمده از سه منبع بافت چربی، مغز استخوان و القایی، مورد مقایسه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش تجربی انجام گرفت. سلول‌های بنیادی القایی مورد استفاده در این تحقیق به صورت آماده تهیه شدند. پس از تهیه، جداسازی و کشت، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان و چربی انسانی در پاساژ سوم، مارکرهای سطحی آنها با تکنیک فلوسیتومتری مورد ارزیابی و تأیید قرار گرفت. پس از طراحی پرایمرهای مناسب ژن‌های c-Myc، klf-4، oct4 و sox-2 و همچنین ژن GAPDH (به عنوان ژن کنترل)، بیان ژن‌های فوق در سه منبع سلول‌های بنیادی توسط real time PCR مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: بیان ژن c-Myc در سلول‌های بنیادی چربی بیشترین مقدار را به خود اختصاص داد و بعد از آن به ترتیب، سلول‌های بنیادی القایی و مغز استخوان قرار گرفتند. ژن klf-4 در سلول‌های بنیادی مشتق از چربی و سلول‌های القایی، تقریباً به یک میزان بود و اختلاف معناداری با یکدیگر نداشتند و سلول‌های مغز استخوان کمترین میزان را به خود اختصاص دادند. سلول‌های مغز استخوان، بیشترین میزان بیان oct که مهمترین مارکر سلول‌های بنیادی جنینی است را از خود نشان داد. پس از آن سلول‌های القایی و سلول‌های چربی، بدون اختلاف معنادار نسبت به یکدیگر، در رتبه‌های بنمودعدی قرار گرفتند. بیان ژن sox-2 در سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان، بیش از دو گروه دیگر بود.

نتیجه‌گیری: سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان در مقایسه با سلول‌های بنیادی القایی و سلول‌های بنیادی مشتق از چربی، منبع مناسب‌تری در کاربردهای سلول‌درمانی می‌باشند.

واژگان کلیدی: سلول‌های بنیادی القایی، مغز استخوان، چربی

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:
Foroutan T, Javid MA, Manoochehri M, Naji T. Comparison of expression of reprogramming genes of induced pluripotent stem cells and mesenchymal stem cells derived bone marrow and adipose tissues. Pejouhandeh 2014;19(1):37–44.

مقدمه

سلول‌های بنیادی، از نظر منشأ و میزان پلاستیسیتی، به دو دسته تقسیم می‌شوند. سلول‌های بنیادی بالغ که در بافت‌ها و اندام‌های فرد بالغ یافت می‌شوند و سلول‌های بنیادی جنینی که از توده‌ی سلولی داخلی بلاستوسیست رویان، حاصل می‌شوند. سلول‌های بنیادی بالغ، از دسته‌ی سلول‌های بنیادی مزانشیمی چند توان محسوب می‌شوند (۷-۱) که پس از تمایز انواع سلول‌ها از جمله سلول‌های استخوانی، غضروفی، چربی و حتی سلول‌های غیر مزودرمی و اندودرمی مثل هپاتوسیت و

*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر طاهره فروتن؛ گروه علوم جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، نمابر: ۸۸۸۴۸۹۴۰ (۰۲۱)؛ پست الکترونیک: foroutan@khu.ac.ir

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]

نورون را به وجود می‌آورند (۸). این سلول‌ها که دارای کاربردهای فراوانی در طب ترمیمی می‌باشند، از منابع مختلفی مانند مغز استخوان، چربی، فولیکول مو و خون محیطی بدست می‌آیند. سلول‌های بنیادی مشتق از چربی، امتیازاتی از جمله در دسترس بودن و قدرت تکثیر بالا دارند. در حال حاضر که چاقی به صورت مشکل اپیدمیک درآمده و عمل جراحی لیپوساکشن متداول شده است، بافت چربی به عنوان یک منبع نامحدود و مطمئن در زمینه‌ی سلول‌های بنیادی به شمار می‌رود. برخلاف مغز استخوان، بیوپسی از بافت چربی، بدون درد بوده، ضمن آنکه محدودیت اخلاقی در بدست آوردن آن وجود ندارد. سلول‌های چربی، برای پیوندهای خودی، ایمن بوده و می‌توانند جایگزین خوبی برای سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان محسوب شوند. این سلول‌ها، قابلیت پیوند به بافت اتولوگوس (خودی) و نیز بافت آلوژنیک (غیرخودی) داشته و ایمونوژنیسیته‌ی کمی دارند (۱۱-۹). سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان، به کشت اولیه با میزان چگالی خیلی بالاتر از ۵۰ هزار سلول در هر سانتی‌متر مربع نیاز دارند، در حالی که سلول‌های بنیادی مشتق از چربی می‌توانند در مقادیر کمتر از ۳۰۰۰ سلول در هر سانتی‌متر مربع، کشت و نگهداری شوند (۱۲). میزان تکثیر فراوان و قدرت تهاجم کم پس از جراحی، از جمله مزایای سلول‌های بنیادی چربی جهت استفاده در سلول‌درمانی محسوب می‌گردد.

سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی، دارای خاصیت ایمونوژنیسیتی بوده و بافت‌های آلوژن و اتولوگ را پس می‌زنند. این در حالی است که سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان بعد از پیوند آلوژن، ایمونوژنیسیتی کمی از خود نشان می‌دهند (۱۳ و ۱۴). سلول‌های بنیادی چربی، بدون آنکه پاسخ ایمنی داشته باشند، پتانسیل خوبی برای پیوند آلوژنیک دارند (۱۵). همچنین، آنتی‌ژن‌های کمتری را بیان کرده و باعث عدم پس‌زدگی در حین پیوند با سلول‌های آلوژنیک می‌شوند (۱۶). سلول‌های بنیادی بالغ، دارای محدودیت‌هایی در کاربرد هستند که از آن جمله می‌توان به ناتوانی در تکثیر نامحدود در کشت و همچنین کاهش تعداد و تمایزشان در اثر افزایش سن، اشاره نمود (۱۷-۲۰). سلول‌های بنیادی جنینی در مقایسه با سلول‌های بنیادی بالغ، خصوصیات پرتوانی بیشتری داشته و قادر به ایجاد تمامی انواع سلولی می‌باشند. بر خلاف سلول‌های بنیادی بالغ، این سلول‌ها می‌توانند به طور نامحدود، کشت شده و پلاستیسیتی خود را حفظ نمایند (۲۳-۲۱). به دلیل رعایت مسأله‌ی اخلاق در پزشکی، تولید و استفاده از سلول‌های بنیادی جنینی انسانی، با محدودیت‌هایی مواجه است. امروزه با روش برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های سوماتیک، آنها را به سلول‌های بنیادی شبه جنینی تبدیل می‌کنند. این عمل توسط وکتورهای ناقل ژن‌های پرتوانی از جمله c-Myc، klf-4، oct4 و sox-2 صورت می‌گیرد (۲۷-۲۴). سلول‌های بنیادی حاصل را سلول‌های بنیادی پرتوان القایی می‌نامند.

با توجه به مزایا و معایب ذکر شده برای انواع سلول‌های بنیادی، در این مطالعه بر آن شدیم سه منبع سلول‌های بنیادی پرتوان القایی، مزانشیمی مشتق از چربی و مغز استخوان را از نظر میزان بیان چهار ژن پرتوانی c-Myc، klf-4، oct4 و sox-2 با یکدیگر مورد مقایسه قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

تهیه، جداسازی و کشت سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی

در مطالعه‌ی تجربی حاضر، کلیه‌ی موارد اخلاق در پزشکی رعایت گردیده است. بافت چربی دور شکم توسط کلاژناز نوع ۴ کاملاً خرد و هموژن شده و پس از سانتریفوژ، به فلاسک‌های سلولی حاوی محیط کشت DMEM، ۱۰٪ FBS (Fetal Bovin Serum) (شرکت Gibco، آلمان) و ۱۰۰ mg/ml پنی‌سیلین- استرپتومایسین، در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵٪ CO_2، انکوبه شدند. پس از کانفلوئنسی مناسب سلول‌ها، پاساژ انجام پذیرفت.

تهیه، جداسازی و کشت سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان

پس از مخلوط کردن مغز استخوان انسانی با DMEM، آن را روی فایکول برده و پس از جداسازی سلول‌های تک هسته‌ای، طی چندین پاساژ، سلول‌های بنیادی مزانشیمی از آنها جدا گردید. سلول‌های پاساژ ۳-۴، برای بیان ژن‌های مورد نظر در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفت (۱). سلول‌های پرتوان القایی مورد نیاز این تحقیق به طور آماده تهیه گردید.

فلوسایتومتری

سلول‌های بنیادی مزانشیمی چربی و مغز استخوان از نظر بیان مارکرهای سطحی CD105، CD90 و CD34، مورد ارزیابی قرار گرفتند. به میزان ۱۰۶×۵ سلول پاساژ سوم پس از شستشو با آنتی‌بادی کونژوگه، با فلوروکروم فیکواریترین بر ضد مارکرهای فوق، رنگ شدند (۱).

