Archive of SID

Research on Medicine

Original Article

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences

Vol.44; No.1; 2020

# Effects of Bisphenol A on Stem Cell Characteristics

**Yasaman Ebrahimikia[1], Shahram Darabi[2*], Farzad Rajaei[2], Hojjat-allah Abbaszadeh[3]**

*1. Student Research Committee, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences*
*2. Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences*
*3. Hearing Disorders Research Center, Loghman Hakim Medical Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences.*

(Received:2018/07/17 Accept: 2019/10/16)

## Abstract

***Background:*** *Bisphenol A (BPA) is a chemical substance that is used in large amounts to produce polycarbonate plastics and epoxy resins. Exposure to low levels of BPA can lead to a variety of health outcomes. Stem cells are undifferentiated cells with the ability to divide and differentiate into different cell types. It is important to investigate the effects of BPA on stem cells.*

***Materials and Methods:*** *A comprehensive study was conducted on BPA and its effects on stem cells by searching the keywords including Stem cells, Bisphenol A, Obesity in the medical valid databases, mainly PubMed. Among the collected papers, articles that are the most relevant to the purposes of writing this article were selected and studied.*

***Conclusion:*** *It seems that BPA increases autophagy induction in stem cells and also stimulates stem cell differentiation into adipocytes.*

***Keywords:*** *Stem cells; Bisphenol A; Obesity*

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 8:28 +0430 on Sunday April 18th 2021

* *Corresponding Author: Shahram Darabi*
*Email:shahram2005d@yahoo.com*



www.SID.ir

Archive of SID

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ٤٤، شماره ١، ١٣٩٩، صفحات ٣٣١ تا ٣٤٠

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 8:28 +0430 on Sunday April 18th 2021

# تاثیر بیسفنول A بر ویژگی‌های سلول‌های بنیادی

**یاسمن ابراهیمی‌کیا[۱]، شهرام دارابی[۲*]، فرزاد رجایی[۲]، حجت‌اله عباس‌زاده[۳]**

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
۲- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی ، دانشگاه علوم پزشکی قزوین
۳- مرکز اختلالات شنوایی، بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ دریافت مقاله:۱۳۹۷/۰۴/۲۶ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۷/۲۴

## چکیده:

**سابقه و هدف:** بیسفنول *A* (*BPA*) ماده‌ای شیمیایی است که در مقادیر فراوان برای تولید پلاستیک‌های پلی کربناتی و رزین‌های اپوکسی استفاده می‌شود که قرار گرفتن در معرض سطوح پایین *BPA* می‌تواند منجر به پیامدهای مخرب گوناگون سلامت شود. سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایز نیافته با توانایی تقسیم و تمایز به انواع سلول‌های مختلف هستند. بررسی آثار *BPA* روی سلول‌های بنیادی بسیار مهم است.

**روش بررسی:** برای نگارش این مقاله، مطالعه وسیعی در مورد *BPA* و آثار این ماده بر سلول‌های بنیادی، با جست‌وجوی کلید واژه‌های *Stem cells*, *Bisphenol A*و *Obesity* در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر پزشکی، به طور عمده *PubMed* انجام شد. از میان مقاله‌های جمع‌آوری شده، مقاله‌هایی که بیشترین ارتباط را با اهداف نگارش این مقاله داشتند انتخاب شدند و مورد مطالعه بیشتر قرار گرفتند.

**نتیجه‌گیری:** *BPA* سبب افزایش القای اتوفاژی در سلول‌های بنیادی می¬شود و همچنین، سبب تحریک تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های چربی می‌شود.

