

فهرست

پیشگفتار مترجمین.....	۷
فصل ۱: سلول‌های بنیادی و چاقی: وضعیت فعلی و چشم‌انداز آینده.....	۹
فصل ۲: بررسی جامع سلول‌های بنیادی برای بازسازی غضروف در استئوآرتریت.....	۲۹
فصل ۳: مطالعه سلول‌های بنیادی و التهاب در ترمیم و بازسازی تاندون.....	۴۳
فصل ۴: پتانسیل درمانی اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان بیماری‌های چشمی.....	۵۳
فصل ۵: پیوند و روش‌های جایگزین برای درمان بیماری‌های خودایمنی.....	۶۳
فصل ۶: کاربردهای درمانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای لوپوس اریتماتوز سیستمیک.....	۷۵
فصل ۷: استفاده بالقوه از سلول‌های بنیادی در اختلالات خلقی.....	۸۹
فصل ۸: سلول‌های بنیادی سرطان در درمان متاستاز.....	۱۰۱
فصل ۹: کاربردهای پزشکی بازساختی سلول‌های بنیادی مزانشیمی.....	۱۲۱
فصل ۱۰: کاربرد سلول‌های بنیادی در جراحی قفسه سینه: چشم‌انداز فعلی و جهت‌گیری‌های آینده.....	۱۵۱
واژه‌یاب.....	۱۵۷

پیشگفتار مترجمین

پیامبر اکرم (ص) می‌فرمایند:
علم را، با نوشتن در بند کشید.

آرزوی ساخت اعضای بدن انسان یا ترمیم بافت‌ها و اندام‌ها، تاریخ دیرینه‌ای دارد و ردپای آن را می‌توان در انسان‌های کهن یافت. پزشکی بازساختی از دیدگاه علمی شاخه‌ای جدید از پزشکی است که با استفاده از دانش سلول‌های بنیادی و مهندسی بافت دو هدف اصلی را دنبال می‌کند. هدف اول بازسازی بافت آسیب دیده است تا این بافت بتواند به فعالیت فیزیولوژیک خود ادامه دهد. هدف دوم، تولید بافت، یا اندام‌هایی است که بتوانند به عنوان جایگزین بافت آسیب‌دیده پیوند شوند.

از آنجایی که استفاده از سلول‌های بنیادی و مهندسی بافت به عنوان روش‌های درمانی نوین، پنجره‌ی امیدی برای درمان بیماری‌های صعب‌العلاج یا لاعلاج باز کرده‌اند، ما کتابی را برای شما انتخاب و ترجمه کرده‌ایم که کامل‌ترین و به‌روزترین اطلاعات در رابطه با سلول‌های بنیادی از جمله جایگاه این سلول‌ها در پزشکی بازساختی را در بر داشته باشد. همچنین با خواندن این کتاب با دانش مهندسی بافت و دستاوردهای آن از گذشته تا به امروز در بازسازی بافت‌های آسیب‌دیده از جمله بافت عصبی، پوست و اورولوژی آشنا می‌شوید. از دیگر امتیازات این کتاب که باعث جلب توجه ما به آن شد، زبان روان کتاب است، بطوری که اگر شما خواننده محترم دانش اندکی از مهندسی بافت و سلول‌های بنیادی داشته باشید، مطالب را به طور کامل می‌توانید درک کنید.

امیدواریم خوانندگان پس از اتمام مطالعه کتاب، با دیدی وسیع‌تر و علاقه‌ای افزون‌تر پیگیر علوم پزشکی بازساختی شوند، تا گامی هرچند کوچک برای پیشرفت کشور عزیزمان ایران در زمینه درمان بوسیله‌ی روش‌های نوین برداشته باشیم.

بهار ۱۴۰۲

فصل ۱

سلول‌های بنیادی و چاقی: وضعیت فعلی و چشم انداز آینده

مولود پایاب، پریسا گودرزی، نجمه فروغی هروانی، مهدیه هداوندخانی، زینب زارعی، خدیجه فلاح زاده، باقر لاریجانی، فاخر رحیم و بابک ارجمند