واکنش Real-Time PCR

استخراج RNA. استخراج RNA با استفاده از یک میلی‌لیتر ترایزول (Invitrogen) به ازای هر فلاسک انجام گرفت.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]

محتویات داخل فلاسک به میکروتیوب منتقل و پس از افزودن ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم به آن، به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد و با سرعت ۱۲۰۰ دور در دقیقه، سانتریفوژ شد. فاز رویی حاوی RNA به آرامی جدا و به تیوپ‌های فاقد RNase منتقل شد. مخلوط فوق ۳۰ دقیقه در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد قرار داده شد. پس از سانتریفوژ، مایع رویی جدا و به رسوب داخل تیوب، یک میلی‌لیتر اتانول ۷۵٪ اضافه شد. محصول، در ۷۵۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شد. رسوب باقی‌مانده، در ۳۰ میکرولیتر DEPC treated water حل گردید.

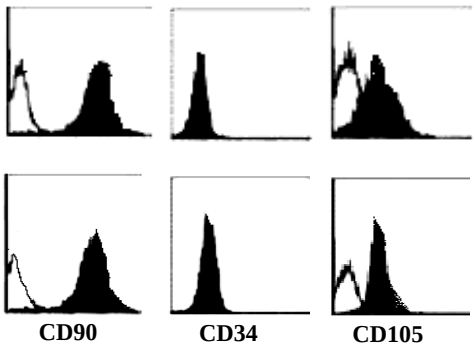
سنتز cDNA از RNA. برای سنتز cDNA در این تحقیق از کیت Primescript RT reagent (Takara Bio) استفاده شد. باید توجه شود که کلیه‌ی مراحل، با وسایل و محلول‌های عاری از RNase انجام گیرد. همچنین به منظور ساخت cDNA هایی با غلظت یکسان، در مورد هر نمونه، با توجه به غلظت RNA، حجمی را برداشته که در آن به میزان ۱۰۰۰ نانوگرم RNA موجود باشد و با آب و Master Mix، حجم نهایی به ۲۰ میکرولیتر برسد.

طراحی پرایمر. به منظور تکثیر هر قطعه‌ی ژنی، یک جفت پرایمر اختصاصی برای هر ژن انتخاب شد که شامل پرایمر فوروارد و معکوس بود. طراحی پرایمرها توسط نرم افزارهای Gene runner، Perl primer و Allel ID صورت گرفت. به منظور جلوگیری از تکثیر DNA ژنومی، پرایمرها طوری طراحی شدند که اتصالات اگزونی را تکثیر نمایند. به عبارت دیگر، از هر جفت پرایمر، هر یک به یکی از دو اگزون مجاور متصل می‌شدند. بدین ترتیب، واکنش PCR به نفع قطعه‌ی کوچک حاصل از الگوی cDNA و نه DNA ژنومی حاوی توالی اینترونی، پیش می‌رفت؛ یا اینکه پرایمر به محل مرز اتصال دو اگزون متصل می‌شد که در این صورت تنها قادر به تکثیر cDNA می‌باشد. توالی و طول قطعه‌ی حاصل از پرایمرهای مورد استفاده در ذیل آورده شده است:

c-Myc: F:CACCAGCAGCGACTCTGA
R:GATCCAGACTCTGACCTTTTGC
Klf4: F:GGGAGAAGACACTGCGTCA
R:GGAAGCACTGGGGGAAGT
sox-2: F:TGCTGCCTCTTTAAGACTAGGAC
R:CCTGGGGCTCAAACTTCTCT
oct4: F:GAAACCCACACTGCAGATCA
R:CGGTTACAGAACCACACTCG
GAPDH: F:AGCCACATCGCTCAGACAC
R:GCCCCAATCCGACCAAATCC