**واژگان کلیدی:** سلول‌های بنیادی، بیسفنول*A*، چاقی

## مقدمه

بیسفنولA که به اختصار (BPA)نامیده می‌شود، ترکیبی شیمیایی با فرمول (CH3)2C(C6H4OH)2است (شکل۱). BPA از جمله مواد اولیه برای ساخت پلاستیک، پوشش داخلی بسیاری از انواع قوطی‌های مواد غذایی و نوشیدنی‌ها، برخی از پلی کربنات‌ها و رزین‌های اپوکسی و همچنین بعضی از پلی سولفون‌هاست(۱). برخی از تحقیق‌ها نشان داده است که BPA می‌تواند به مواد غذایی یا نوشیدنی‌هایی که از ظروف حاوی BPA ساخته شده‌اند، نفوذ کند. قرار گرفتن در معرض BPA می‌تواند آثار و عوارض احتمالی روی مغز، غده پروستات و دیگر اندام‌ها داشته باشد(۲). با این حال، اداره غذا و دارو (FDA) گفته است که BPA موجود در برخی از غذاها در سطوح بسیار پایین موجب به خطر انداختن سلامت افراد نمی‌شود. این ارزیابی بر اساس بررسی صدها مطالعه انجام شده است.BPA از جمله مواد شیمیایی مختل‌کننده سیستم اندوکرین (EDCs[1])است. این مواد گروه بزرگی از عوامل طبیعی و مصنوعی هستند که با اعمال طبیعی سیستم اندوکرین مداخله می‌کنند. این ترکیب‌های شیمیایی شامل استروژن‌های محیطی )زنواستروژن‌ها (از قبیل فیتواستروژن‌ها و مواد شیمیایی دست ساز بشر هستند. این ترکیب‌های زنواستروژنی گروه متنوعی هستند که به رسپتورهای استروژن متصل و اعمال مرتبط با این هورمون را تقلید می‌کنند و ممکن است آثار نامطلوبی را روی سلامت انسان داشته باشند. این مواد با مسائل مربوط به سلامت انسان مانند کیفیت اسپرم، باروری، ناهنجاری در اندام‌های جنسی، بلوغ زودرس، عملکرد سیستم عصبی، عملکرد سیستم ایمنی، سرطان، مشکلات تنفسی، مسائل متابولیکی، چاقی، سلامت قلب، رشد، معلولیت و ... در ارتباط هستند(شکل ۱).

1 Endocrine Disrupting Chemicals

**نویسنده مسئول:** شهرام دارابی
**پست الکترونیک:** *shahram2005d@yahoo.com*

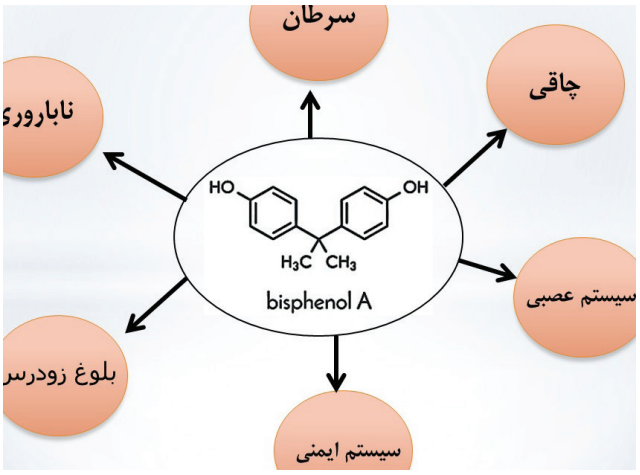


www.SID.ir

Archive of SID



Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 8:28 +0430 on Sunday April 18th 2021




شکل ۱- تاثیرگوناگون بیسفنول A بر بدن انسان

EDCها در صورتی که در بدن مادر وجود داشته باشند، می‌توانند با انتقال از مادر به جنین (در سراسر جفت) یا از مادر به نوزاد (از طریق تغذیه با شیر مادر) منتقل شوند. مطالعه‌های متعدد حیوانی روی ارتباط بین مواد شیمیایی تخریب کننده غدد درون‌ریز (از جمله BPA) و چاقی، انجام شده است، ولی همچنان نتیجه کامل و نهایی در این رابطه مشخص نیست(۳). BPA با تقلید از هورمون طبیعی 17B استرادیول عمل می‌کند. در گذشته BPA به عنوان یک شبه استروژن ضعیف شناخته میشد، اما شواهد جدیدتر نشان می‌دهد که این ماده یک شبه استروژن قوی است. وقتی که BPA به گیرنده‌های استروژن متصل می‌شود، آثار جایگزین استروژنیک که در خارج از هسته ایجاد می‌شوند را ایجاد میکند. با توجه به آثار متابولیکی ناشی از BPA، یکی از سوال‌هایی که پیش می‌آید نقش سلولهای پیش‌ساز در ایجاد این دسته از بیماری‌هاست(۲). سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایز نیافته با قابلیت تقسیم و تمایز به انواع مختلف سلول‌ها هستند. منبع این سلول‌ها از جنین و افراد بالغ تامین می‌شود که هر کدام ویژگی‌های خاص خود را دارند(۴). ناهنجاری‌های ناشی از BPA محدود به متابولیسم نیستند، بلکه گسترش و رشد بافت چربی را نیز افزایش می‌دهند، انتظار می‌رود که بسیاری از انواع سلول‌ها در ایجاد بیماری‌های متابولیکی دخالت داشته باشند. سلول‌هایی که نقش مهمی در این رابطه دارند، شامل آدیپوسیت‌ها، سلولهای بتای پانکراس، فیبروبلاست‌ها و استئوبلاستها هستند(۵). آدیپوسیتها، فیبروبلاستها و استئوبلاستها از سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) منشأ می‌گیرند که به انواع سلول‌های دیگر نظیر کندروسیت‌ها و میوبلاست ها تمایز می‌یابند. بنابراین یافتن اطلاعات کافی در زمینه تاثیر BPA روی سلول‌های بنیادی اهمیت دارد. در این مطالعه مروری، به بررسی تحقیق‌های مختلف در زمینه تاثیر BPA روی چند نوع گوناگون از سلول‌های بنیادی می‌پردازیم. در جدول یک خلاصه‌ای از چندین مطالعه قبلی جمع‌آوری شده است.