چکیده	واژه‌های کلیدی
چاقی به عنوان یک چالش رو به رشد جهانی، با تجمع غیر طبیعی چربی شناخته می‌شود، که ممکن است به سلامت عمومی آسیب برساند. کاهش وزن و کنترل عوامل خطر مرتبط، مانند دیابت نوع ۲، دیس لیپیدمی، فشار خون بالا، بیماری‌های قلبی عروقی و سندرم متابولیک، از نگرانی مهم در مدیریت چاقی است. رویکردهای درمانی مختلفی مانند تغییر سبک زندگی، داروها و جراحی برای درمان چاقی معرفی شده است. علیرغم به دست آوردن نتایج تا حدی مطلوب، مشکل حل نشده باقی مانده است. بنابراین، پیدا کردن رویکرد جدیدی که بتواند بر محدودیت‌های روش قبلی غلبه کند هم برای محققان و هم پزشکان بسیار جذاب است. به نظر می‌رسد درمان مبتنی بر سلول با استفاده از سلول‌های استرومایی مشتق از چربی، یک استراتژی امیدوار کننده برای کنترل چاقی و سندرم‌های مرتبط باشد. برای دستیابی به این هدف، درک انواع مختلف بافت‌های چربی، مسیرهای اصلی سیگنالینگ و عوامل مختلف در ایجاد چربی ضروری است. اخیراً چندین روش مبتنی بر سلول، مانند استفاده از سلول‌های بنیادی، پیوند بافت چربی قهوه‌ای، لیزات (مواد تولید شده توسط فرایند مخرب لیزسولی و اگزوزومها)، برای کنترل چاقی و اختلالات مربوط به آن، بر روی مدل موش چاق، مورد بررسی قرار گرفته است. نتیجه موفقیت‌آمیز چنین مطالعات پیش بالینی می‌تواند کارآزمایی بالینی مبتنی بر سلول را در آینده نزدیک تقویت کند.	سلول‌های چربی، بافت چربی، مدل‌های حیوانی، سلول درمانی، سلول‌های بنیادی/استرومایی مزانشیمی، چاقی
اختصارات	
ADAMTS5	دیس اینتگرین و متالوپروتئیناز با موتیف ۵ ترومبوسپوندين
ADSC	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی
AKR1B10	آلدوکتور دوکتاز خانواده ۱ عضو B10
aP2	پروتئین چربی ۲
ASCs	سلول‌های بنیادی مشتق از چربی
BAT	بافت چربی قهوه‌ای
BMI	شاخص توده بدنی
BM-MSCs	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان
BMP4	پروتئین ۴ مورفوژنیک استخوان
C/EBP α CCAAT	پروتئین اتصال دهنده تقویت کننده
CB-MS	سلول بنیادی مزانشیمی خون بند ناف
CB-plasma	پلاسمای خون بند ناف
CD24	خوشه تمایز ۲۴
Cidea	عملگر a القاء کننده مرگ سلولی شبه DFFA
CIT	گرم‌زایی ناشی از سرما
Cox2	سیکلوآکسیژناز ۲
CRE	عنصر پاسخ cAMP
CXCL3	لیگاند ۳ کموکاین (موتیف C-X-C)

عنصر پاسخ PPAR	PPRE	چاقی ناشی از رژیم غذایی	DIO
پروتئین رتینوبلاستوما/رتینوبلاستوم	PRb/Rb	گرمزایی ناشی از رژیم غذایی	DIT
دامنه PR محتوی ۱۶	PRDM16	لیگاند ۱ شبه ناچ دلتا غیر مرسوم	Dlk1
فاکتور پیش آدیپوسیت ۱	PREF1	فاکتور ۲ سلول B اولیه	EBF2
عنصر پاسخ اسید رتینوئیک	RARE	هیستون لیزین یوکروماتین متیل ترانسفراز ۱	EHMT1
پروتئین در تعامل با گیرنده	RIP	اندوگلین (پروتئین)	ENG
بافت چربی سفید زیر جلدی	SAT	گیرنده خارج سلولی کیناز	ERK
آتروفی عضلاتی نخاعی	SMA	سلول بنیادی جنینی	ES
مبدل‌های سیگنال و فعال کننده‌های رونویسی ۳	STAT3	وزیکول‌های خارج سلولی	EVs
تنظیم کننده پاسخ ایمنی	TC1	سازمان غذا و دارو	FDA
فاکتور نکروز تومور α	TNF α	فاکتور رشد فیبروبلاست ۱۰	FGF10
عنصر پاسخ تیروئید	TRE	قند خون ناشتا	FPG
فاکتور تبدیل رشد بتا	TGF β	توده چربی و چاقی مرتبط (ژن)	FTO
پروتئین جداکننده ۱	UCP1	هیستون H3 لیزین ۹	H3K9
بافت چربی سفید احشایی	VAT	لیپوپروتئین با چگالی بالا	HDL
بافت چربی اندوتلیال احشایی	VEAT	رژیم غذایی پرچرب	HFD
بافت چربی سفید	WAT	مسیر سیگنالینگ هج هاگ	Hh
سازمان بهداشت جهانی	WHO	ژن هموباکس سی هشت	HOXC8
پروتئین مسیر سیگنالینگ القایی ۲	Wisp2	فدراسیون بین المللی دیابت	IDF
عضو ۱ خانواده اینتگرین MMTV نوع بدون بخش	WNT1	فاکتور رشد شبه انسولین ۱	IGF1
پروتئین انگشت روی ۵۱۶	Zfp516	اینترلوکین ۶	IL 6
شبه رتینوبلاستوما ۱	P107	لیزیل اکسیداز	LOX