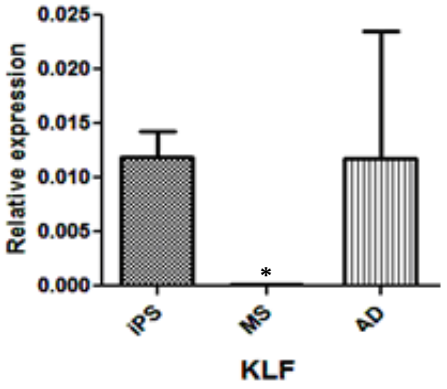
یافته‌ها

تصاویر سلول‌های بنیادی مشتق از چربی در پاساژ ۳ و کشت اولیه‌ی سلول‌های تک‌هسته‌ای مغز استخوان در کنار کلنی سلول‌های بنیادی القایی، در شکل ۱ نشان داده شده است. در این مطالعه، بیان مارکرهای CD90 و CD105 و عدم بیان مارکر CD34 توسط سلول‌های بنیادی مغز استخوان و مشتق از بافت چربی، نشان داده شد (نمودار ۱). ژن klf4 در سلول‌های بنیادی مشتق از چربی و سلول‌های پرتوان القایی، تقریباً به یک میزان بود و اختلاف معناداری با هم نداشتند و سلول‌های مغز استخوان کمترین میزان را به خود اختصاص دادند (نمودار ۲). بیان ژن c-Myc در سلول‌های بنیادی چربی، بیشترین مقدار را به خود اختصاص داد و بعد از آن به ترتیب سلول‌های پرتوان القایی و مغز استخوان، در رتبه‌های بعدی قرار گرفتند (نمودار ۳). سلول‌های مغز استخوان بیشترین میزان بیان oct4 را که مهمترین مارکر سلول‌های بنیادی جنینی می‌باشد، از خود نشان داد ($P<0/05$) (نمودار ۴). پس از آن، سلول‌های القایی و سلول‌های چربی، بدون اختلاف معنادار نسبت به هم، در رده‌های بعدی قرار گرفتند. بیان ژن sox-2 در سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان، بیش از دو گروه دیگر بود ($P<0/05$) (نمودار ۵).

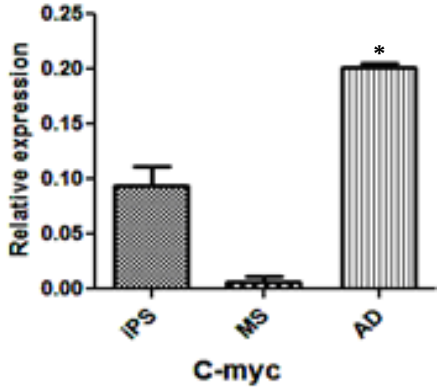


نمودار ۱. بیان مارکرهای CD90 و CD105 و عدم بیان مارکر CD34 در سلول‌های بنیادی مغز استخوان در پاساژ سوم (نمودار بالا) و سلول‌های بنیادی مشتق از بافت چربی (نمودار پایین).

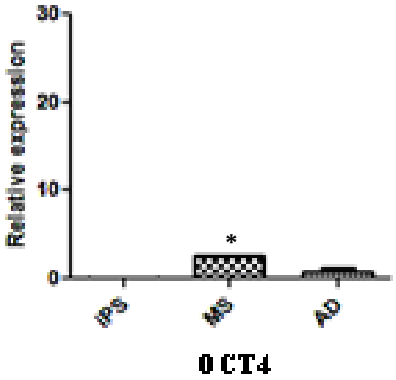
[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]



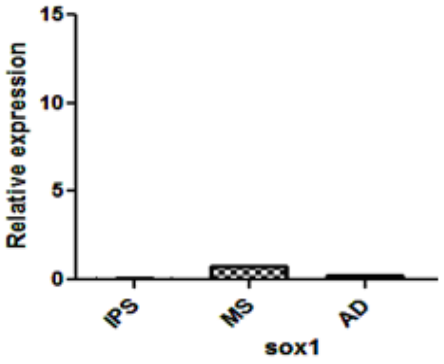
نمودار ۲. مقایسه بیان ژن klf4 در سلول‌های بنیادی القایی و سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان و چربی. میزان بیان این ژن در سلول‌های بنیادی مغز استخوان (MS) به طور معنی‌داری کمتر از دو گروه دیگر است. $^{*}P<۰/۰۵$.



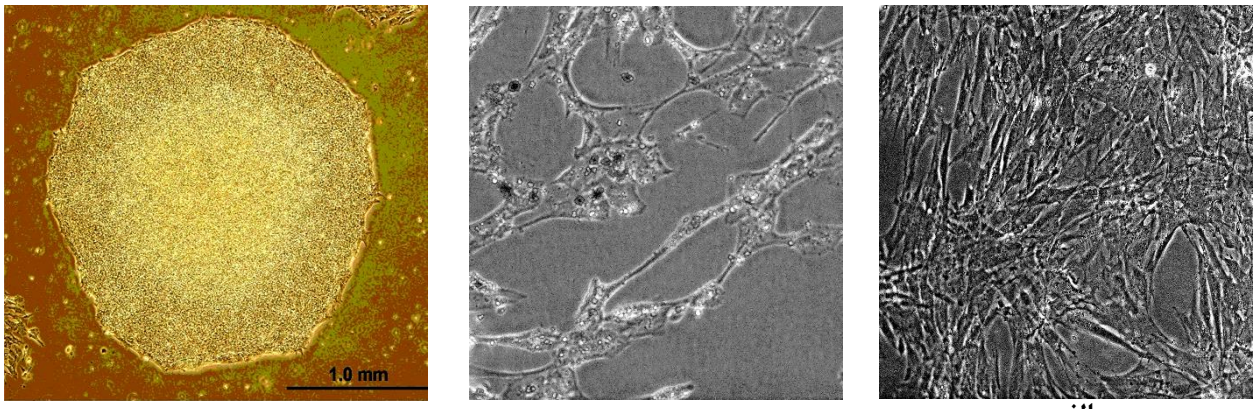
نمودار ۳. مقایسه بیان ژن c-Myc در سلول‌های بنیادی القایی (iPS)، سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان و چربی. میزان بیان این ژن در سلول‌های بنیادی چربی (AD) بیش از دو گروه دیگر است. $^{*}P<۰/۰۵$.