## مواد و روش‌ها:

در این مطالعه، با مرور بیش از ۵۰ مقاله مربوطه از بانک‌های اطلاعاتی معتبر مانند ISC, SID, google scholar, Pubmed، scopus و با جست‌وجوی کلید واژه‌های Stem cells, Bisphenol A, Obesity ، به بررسی تاثیر بیسفنولA که یکی از استروژن‌های محیطی است، روی انواع مختلف سلول‌های بنیادی پرداختیم. معیار اصلی انتخاب مقاله‌های مطالعه شده، سال انتشار آنها و معنادار بودن نتایج حاصل بود. مقاله‌هایی که به زبان غیر انگلیسی بودند یا سال انتشار آنها بیش از ۲۰ سال قبل بود، از مطالعه خارج شدند. همچنین مواردی که به جای مقاله مروری، مفهوم مرور مقاله یا نقد مقاله را در بر داشت از مطالعه حذف شد.

## تاثیر BPA روی سلول‌های بنیادی عصبی:

سلول‌های بنیادی عصبی[۲](NSCs) نه تنها در مغز جنین، بلکه در مغز بزرگسالان نیز یافت می‌شوند. در ناحیه زیربطنی SVZ[۳] در بطن‌های طرفی و ناحیه ساب گرانولار SGZ4[۴] ، در هیپوکامپ و همچنین در بولب‌های بویایی نیز وجود دارند. ترویج سلول‌های بنیادی عصبی جنین یا فعال شدن NSCهای موجود در افراد بالغ، روش جدیدی برای درمان بیماری‌های عصبی و یا آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی است(۶). NSCها شامل بیشتر سلول‌های پیش ساز (PCs[۵]) در CNS هستند و قادر به تقسیم به نوع خود و تمایز به سه نوع سلول CNS (نورون‌ها، استروسیت‌ها و الیگودندروسیت‌ها) هستند(۷). سیگنال‌های مختلف خارجی نقش مهمی در تنظیم تکثیر و تمایز آن‌ها ایفا می‌کنند. استروژن‌ها (هورمون‌های استروژنی مانند ۱۷ بتا استرادیول (E2) و شبه استروژن‌های شیمیایی مخرب اندوکرینی مانند bisphenol A و ...، از جمله تنظیم کننده‌های خارجی هستند. گزارش‌های پیشین(۸) نشان داده‌اند که BPA به طور معناداری سبب کاهش تکثیر NPC ها به صورت وابسته به غلظت می‌شود. اگر چه مکانیزم‌های عمل در انتقال سیگنال ناشناخته است. علاوه بر این، در غلظت‌های بالا BPA، (> 400 µM) نسبت به NPC سیتوتوکسیک است. علاوه بر این، آثار مهاری BPA بر تکثیر NPC ها توسط ایمونوسیتوشیمی BrdU[۶] تایید شده است(۹). با این حال، غلظت‌های پایین BPA، در مطالعه‌های پیشین، با وجود آن که اقدام‌های استروژنیک انجام می‌دهد، بر گسترش NPC تأثیر نمی‌گذارد. بیسفنول سبب افزایش میزان تولید الیگودندروسیت‌ها در میان سلول‌های بنیادی عصبی می‌شود، هرچند این نسبت در زمانی که سلول‌ها با عامل رشد پلاکتی (PDGF[۷]) یا با نوتروفین۳ (NT-38) تحریک