۱ مقدمه

چاقی در حال حاضر یک مشکل فراگیر است و "Globesity" نامیده می‌شود، به این معنی که افراد زیادی در سراسر جهان از این بیماری رنج می‌برند (1). چاقی به صورت تجمع بیش از حد یا غیرطبیعی چربی که خطری برای سلامتی ایجاد می‌کند، تعریف می‌شود [سازمان بهداشت جهانی]. میزان چاقی در دهه‌های اخیر روبه رشد است و پیش بینی می‌شود که به دلیل تغییر سبک زندگی و جمعیت‌شناسی این مقدار افزایش یابد. در سال ۲۰۱۶، بیش از ۶۵۰ میلیون بزرگسال چاق بودند [سازمان بهداشت جهانی]. یک مطالعه مروری نرخ چاقی و اضافه وزن را در بین ایرانیان بزرگسالان به ترتیب ۲۷٪، ۳۸٫۵٪ و ۱۲٫۶٪، ۲۵٫۹٪ برآورد کرده است (2). چاقی یک عامل خطر مهم برای دیابت نوع ۲، دیس لیپیدمی، فشار خون بالا، بیماری قلبی عروقی و برخی از انواع سرطان‌ها است (3-6). یکی دیگر از اختلالات مرتبط، سندرم متابولیک است که توسط فدراسیون بین المللی دیابت به عنوان چاقی مرکزی به همراه

چربی قهوه‌ای مشتق از MSC	M-BA
فاکتور تقویت کننده بافت عضله ۲	Mef2
میکروآران آ ۱۹۶a	miR-196a
میکرو RNA ها	miRNA ها
سلول‌های بنیادی مزانشیمی	MSC
فاکتور میوژنیک ۵	Myf5
دامنه درون سلولی ناچ	NICD
تعداد گیرنده‌های هسته‌ای	NRs
جعبه جفت ۷	Pax7
فاکتور رشد مشتق از پلاکت	PDGF
گیرنده فاکتور رشد مشتق از پلاکت α/β	PDGPR α/b
گیرنده گاما فعال شده با تکثیر کننده پراکسی	PGC α
زوم - کمک فعال کننده α	
پرلیپین	PLIN
گیرنده- γ فعال شده با تکثیر کننده پراکسی	PPAR- γ/G
زوم	

استفاده شود. (17,18)

مسیرهای سیگنالینگ پیچیده‌ای در چربی‌زایی MSCها وجود دارد و بسیاری از مطالعات، مسیرهای حاکم بر چربی‌زایی MSC را تعیین کرده‌اند و استراتژی‌های درمانی برای چاقی را تشخیص دادند (19). تحقیقات بسیاری در ناهمگونی و خواص توده‌های مختلف بافت چربی سفید و سلول‌های بنیادی مشتق از چربی (ASCs) برای یافتن پتانسیل‌های مناسب برای درمان چاقی انجام شده است (20). حوزه‌ی تحقیقاتی دیگر تمایز MSC به چربی قهوه‌ای است که گزارش شده چاقی را بهبود می‌بخشد بنابراین برای شناسایی استراتژی‌های درمانی، امیدوارکننده به نظر می‌رسد (21). اگرچه دانش ما در این زمینه به اندازه کافی نیست، در بسیاری از نتایج مطالعات مرتبط، تضادهایی وجود دارد. امیدوارم MSCها بتوانند جایگزین درمان چاقی باشند و انتظار می‌رود که مطالعات بیشتر همه پیچیدگی‌ها را روشن کرده و امکانات جدیدی را برای درمان جدید چاقی نشان دهد. نویسندگان این کتاب سعی دارند نتایج نهایی مطالعات مرتبط را نشان دهند و مسیر آینده را برای تحقیقات بیشتر که منجر به استفاده بالینی از انواع سلول‌های بنیادی کارآمد و ایمن برای درمان چاقی هست را مشخص کنند.