نمودار ۴. مقایسه بیان ژن oct4 در سلول‌های بنیادی القایی و سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان و چربی. میزان بیان این ژن در سلول‌های بنیادی مغز استخوان به طور معنی‌داری بیش از دو گروه دیگر است. $^{*}P<۰/۰۵$.



نمودار ۵. مقایسه بیان ژن sox-2 در سلول‌های بنیادی القایی و سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان و چربی. بیان این ژن در هر سه گروه، کم می‌باشد.



الف ب ج

شکل ۱. الف: تصاویر میکروسکوپ فازکنتراست از سلول‌های بنیادی مشتق از چربی در پاساژ ۳ و ب: کشت اولیه‌ی سلول‌های تک‌هسته‌ای مغز استخوان ۳. بزرگنمایی ×۲۰۰. ج: کلنی سلول‌های بنیادی القایی، بزرگنمایی×۱۰۰.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]

بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که بیان ژن oct4 در سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان بیش از سلول‌های بنیادی چربی و القایی است. ژن oct4 به عنوان یکی از مارکرهای سلول‌های بنیادی جنینی پذیرفته شده است (۲۸)، لذا یکی از مهم‌ترین ژن‌هایی که طی دوباره برنامه‌ریزی شدن سلول‌های بالغ، می‌بایست وارد آنها گردد، ژن فاکتور رونویسی oct4 می‌باشد. بنا به نظر Ratajczak و همکارانش، oct4 یک فاکتور رونویسی جنینی است که به میزان بسیار کم در برخی سلول‌های بالغ نیز یافت می‌شود (۲۸).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان و بافت چربی، از دسته سلول‌های بنیادی مالتی‌پوتنت هستند. نتایج پژوهش حاضر نشان داد که این سلول‌ها نه تنها ژن oct4 (از مارکرهای سلول بنیادی جنینی) را بیان می‌کنند، بلکه میزان بیان آن در سلول‌های بنیادی مغز استخوان، بیشتر از سلول‌های بنیادی چربی و القایی می‌باشد. Guiting در سال ۲۰۰۸ گزارش نمود که بیان این ژن در سلول‌های بنیادی چربی بسیار پایین است (۲۹). یافته‌های مطالعه‌ی حاضر در راستای تحقیق izadpanah و همکارانش در سال ۲۰۰۶ می‌باشد (۱۸). آنها بر خلاف نظر دیگر محققین، عنوان نمودند که بیان oct4، مختص سلول‌های بنیادی جنینی نیست. بیان ژن مورد نظر در دو منبع سلول بنیادی بالغ را شاید بتوان اینگونه توجیه نمود که آنها علی‌رغم اینکه در دسته‌ی سلول‌های بنیادی بالغ قرار گرفته‌اند، اما برخی ویژگی‌های سلول بنیادی جنینی را نیز از خود بروز می‌دهند.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که بیان ژن c-Myc نه تنها در سلول‌های بنیادی چربی به طور معنی‌داری بالاتر از سلول‌های مغز استخوان است، بلکه این ژن در سلول‌های القایی نیز بیش از مغز استخوان بیان می‌گردد. ژن c-Myc بر روی کروموزوم ۸ واقع شده و محققین بر این باورند که این ژن، کار تنظیم بیان ۱۵٪ از کل ژن‌ها را بر عهده دارد (۳۰). ژن c-Myc، علاوه بر نقش کلاسیک به عنوان فاکتور رونویسی، می‌تواند نقش عملکردی در تنظیم ساختار کروماتین (از طریق تنظیم استیلاسیون هیستون، هم در نواحی غنی از ژن و هم در جایگاه‌های دور از این نواحی ژنی) نیز داشته باشد (۳۰).