می‌شوند، تغییر نمی‌کند. BPA به ER[۸] درون سلولی متصل می‌شود تا آثار استروژنیک خود را فعال کند. دو نوع ER به نام‌های ERα و ERβ وجود دارد. اگر چه این دو گیرنده در یک ناحیه خاص در مغز قرار دارند، به طور کلی در سراسر بدن بیان می‌شوند. داده‌های مطالعه‌های پیشین نشان دادند که NPC موش سبب بیان ERβ و نه ERα می‌شود. نقش بیولوژیکی ERβ کاملا متفاوت از ERα است. نقش عصبی ERβ هنوز تا حد زیادی ناشناخته است اما ممکن است مهار کننده و متقابل با ERα باشد. تحریک تکثیر سلول‌های بنیادی بالغ به وسیله عامل رشد اپیدرمی (EGF) توسط ERβ مهار می‌شود. بنابراین تاثیر بازدارنده BPA بر گسترش NPC شاید به واسطه تنظیم رونویسی هسته‌ای از طریق ERβ انجام می‌گیرد(۱۰). قرار گرفتن در معرض BPA، سبب بروز یک سری از وقایع از جمله، اختلال در عملکرد تنظیم اتوفاژی میتوکندریایی که منجر به افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود، تکه تکه شدن میتوکندری و آپوپتوز در سلول‌های بنیادی عصبی هیپوکامپ و ... می‌شود. همچنین سبب مهار و جلوگیری از گسترش و تمایز NSC های ناشی از هیپوکامپ می‌شود که نشان می‌دهد تعداد سلول‌های مثبت β-III tubulin و BrdU کاهش یافته است. اختلال عملکردی میتوکندری توسط BPA به افزایش میزان اکسیژن‌های واکنش پذیر و سطح مالون دی آلدئید، اختلال در پتانسیل غشای میتوکندری و کاهش ATP۱۰ منجر می‌شود(۱۱). در گزارشی، به بررسی آثار دوزهای پایین BPA بر مسیر سیگنالینگ Wnt/β-catenin که مراحل مختلف نورون‌زایی، مانند تکثیر سلول‌های بنیادی عصبی و تمایز نورونی را کنترل می‌کند، پرداختند. نتایج نشان دادند که BPA به طور قابل توجهی بیان ژن‌های عصبی و ژن‌های مسیر Wnt را در هیپوکمپ تغییر می‌دهد. BPA سبب کاهش سطح β-catenin سلولی و p-GSK-3β11 ، کاهش

2 Neural stem cells

3 subventricular zone

4 subgranular zone

5 progenitor cells

6 Bromodeoxyuridine

7 Platelet-derived growth factor

8 Neurotrophin-3

9 Estrogen receptor

10 Adenosine triphosphate

11 Phospho- Glycogen synthase kinase 3



www.SID.ir

Archive of SID



Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 8:28 +0430 on Sunday April 18th 2021

رونویسی هسته‌ای cyclin-D1 ، β-catenin و همچنین کاهش فعالیت لوسیفراز[12] پروموتر[13] TCF / LEF[14] می‌شود. در نتیجه BPA با انسداد مسیر سیگنالینگ Wnt سبب مهار نورون‌زایی می شود(۱۲).