۲ بافت چربی به عنوان عضو ترشح کننده

بافت چربی را می‌توان در پستانداران و به ویژه در انسان یافت. دو نوع بافت چربی وجود دارد که از نظر عملکرد، ساختار، رنگ و موقعیت تفاوت دارند: ۱) بافت چربی سفید (WAT) و خود شامل بافت چربی سفید احشایی (VAT) و بافت چربی سفید زیر جلدی (SAT) است، ۲) بافت چربی قهوه‌ای (BAT). علاوه بر این، محققان نوع دیگری از بافت چربی را کشف کرده‌اند، رنگ آن بین BAT و WAT است و به آن بافت چربی بژ می‌گویند (بافت چربی brite) (22). همه‌ی آنها از منشأ یکسان، MSC متمایز می‌شوند. اول از همه، MSC می‌تواند به بافتهای چربی، استئوبلاستها، میوبلاستها و بافت همبند تمایز پیدا کند و از بافتهای مختلف مانند مغزاستخوان و بافت چربی جداسازی شده است. ثانیاً، MSC منجر به diploblast می‌شود که در حضور محرک‌های خاص به preadipocyte قهوه‌ای و سفید تمایز پیدا می‌کند. پس از آن، preadipocyte به adipocyte قهوه‌ای یا سفید تمایز پیدا می‌کند (شکل ۱؛ (23)).

برخی از وظایف اصلی بافت چربی ذخیره انرژی، ضربه گیر، عایق حرارتی هست. علاوه بر این، بافت چربی به عنوان یک اندام ترشحی عمل می‌کند. درواقع، به دلیل ارتباط بین چاقی و سندرم متابولیک، توجه به سیستم بافت چربی جلب می‌شود. بافت چربی پروتئین‌هایی

هر ۲ مورد از این ۴ شاخص تعریف می‌شود: افزایش تری گلیسیرید، کاهش کلسترول HDL (لیپوپروتئین با چگالی بالا)، افزایش فشار خون، افزایش FPG (قند خون ناشتا). بنابراین، چاقی می‌تواند خطر سندرم متابولیک را افزایش دهد. (7) افزایش تهدیدات زندگی با چاقی، برخی از استراتژی‌های اصلی مانند اصلاح شیوه زندگی، مصرف دارو و انجام جراحی را برای کنترل آن را برانگیخت. (8) این روش‌های مرسوم دارای برخی مزایای قابل توجه برای درمان و کنترل چاقی است، به عنوان مثال کاهش متوسط وزن از ۷ تا ۱۰ کیلوگرم در ۶ ماه با اصلاح شیوه زندگی، ارائه کاهش وزن اضافی و تأثیر مثبت بر چندین پارامتر متابولیک مانند فشار خون سیستولیک و کلسترول تام توسط مصرف دارو و کاهش چشمگیر وزن همراه با بهبود سریع دیابت شیرین نوع ۲ با جراحی (9). با این وجود، تعدادی از محدودیت‌ها در اثربخشی و ایمنی بلند مدت این نوع درمان‌ها وجود دارد، مانند بازگشت کاهش وزن، عوارض جانبی و تهاجمی بودن. (10)

با وجود همه دستاوردهای چشمگیر روش‌های ذکر شده، چاقی هنوز هم مشکل اصلی سلامتی است که ایجاد درمان جدید برای افزایش اثربخشی درمان چاقی الزامی است. امروزه محصولات مبتنی بر سلول پیشرفت‌های امیدوارکننده‌ای را در درمان چندین اختلال ارابه می‌کند. بر این اساس، کاربرد بالینی انواع مختلف سلول‌های بنیادی می‌تواند به دانشمندان و پزشکان برای درمان بیماری‌ها شامل دیابت، انحطاط دیسک، اختلالات عصبی و چاقی کمک کند (11). سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) سلول‌های چند توان هستند که به عنوان نوع قابل استفاده‌ی رایج سلول‌های بنیادی در نظر گرفته می‌شود. این سلول‌ها را می‌توان از منابع مختلفی مانند مغز استخوان، خون، بند ناف و بافت چربی مشتق کرد و می‌تواند به چندین نوع سلول مانند کندروسیت‌ها، استئوبلاست‌ها، ادیپوسیت‌ها و میوبلاست‌ها تمایز پیدا کند (12,13). سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از چربی (ASCs) در مقایسه با سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مغزاستخوان مفیدتر در نظر گرفته می‌شوند: بافت چربی زیر جلدی انسان به راحتی و به طور مکرر قابل دسترسی است، روش جداسازی نسبتاً ساده است، کمتر تهاجمی است و تعداد زیادی سلول جدا شده فراهم می‌کند (14,15).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی نقش ضروری در چربی‌زایی (آدیپوژنز) ایفا می‌کنند که بخش اساسی در چاقی است و این آنها را به یک هدف بالقوه برای کاربرد درمانی تبدیل می‌کند (16). علاوه بر این، این سلول‌ها می‌توانند برای یافتن روش جدیدی برای کنترل چاقی به صورت درون تنی و درون کشتگاهی (in vivo and in vitro)

مهم است، به دلیل توانایی صرف انرژی به عنوان گرما با مشارکت در درمان اختلالات متابولیک و چاقی. (29)

گرمزایی تطبیقی با فعال سازی BAT به دو صورت شرح داده شده است: (۱) گرمزایی ناشی از سرما 2، (CIT) گرمزایی ناشی از رژیم غذایی (33) (DIT).