ژن c-Myc اولین بار در بیماران لنفوم بورکیت کشف شد. این ژن، به انکوژن ویروسی میلوسیتوماتوسیس (v-myc) شبیه است، لذا به نام c-Myc نامگذاری شد. این ژن می‌تواند به عنوان یک مهارکننده‌ی رونویسی عمل کرده و نقش مستقیم در کنترل همانندسازی DNA داشته باشد (۳۱).

c-Myc به وسیله‌ی مسیرهای سیگنالی میتوژنیک متنوعی مثل Wnt، shh و EGF (توسط مسیر MAPK/ERK) فعال می‌شود. تغییر میزان بیان ژن‌های هدف c-Myc سبب اثرات بیولوژیک فراوانی می‌شود. اولین اثر آن، تکثیر سلولی است (با تنظیم بیان بالای سیکلین‌ها و کاهش بیان p21). افزایش بیان c-Myc در ۷۰٪ تومورهای انسانی، مشاهده شده است و یکی از انکوژن‌های شایع در سرطان‌های انسانی تلقی می‌گردد (۳۲). همچنین، این ژن منجر به القای بیان ژن‌های تکثیری مثل P15، P21 و سیکلینِ E می‌شود که در تسریع چرخه‌ی سلولی نقش دارند. تقسیم سلولی باعث می‌شود سلول‌ها فرصتی را برای فرآیند رونویسی مجدد پیدا کنند.

c-Myc نقش مهمی را در تنظیم رشد سلولی ایفا می‌کند (از طریق بالا بردن تنظیم RNA ریبوزومی و پروتئین‌های ریبوزومی). در آپوپتوز، در کاهش تنظیم Bcl2 و تمایز و خودتجدیدی سلول‌های بنیادی، نقش دارد. c-Myc یک پروتوانکوژن بسیار قوی بوده و در بسیاری از انواع سرطان‌ها بیان بالایی دارد. بیان بالای این ژن باعث امپلیفیکاسیون ژن در همانندسازی DNA می‌شود (۳۳). c-Myc بیان ژن‌های انکوژنی AEG-1 را نیز القا می‌کند. دیده شده که این ژن با سرطان‌های سرویکس، کولون، پستان، ریه و معده، در ارتباط است. در موش‌هایی که به آنها سلول‌های القایی واجد c-Myc تزریق شده بود، تومور مشاهده شد ولی تزریق سلول‌های فاقد c-Myc باعث ایجاد تومور نشد (۳۴).

محققین با مطالعه‌ی بیان غیرطبیعی ژن‌هایی که باعث بوجود آمدن سلول‌های سرطانی می‌شوند موفق به کشف این ژن شدند. سرطان‌هایی که توسط c-Myc به وجود می‌آیند، بسیار تهاجمی هستند. جهش، سبب فعال شدن شدید c-Myc شده و آن را به صورت انکوژن در می‌آورد. همین امر موجب می‌شود سلول‌ها به صورت کنترل نشده تقسیم شده و تومورها را تشکیل دهند. سلول‌های سرطانیِ وابسته به c-Myc به این انکوژن معتادند، چون در صورت از کار افتادن ژن مذکور، سلول‌های سرطانی می‌میرند. دانشمندان، تلاش زیادی کردند تا در علوم دارویی از این موضوع بهره ببرند، اما چون c-Myc در شکل پروتئینی خود، فاقد جایگاه‌های اتصال کافی برای مکمل‌های دارویی است، این امر هنوز محقق نشده است (۳۵).

c-Myc برای تنظیم و تمایز و خودنوسازی سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک، اهمیت دارد. بررسی‌ها نشان داده است

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]

که این فاکتور رونویسی، در تنظیم رونویسی ۱۰٪ ژن‌ها نقش دارد (۳۶). طبق این تخمین، پیشنهاد شده است که ممکن است تا ۲۵ هزار جایگاه متصل شونده به c-Myc در ژنوم انسان وجود داشته باشد (۳۷).

با توجه به نتایج این تحقیق و خصوصیت انکوژنی ژن c-Myc، می‌توان احتمال داد که یکی از دلایل بروز فراوان‌تر سرطان در افراد چاق، می‌تواند بیان بالای انکوژن c-Myc توسط سلول‌های بنیادی بافت چربی آنها باشد. به عبارت دیگر، شاید بتوان گفت در افراد چاق، میزان بافت چربی ذخیره در فرد زیاد بوده و در هنگام نیاز بدن به استفاده از سلول‌های بنیادی، منبع چربی، ذخیره‌ی سلول‌های بنیادی خود را به میزان بیشتری نسبت به دیگر منابع در اختیار بدن قرار می‌دهد. لذا این نتیجه نیز حاکی از مناسب‌تر بودن سلول بنیادی مشتق از مغز استخوان نسبت به سلول‌های بنیادی مشتق از چربی و نیز سلول‌های بنیادی القایی می‌باشد.