**تاثیر BPA روی سلول‌های بنیادی جنینی:**

سلول‌های بنیادی جنینی (ESC[15]) از توده داخلی بلاستوسیست(امبریوبلاست)، پیش از لانه گزینی در حدود روز چهار تا پنج پس از لقاح حاصل می‌شوند. این سلول‌ها دارای توانایی بالقوه برای تمایز به انواع سلول‌ها هستند و سرعت تقسیم بسیار بالایی دارند(۱۳). ESCs دارای مزیت‌هایی مانند استخراج راحت و قدرت تمایز بالا هستند و همچنین در ظروف کشت به تعداد بی نهایت تکثیر داده می‌شوند(۱۴). بنابراین، ESCها می‌توانند در تست‌های ارزیابی سمیت مواد استفاده شوند. مواد شیمیایی مخرب اندوکرینی تاثیرت زیادی بر روی سلول‌های جنینی می‌گذارند. طیف گسترده‌ای از ناهنجاری‌ها، به ویژه در نسل‌های بعدی، نشان دهنده توانایی EDC ها برای اثرگذاری قابل توجه در رونویسی هسته‌ای در سلول‌های بنیادی است که در جنین‌زایی، تشکیل اندام‌ها، هوموستازی ارگان‌ها و سرطان بعد از تولد دخالت دارد. در یکی از مطالعه‌ها، پس از ۱۴ روز قرارگیری سلول‌های بنیادی جنین در معرض BPA بیان caveolin-1 ,۴۳ Oct-3/4, E-cadherin, connexin در تمایز EB[16] متوقف شد(۱۵). در نتیجه تمایز سلول‌های بنیادی به EB مختل می‌شود. BPA به میزان کمی بیان مارکرهای اندودرم و تروفکتودرم را تغییر می‌دهد و به طور قابل توجهی سبب کاهش ویژگی های اکتودرم عصبی می‌شود. BPA حتی در دوزهای پایین حساسیت و کارایی بالایی در تغییر و مختل کردن تمایز سه لایه زایا توسط سلول‌های جنینی دارد(۱۳, ۱۴). یین و همکارانش یافتند که BPA روی بیان ژن‌های لایه‌های زایا اثر می‌گذارد. حضور BPA هنگام تمایز EB سبب کاهش معنادار بیان چهار مارکر نورواکتودرمی، sox1, pax6, sox3, nestin در مقایسه با گروه کنترل شد(۱۳). در مطالعه‌ای دیگر پس از قرارگیری جنین موش پیش از لانه‌گزینی در معرض BPA، کاهش بلاستومرها در هر بلاستوسیست، در زمان تشکیل از زایگوت تک سلولی تا تشکیل بلاستوسیست، مشاهده شد. بنابراین، در می‌یابیم که BPA فرآیند تمایز اولیه را تغییر می‌دهد و به کاهش تعداد بلاستومرها در هر بلاستوسیست منجر می‌شود. سطح متیلاسیون هسته‌ای در DNA این جنین‌ها کمتر از گروه کنترل بود. در سطح کروموزومی، قرار گرفتن در معرض BPA به کاهش قابل توجهی در تعداد کروماتیدهای نامتقارن خواهری متیله شده در مقایسه با کروموزوم‌های جنین‌های گروه کنترل منجر شد اما در جنین‌هایی که در مرحله پس از لانه‌گزینی بودند، نتایج متفاوت بود و قرار گرفتن در معرض BPA در محیط in vivo ، سطح متیلاسیون هسته و عدم تقارن متیلاسیون کروماتیدهای خواهر مشابه جنین‌های گروه کنترل بود(۱۶). این نتایج به حساسیت بیشتر جنین پیش از لانه گزینی و سلول‌های بنیادی جنینی نسبت به دیگر سلول‌ها در برابر BPA، اشاره دارد.