۲.۱.۳ بافت چربی بژ

سلولهای مثبت UCP1 در WAT به عنوان همتای سلولهای BAT نشان داده شده است (34-36). امروزه بافت چربی القایی به عنوان یک درمان جایگزین برای چاقی جالب توجه است. بافت چربی بژ را می‌توان در نواحی مختلفی مانند بالای ترقوه، کتف‌ها، زیر بغل، میان سینه‌ای، اطراف مهره‌ای، اطراف کلیه و مناطق اطراف آئورت یافت (36,37). روشهای مختلفی برای ایجاد چربی بژ وجود دارد که سه مورد از آنها مهمتر است: «چربی‌زایی بژ نوپدید، تمایز دو سوی چربی سفید تا بژ، فعال سازی از چربی‌های بژ خفته» (38). در این سه روش، القای سلولهای چربی بژ غیرفعال با قرار گرفتن در معرض سرما، β adrenergic و غیره انجام می‌شود. (39, 42-36)

بافت چربی بژ روش جدیدی را در درمان بیماریهای متابولیک ارائه کرده است. این روش از جهات متفاوتی شبیه WAT و BAT است. تحقیقات روی انسان و حیوانات انجام شده است تا ویژگی‌های این نوع بافت چربی را نشان دهد.

BAT و بافت چربی بژ از نظر میزان بالای متابولیک و ظرفیت گرمزایی از WAT متمایز می‌شوند. (43,44) انرژی‌های میتوکندری، پویایی قطرات چربی و تحریک سوخت متابولیک همه بر BAT و ترموژن چربی بژ تأثیر می‌گذارد. همچنین ترموژن با واسطه UCP1، مشخصه BAT و آدیپوسیت بژ است. یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که هر دوی این بافت‌ها با مکانیسم‌های فرعی مستقل از UCP1 نیز گرمزایی انجام می‌دهند (38).

BAT منشاء مشترک با ماهیچه‌ها دارد. هر دو آنها از dermomyotom لایه مزودرمال مشتق شده است. فاکتور β لنفوسیت B اولیه (EBF2) و BMP7 باعث ایجاد dermomyotom به فرم preadipocyte قهوه‌ای می‌شوند و β پروتئین تقویت کننده متصل شونده γ PPAR- γ (C/EBP β) EBF2، پروتئین انگشت روی 516 (Zfp516) نقش مهمی در تمایز preadipocyte قهوه‌ای به بافت چربی قهوه‌ای دارند. تعداد زیادی UCP1 در میتوکندری BAT وجود دارد که به ترموژن کمک می‌کند. (45)

UCP1 در BAT شیب پروتون تولید شده را از بین می‌برد و نشت پروتون را در سراسر غشای میتوکندری داخلی کاتالیز می‌کند (21).

ترشح می‌کند که عموماً آدیپوکین نامیده می‌شوند شامل لپتین، آدیپونکتین، اینترلوکین 6 (24)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF α) و مقاومت، است (25). آنها می‌توانند توسط سلول‌های چربی و سلول‌های ماهیچه‌ای اسکلتی ساخته شوند. آدیپوکین‌ها می‌تواند فعالیت‌های فیزیولوژیکی متفاوتی را انجام دهد. در حقیقت، آنها می‌توانند از طریق سیستم پاراکرین به ارگان‌های مختلف مانند ریه، قلب، عضله اسکلتی، ماهیچه عروق منتقل شوند و فعالیت‌های این اندامها را تحت تأثیر قرار دهند.