بیان ژن klf4 نیز در سلول‌های بنیادی چربی و القایی، بیشتر از مغز استخوان بود. klf4 متعلق به خانواده‌ی فاکتورهای رونویسی Kruppel-like factor است که در فرآیندهای سلولی زیادی مثل تکثیر، تکامل، تمایز و آپوپتوز، شرکت می‌کنند (۳۸). این ژن، در سلول‌هایی که هنوز تقسیم نشده‌اند، به میزان بسیار بالایی بیان می‌شود، درحالی که در سلول‌هایی که فعالیت تکثیر دارند، قابل شناسایی نیست (۳۹ و ۴۰). کاهش klf4 در سلول‌های بنیادی جنینی، توانایی خودنوسازی یا تکامل را تغییر نمی‌دهد و احتمال دارد در تنظیم شبکه‌ی پرتوانی سلول، شرکت کند. klf4 نیز همانند c-Myc برای برنامه‌ریزی مجدد ضروری نیست. با این حال، کارایی آن در غیاب آنها به مقدار زیادی کاهش می‌یابد.

محققین معتقدند که OCT4 و Sox2 به عنوان ژن‌های دخیل در برنامه‌ریزی مجدد در نظر گرفته شده و c-Myc و klf4 از طریق فعال‌کردن ژن‌های دخیل در پرتوانی سلول، عمل می‌کنند (۴۱). klf4 از جمله فاکتورهایی است که می‌تواند منجر به تومورزایی شود و از این روی، بیان بیش از حد آن در سلول‌های بنیادی مشتق از چربی و القایی، شاید مشکل‌آفرین باشد.

REFERENCES

1. Raff M. Adult stem cell plasticity: Fact or artifact? Annu Rev Cell Dev Biol 2003;19:1–22.

2. Horwitz EM, Le Blanc K, Dominici M, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, *et al*. Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. Cytotherapy 2005;7:393–5.

3. Morrison SJ, Weissman IL. The long term repopulating subset of hematopoietic stem cell is deterministic and isolatable by phenotype. Immunity 1994;1(8):661–73.

4. Crisan M, Yap S, Casteilla L, Chen CW, Corselli M, Park TS, *et al*. A perivascular origin for mesenchymal stem cells in multiple human organs. Cell Stem Cell 2008;3:301–13.

5. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. Nat Rev Immunol 2008;8:726–36.

6. Caplan AI. Why are MSCs therapeutic? New data: New insight. J Pathol 2009;217:318–24.

7. Niyibizi C, Li F. Potential implications of cell therapy for osteogenesis imperfecta. Int J Clin Rheumatol 2009;4:57–66.

8. Liu ZJ, Zhuge Y, Velazquez OC. Trafficking and differentiation of mesenchymal stem cells. J Cell Biochem 2009; 106:984–91.

9. Sanai N, Teramonti N, Antony D. The uniqe astrocyte ribbon in adult human brain contains neural stem cell. Nature 2004;427:740–4.

10. Derk vander K, Sammuel W. Why stem cells? Science 2000;287:1439–41.

11. Seki T, Yokoyama Y, Nagasaki H, Kokuryo T. Adipose tissue derived mesenghymal stem cell transplantation. J Ser Res 2012;1–8.

12. Sugii S, Kida Y, Berggren WT, Evans RM. Feeder-independent ips cell derivation from human and mouse adipose stem cells. Nat Protoc 2011;6(3):346–58.

13. Marten JE, Arends J, Van der Linden PJ. Cytokeratin 17 and P63 are markers of HPV target cell. Anticancer Res 2004;24:775–7.

14. Zuk PA, Ashian P, Deugarte DA, huang JL. Human adipose tissue is a source of multipotent stem cell. Mol Biol cell 2009;13:4279–95.

15. Johnson J, Caning J, kaneko T, Pru JK. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. Nature 2004;428:145–50.

16. Overturf KM, Al Dalimy C, Finegold M. Serial transplantation reveals the stem cell like regenerative potential of adult mouse hepatocyte. Mol Biol cell 1997;151:1273–80.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]

17. Quarto R, Thomas D, Liang CT. Bone progenitor cell deficits and the age-associated decline in bone repair capacity. Calcif Tissue Int 1995;56:123–9.

18. Izadpanah R, Kaushal D, Kriedt C, Tsien F, Patel B, Dufour J, *et al*. Long-term in vitro expansion alters the biology of adult mesenchymal stem cells. Cancer Res 2008;68:4229–38.