**تاثیر BPA روی سلول‌های بنیادی مغز استخوان:**

سلول‌های بنیادی مغز استخوان (BMSCs[17]) به طور مستقیم در بلوغ هماتوپویتیک (مربوط به سلول‌های خون‌ساز) سلول‌های بنیادی و مهاجرت آن‌ها به گردش خون دخالت دارند(۶). ظرفیت BMSCها برای تمایز به انواع مختلف سلول‌ها، بسیار بالاست، سهولت در کشت و گسترش و تقسیم بالای این سلول‌ها و همچنین رد ایمونولوژیکی پایین آن‌ها، BMSC را به یک نوع محبوب از سلول‌های بنیادی تبدیل کرده است(۱۷). تغییر BMSCها ممکن است به اختلال در پاسخ‌های ایمنی به عوامل خارجی منجر شود. بنابراین، درک و کاهش عوامل احتمالی تاثیرگذار روی BMSC ضروری است. مطالعه‌های گذشته نشان دادند که بیسفنول A فارغ از میزان دوز آن، سبب افزایش تکثیر سلول‌های بنیادی مغز استخوان می‌شود. افزایش تکثیر، تغییر در تمایز و توان خود نوسازی و افزایش تمایز آدیپوژنیک به دنبال قرار گرفتن در معرض BPA نشان می‌دهد که BPA پتانسیل گسترش و تمایز BMSCها را تغییر می‌دهد(۱۸). استرس اکسیداتیو به عنوان یک مکانیسم اصلی نشان‌دهنده سمیت BPA در مدل‌های حیوانی برای سال‌ها به اثبات رسیده است. Bisphenol A پتانسیل ایجاد استرس اکسیداتیو را با تولید بیش از حد پراکسیدهای هیدروژن در ارگان‌های موش و همچنین با کاهش سطح گلوتاتیون (GSH[18]) و افزایش سطح GSH اکسید شده توسط رادیکال‌های هیدروکسیل نشان می‌دهد(۱۹). اگر چه مکانیسم مولکولی دقیق عمل BPA در تولید ROS هنوز مشخص نیست. با این حال، طیف گسترده‌ای از شواهد علمی حاکی از آن است که استروژن‌های طبیعی، استروژن‌های مصنوعی و ROS، BPA تولید کرده و برخی از این ROSها می‌توانند با DNA واکنش نشان داده و به آسیب DNA منجرشوند(۲۰). قرار گرفتن سلول‌ها در معرض BPA، سبب القای استرس اکسیداتیو در سلول‌های مغز استخوان می‌شود و این عمل سبب کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیر آنزیمی، مانند CAT[20]، SOD[19] و کاهش GSH شده، در حالی‌که سطوح LPO[21] به طور قابل توجهی نسبت به حیوانات گروه کنترل افزایش می‌یابد. کاهش فعالیت CAT در سلول‌ها سبب افزایش آثار سمی ناشی از افزایش تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود. (۲۱) به طور کل بیسفنول A در رفتاری وابسته به دوز، سبب کاهش قابلیت حیات و القای آپوپتوزیس در سلول های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان می شود. از تاثیر مهم BPA روی سلول‌های بنیادی مغز استخوان، افزایش تمایز آدیپوژنیک آن‌هاست. این تمایز عواقب مهمی در سیستم گردش خون و لنف ایجاد می‌کند، زیرا BMSC کلید اصلی تنظیم سلول‌های بنیادی خونی (HSCs) است و این کار را از طریق حفظ HSCها در یک حالت خاموش در حفره مغز استخوان انجام می‌دهند. تغییرات در BMSC ها ممکن است به عدم تعادل هوموستاتیک HSCها منجر شده که به تولید یا گسترش سلول‌های بدخیم می‌انجامد(۲۲). مطالعه‌های پیشین نشان داده است که BPA با اتصال به ERα و ERβ سبب مهار خود تجدیدی سلول‌ها و افزایش تحریک تمایز ادیپوژنیک سلول‌ها می‌شود. BPA یکی از چندین استروژن محیطی است که توانایی اتصال به GPER[22] و فعال کردن آبشارهای انتقال سیگنال درگیر در واکنش‌های بیولوژیک سلول‌ها را دارد. یکی از این آبشارهای انتقال سیگنال، مسیر سیگنالینگ MAPK است. مطالعه‌های پیشین نقش مهمی را برای سیگنالینگ MAPK[23] در تنظیم و بیان ژن مرتبط با EDC نشان داده است. مطابق با این مطالعه‌ها، نتایج نشان می‌دهند که BPA می‌تواند به GPER متصل شود و سبب سیگنالینگ MAPK شود، در نتیجه به افزایش تکثیر و تمایز آدیپوژنیک منجر می‌شود(۲۳).

**تاثیر BPA روی سلول‌های بنیادی چربی:**

چربی‌های انسانی در مخزن‌های احشایی و زیر جلدی توزیع می‌شوند که در مورفولوژی و عملکرد با یکدیگر متفاوت هستند. چربی احشایی ۶درصد از کل چربی بدن در زنان را تشکیل می‌دهد، اما در مردان به میزان ۲۰درصد وجود دارد. بافت چربی از انواع مختلف سلول‌ها در ماتریکس بافت همبند تشکیل می‌شود. اصلی‌ترین سلول بافت چربی، آدیپوسیت‌های بزرگ و متمایز پایدار هستند و تعدادی از پیشاآدیپوسیت‌های در حال گسترش نیز در بافت چربی وجود دارند. این‌ها سلول‌های مشابه فیبروبلاست هستند که به دودمان آدیپوسیت‌ها تعلق دارند(۲۴, ۲۵). آدیپوسیت‌های بالغ اکثر فعالیت‌های بافت چربی را انجام می‌دهند، مانند توانایی آن‌ها در متابولیسم گلوکز، ذخیره و آزادسازی اسیدهای چرب و ترشح