۲.۱ انواع مختلف بافت چربی

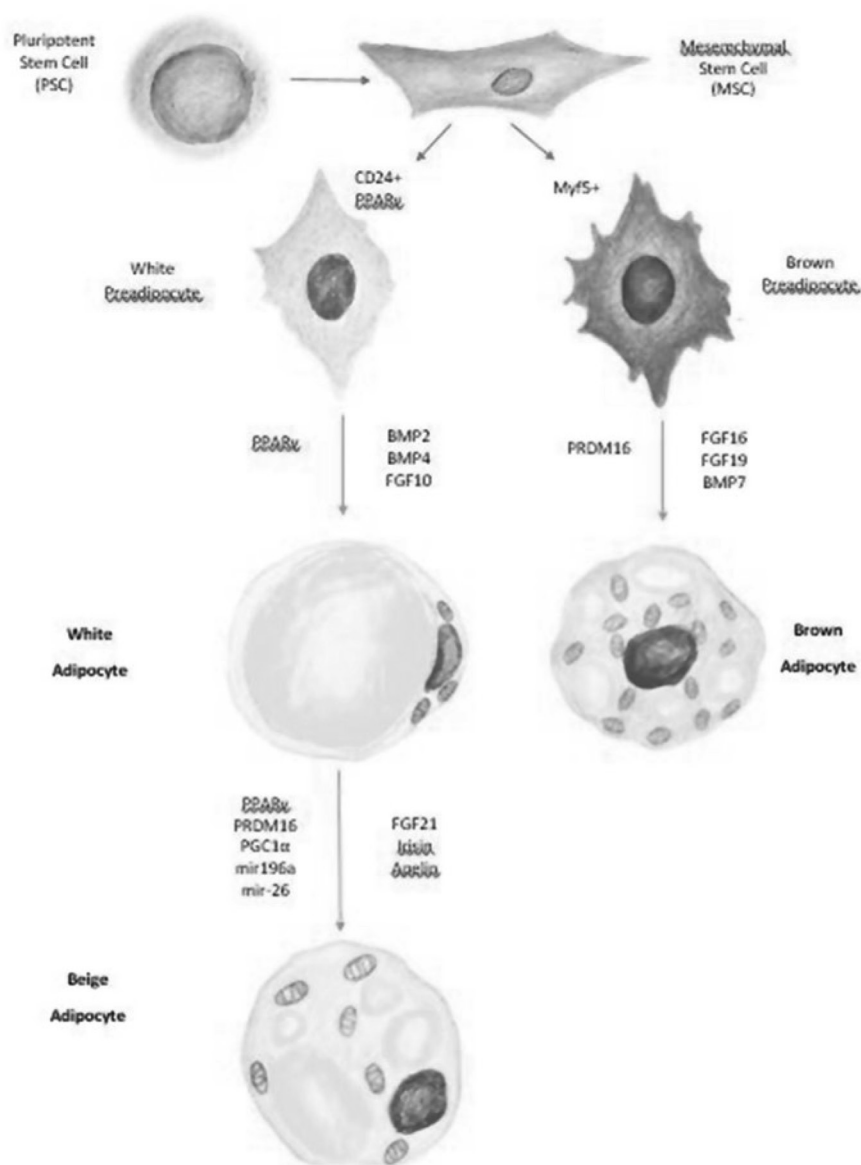
۲.۱.۱ بافت چربی سفید

در WAT ذرات چربی به شکل مولکولهای تری گلیسیرید ذخیره می‌شوند و تری گلیسیرید از دو قسمت: گلیسرول و اسیدهای چرب تشکیل شده‌اند. توده WAT با چاقی افزایش می‌یابد. علاوه بر این، افراد چاق با تغییر شیوه زندگی، تمرینات ورزشی، مصرف داروهای مانند مکمل غذایی، از جمله پلی فنول‌ها با تجویز پزشک، باید وزن و توده WAT را کاهش دهند، اما، به دلیل عوارض جانبی روش‌های دارویی، تمرکز محققان بر تمرینات ورزشی و تغییر شیوه زندگی است (26).

تیمار چربی‌های سفید (irisin)، هورمونی که توسط ماهیچه‌های اسکلتی ترشح می‌شود و FGF21، باعث قهوه‌ای شدن می‌شود. گزارش شده است که «اثرات مفید ورزش، کاهش رژیم غذایی ناشی از چاقی و کاهش مقاومت به انسولین در موش» مربوط به irisin است. تحریک تبدیل چربی سفید به چربی قهوه‌ای توسط irisin در انسان نیز پیشنهاد شد. FGF21 بیان پروتئین (UCP1) uncoupling 1 و دیگر ژنهای مرتبط با چربی قهوه‌ای را در WAT اطراف کلیه و کشاله ران افزایش می‌دهد. FGF21 چربی، قهوه‌ای شدن WAT را فعال کرده و BAT را در پاسخ به سرما فعال می‌کند (27,28).