19. Sharpless NE, DePinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. Nat Rev Mol Cell Biol 2007; 8:703–13.

20. Mimeault M, Batra SK. Recent insights into the molecular mechanisms involved in aging and the malignant transformation of adult stem/progenitor cells and their therapeutic implications. Ageing Res Rev 2009;8:94–112.

21. Wagner W, Bork S, Horn P, Krunic D, Walenda T, Diehlmann A, *et al*. Aging and replicative senescence have related effects on human stem and progenitor cells. PLoS One 2009;4:e5846.

22. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. Stem Cells 2001;19:193–204.

23. Keller G. Embryonic stem cell differentiation: Emergence of a new era in biology and medicine. Genes Dev 2005; 19:1129–55.

24. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 2006;126:663–76.

25. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, *et al*. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007;131:861–72.

26. Wernig M, Meissner A, Foreman R, Brambrink T, Ku M, Hochedlinger K, *et al*. In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. Nature 2007;448:318–24.

27. Park IH, Zhao R, West JA, Yabuuchi A, Huo H, Ince TA, *et al*. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. Nature 2008;451:141–6.

28. Ratajczak MZ, Machalinski B, Wojakowski W, Ratajczak J, Kucia M. A hypothesis for an embryonic origin of pluripotent OCT-4(+) stem cells in adult bone marrow and other tissues. Leukemia 2007;21:860–7.

29. Lin G, Garcia M, Ning H, Banie L, Guo YL, Lue TF, *et al*. Defining stem and progenitor cells within adipose tissue. Stem Cells Dev 2008;17(6):1053–63.

30. Spangrude GJ, Himfeld S, Weissmsn IL. Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cell. Science 1988;241(4861):58–62.

31. Baum CM, Weissman IL, Tsukamoto AS, Buckle AM, Peault B. Isolation of the candidate human hematopoietic stem cells. Proc Natl Acad Sci USA 1992;189:2804–8.

32. Davis AC, Wims M, Spotts GD, Hann SR, Bradley A. A null c-Myc mutation causes lethality before 10.5 days of gestation in homozygotes and reduced fertility in heterozygous female mice. Genes Dev 1993;7(4):671–82.

33. Osawa M, Hanada K, Hanada H, Nakauchi H. Lympho-hematopoietic reconstitution by a single CD34. Stem Cell 1996;5272:242–5.

34. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, *et al*. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science 1999;284(5411):143–7.

35. Taleshi KHJ, Taranava O, Liang GD. Generation of insulin secreting islet like cluster from skin fibroblast. J Biol Chem 2008;283:31:1601–7.

36. Patel JH, Loboda AP, Showe MK, Showe LC, McMahon SB. Analysis of genomic targets reveals complex functions of MYC. Nat Rev Cancer 2004;4(7):562–8.

37. Cawley S, Bekiranov S, Ng HH, Kapranov P, Sekinger EA, Kampa D, *et al*. Unbiased mapping of transcription factor binding sites along human chromosomes 21 and 22 points to widespread regulation of noncoding RNAs. Cell 2004;116(4):499–509.

38. Dang DT, Pevsner J, Yang VW. The biology of the mammalian Kruppel-like family of transcription factors. Int J Biochem Cell Biol 2000;32(11–12):1103–21.

39. Jiang J, Chan YS, Loh YH, Cai J, Tong GQ, Lim CA, *et al*. A core Klf circuitry regulates self-renewal of embryonic stem cells. Nat Cell Biol 2008;10(3):353–60.

40. Nakatake Y, Fukui N, Iwamatsu Y, Masui S, Takahashi K, Yagi R, *et al*. Klf4 cooperates with OCT3/4 and Sox2 to activate the Lefty1 core promoter in embryonic stem cells. Mol Cell Biol 2006;26(20):7772–82.

41. Shi Y, Desponts C, Do JT, Hahm HS, Scholer HR, Ding S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic fibroblasts by OCT4 and Klf4 with small-molecule compounds. Cell Stem Cell 2008;3(5):568–74.

42. Hyslop L, Stojkovic M, Armstrong L, Walter T, Stojkovic P, Przyborski S, *et al*. Downregulation of Nanog induces differentiation of human embryonic stem cells to extraembryonic lineages. Stem Cells 2005;23(8):1035–43.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]

43. Bhattacharya B, Miura T, Brandenberger R, Mejido J, Luo Y, Yang AX, *et al*. Gene expression in human embryonic stem cell lines: unique molecular signature. Blood 2004;103(8):2956–64.

44. Hermann J, Gulati R, Napoli C, Woodrum JE, Lerman LO, Rodriguez-Porcel M, *et al*. Oxidative stress-related increase in ubiquitination in early coronary atherogenesis. FASEB J 2003;17(12):1730–2.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-26]