۲.۱.۲ بافت چربی قهوه‌ای

نقش BAT چربی سوزی و تولید گرما در بدن است. اگرچه با افزایش سن فعالیت BAT کاهش می‌یابد، فعالیت خود را به طور کامل از دست نمی‌دهد قرار گرفتن در معرض سرما می‌تواند باعث تحریک مجدد BAT شود. رنگ BAT به دلیل تفاوت در تعداد میتوکندری و رشته‌های عصبی در محدوده رنگ قهوه‌ای تازرد است (21). محل اصلی این بافت عبارتند از: ماهیچه‌های جناغی، بالای ترقوه، زیر بغل، ماهیچه‌های کشاله ران، غدد آدرنال، بین ماهیچه زیر کتف و سینه، بافت چربی پاراآئورت و اطراف احشاء در بافت صفاق (30-32). تشکیل BAT از طریق چربی‌زایی قهوه‌ای یک فرآیند



شکل ۱ رشد سلول‌های چربی قهوه‌ای و بژ (طراحی شده توسط رستا ارجمند). در ابتدا، سلول‌های بنیادی پرتوان به MSC تغییر می‌یابد که می‌تواند (CD24) و (PPAR- γ) در پیش‌آدیپوسیت سفید و (Myf5) در پیش‌آدیپوسیت قهوه‌ای را دریافت کند. ثانیاً در مواجهه پیش‌آدیپوسیت سفید با برخی عوامل از جمله BMP-2، (BMP-4)، PPAR- γ ، (FGF10)، علاوه بر این، WAT می‌تواند در طول مواجهه با (PGC α)، PPAR- γ ، (PRDM16)، آیریزین، آپلین، سیکلوآکسیژناز ۲ (MIR196a)، (Cox6) و mir28 به سلول‌های چربی بژ تبدیل شود. پیش‌آدیپوسیت قهوه‌ای از طریق برخی عوامل به بافت چربی قهوه‌ای بالغ تبدیل می‌شود، به عنوان مثال FGF16، FGF19، PRDM16 و BMP-7. (29)

۲،۲ فاکتورهای ترشح شده از بافت چربی

آدیپوکین‌ها بر التهاب در بافت چربی و بافت چربی اندوتلیال احشایی (VEAT) تأثیر می‌گذارند. (48) به عنوان یک آدیپوکین، لپتین، تقریباً همزمان با مهمترین آدیپوکین به نام آدیپونکتین کشف شد. لپتین توسط سلول‌های چربی تولید می‌شود و نقش مهمی در تنظیم وزن بدن دارد. براین اساس، آسیب رساندن به مدارهای متابولیک هیپوتالاموس به دلیل کمبود گیرنده لپتین در سلول‌های میلوئیدی است که باعث افزایش وزن بدن می‌شود و به عنوان پیامد، دیگر لپتین در بافت چربی ژن‌های پیش‌التهابی را

این نشانگر مولکولی برای تشخیص BAT و چربی بژ مفید است (38). UCP1 در غشای میتوکندری داخلی قرار دارد. اگرچه، هیچ سلول UCP1 در سلول‌های پیش‌ساز قهوه‌ای و بژ وجود ندارد، اما در طول چربی‌زایی بیان آن تحت کنترل برنامه ژنتیکی افزایش پیدا می‌کند (46). علاوه بر شباهت این سه نوع بافت چربی، آنها دارای تفاوت‌هایی نیز هستند که در جدول ۱ نشان داده شده (38،47).

جدول ۱ ویژگی‌های چربی قهوه‌ای، سفید و بژ

	Brown adipose tissue	Beige adipose tissue	White adipose tissue
Location	Infants (dedicated ddepots)	Adults (mammals)	Infants and adults
Function	Methabolicaly active and heat productive	Methabolicaly active and heat productive	As an energy store
Endocrine function	Neurgulin4, IGF-1 ⁽¹⁾ , FGF21 ⁽²⁾ , interleukin 6 Leptin, adiponectin (alittle)	Neurgulin4, IGF-1, FFGF21, interleukin6 Leptin, adiponectin (alittle)	Adipokines (leptin-adiponectin)
Thermogenic process	UCP1-dependent	UCP1-independent	_____
Lineage	Myogenic lineage (ENG ⁺ , Myf5 ⁺⁽³⁾ , Pax7 ⁺⁽⁴⁾)	Multiple lineages (SMA ⁺ , PDGFRa ⁺⁽⁵⁾ , PDGFRb ⁺⁽⁶⁾)	_____
Continuance	Constitutive	Transient (direct transition)	Constitutive
Heterogeneity	Homogeneous	Heterogeneous	Heterogeneous

+ 1: insulin like growth factor 1. 2: fibroblast growth factor 21. 3: myogenic factor 5. 4: Paired box 7. 5: platelet derived growth factor receptor α . 6: platelet derived growth factor receptor β .

در چربی نقش دارد. علاوه بر این، مکان‌های ژنی مربوط به چاقی و BMI واریانت‌های مرتبط شناسایی شده است (55). الگوی توزیع چربی، عوامل موثر بر آن و خطرات احتمالی ناشی از چاقی مرکزی و محیطی، نیاز به درک کامل دارد. بر این اساس، نشان داده شد که گسترش یا بازسازی مخازن چربی موضعی خاص می‌تواند تحت تأثیر واریانت‌های DNA باشد. از بین ۱۷ جایگاه رایج چاقی، ۱۴ جایگاه مربوط به توزیع چربی بدن است و برخی از آنها با جنسیت در زنان ارتباط دارد. به عبارت دیگر، توزیع چربی در مردان و زنان تحت تأثیر ژن‌های مخصوص جنسیت است (54).

چندین ژن وجود دارد که تمایز سلول‌های بافت چربی را تنظیم می‌کنند (شکل ۲). خانواده BMP مراحل متعددی از فرآیندهای تمایز مانند آدیپوژنز را کنترل می‌کند BMP-2 و BMP-4 فاکتور چربی‌زا برای چربی سفید هستند و سلول‌های پیش‌ساز چربی سفید را به پیش‌آدیپوسیت سفید هدایت می‌کنند. در مقابل، BMP-7 موجب تبدیل MSC به دودمان چربی قهوه‌ای می‌شود (56,57). علاوه بر این خانواده، یکی از قوی‌ترین تنظیم‌کننده‌های رونویسی که سرنوشت سلول‌های چربی قهوه‌ای را کنترل می‌کند PRDM16 است. بیان بیش از حد PRDM16 باعث تبدیل سلول‌های پیش‌ساز ماهیچه‌های اسکلتی به سلول‌های چربی قهوه‌ای می‌شود (56). همچنین، بیان ژن ماهیچه‌های اسکلتی را در پیش‌سازهای سلول چربی قهوه‌ای با تعامل آن با PGC-1 α و PGC-1 β ، به عنوان سایر تنظیم‌کننده‌های رونویسی محدود می‌کند. در میان بسیاری از عوامل هسته‌ای که تمایز چربی را تنظیم می‌کنند، PPAR γ یک تنظیم‌کننده کلیدی است که باعث تمایز به چربی می‌شود. PRDM16 به PPAR- γ متصل می‌شود و عملکرد آن را فعال می‌کند (58). علاوه بر این مورد، خانواده فاکتورهای رونویسی C/EBPs، دارای

برای اصلاح T3-L1 adipocyte3 افزایش می‌دهد (25). مطالعات لپتین تا کنون بر روی حیوانات به ویژه روی موش انجام شده است، اما تحقیقات در مورد اثرات فیزیولوژیکی لپتین مانند مقاومت به لپتین در مغز کشف نشده است. آدیپونکتین دارای اثرات متعددی از جمله حساس‌کننده انسولین، ضد التهابی، ضد اتروژنیک و ضد سرطان (به ویژه در سرطان پستان) است (49,50). بافت چربی در افراد چاق به عنوان غدد درون ریز و اندام ترشح‌کننده عمل می‌کند و در نتیجه میزان ترشح آدیوکین‌های التهابی از جمله TNF α و IL6 افزایش می‌یابد (24). IL6 توسط سلول‌های چربی و ماهیچه‌ها تولید و ترشح می‌شود که در پی چاقی در پلاسما افزایش می‌یابد (51). TNF α اولین آدیوکین بود که فعالیت آن مورد مطالعه قرار گرفت و عملکرد آن در بدن انسان هنوز مشخص نیست. (52) آنها توسط سلول‌های ایمنی ذاتی (ماکروفاژ) ترشح می‌شود و در سلول چربی بیان می‌شود. (48) در زمینه ارتباط بین التهاب و چاقی باید گفت که چاقی نوعی التهاب با درجه پایین است (53).

۲،۳ بیان ژن و تمایز سلول‌های بافت چربی (Adipogenesis)

نقش ژنتیک و مکانیسم‌های موثر بر عملکرد ژن در فرایند تمایز سلول‌های چربی قطعاً ضروری است و به عنوان یک زمینه تحقیقاتی جالب برای یافتن درمان جدید برای چاقی در نظر گرفته می‌شود. تلاش زیادی برای شناسایی واریانت‌های ژنتیکی موثر بر صفات چاقی انجام شده است. اولین ژن مرتبط با چاقی غیر سندرومی، توده چربی و چاقی مرتبط (FTO) است (54). ارتباط این ناحیه ژنی با چاقی ۱ درصد وراثت BMI را توضیح می‌دهد. همچنین، گزارش شده است که FTO در کاهش اثر لیپولیتیک