12 luciferase

13 (Promoter) نژ زادنا هار

14 T-cell factor/lymphoid enhancer factor

15 embryonic stem cells

16 Embryoid body

17 Bone marrow stem cells

18 Glutathione

19 Superoxide dismutase

20 Choline acetyltransferase

21 Lipid peroxidation

22 G protein-coupled estrogen receptor

23 Mitogen-activated protein kinase



www.SID.ir

Archive of SID



Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 8:28 +0430 on Sunday April 18th 2021

آدیپوکین‌ها. ماکروفاژهای استرما با آزاد کردن آدیپوسیتوکین‌ها مانند TNFα[۲۴] و IL-625 به تمامی فعالیت‌های متابولیکی بافت چربی کمک می‌کنند. بافت چربی موظف به تولید و ترشح تعدادی از هورمون های تولید کننده چربی است. این هورمون ها شامل تنظیم‌کننده اشتها، تنظیم کننده گلوکز و لپتین، آدیپونکتین و همچنین سیتوکین‌های التهابی، TNFα و IL-6 هستند(۲۶). آدیپونکتین یک هورمون پپتیدی است که در انسان از بافت چربی ترشح می‌شود و بر متابولیسم چربی و گلوکز مؤثر است. افزایش بیان آدیپونکتین توسط PPARγ26 از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، زیرا BPA می‌تواند توسط آنتاگونیست PPARγ سبب سرکوب آدیپونکتین شود. هورمون‌ها به گیرنده‌های هورمونی خاص خود متصل می‌شوند تا از طریق آن بتوانند سیگنال‌های خود را فرستاده و فعالیت‌شان را انجام دهند. عوامل مخرب اندوکرینی که به طور کلی شباهت‌های ساختاری با هورمون درون‌ریز دارند، می‌توانند با گیرنده هورمون‌ها ارتباط برقرار کنند که به اختلال در روند فعالیت آن‌ها منجر می‌شود. یک مخرب اندوکرینی ممکن است از لحاظ بیولوژیکی فعال نباشد و به تضعیف سیگنال منجر شود یا این که فعالیتش از هورمون درون‌ریز بیشتر باشد که به افزایش سیگنال منجر می‌شود. هورمون‌های اندروژن به روش‌های مختلفی توسط بدن تنظیم می‌شوند، اما هیچ کدام از این‌ها تاثیری بر تخریب کننده‌های اندوکرینی خارجی ندارد و مخرب‌های اندوکرینی خارجی مانند BPA می‌توانند به راحتی در اعمال طبیعی آن‌ها دخالت کنند. پتانسیل BPA برای افزایش چربی در سال ۲۰۰۱ به طور تصادفی کشف شد(۲۷). این کشف در آزمایشگاه روبین که در حال بررسی آثار تولید مثلی موش‌های بارداری که در معرض BPA قرار گرفته شده بودند، انجام گرفت. مطالعه‌های زیادی در مورد تاثیر عوارض BPA در جوندگان بالغ انجام شده است. دانشمندان دریافتند که موش‌های تحت درمان با دوز بالا (۱/۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن (bw) در روز) یا دوز کم BPA (۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن (bw) در روز) از طریق آب آشامیدنی، فرزندان سنگین‌تری نسبت به گروه شاهد به دنیا آوردند و این فنوتیپ تا بزرگسالی موش‌ها ادامه پیدا کرد(۲۷). در یکی از مطالعه‌ها، موش‌های باردار در روزهای ۱۱ و ۱۷ حاملگی با دوز BPA 4/2( µg / kg bw)تغذیه داده شدند. فرزندان آن‌ها وزن تولد مشابهی نسبت به گروه کنترل داشتند. با این حال، پس از دوره شیرخواری نوزادان، موش‌های ماده‌ای که از طریق خوراکی BPA را مصرف کرده بودند، در مقایسه با موش‌های ماده گروه کنترل به طور قابل توجهی سنگین‌تر بودند (۲۹/۲۵ گرم در مقایسه با ۱۰/۵ گرم). نتایج بسیار مشابه در همتایان نر وجود داشت. آن‌ها همچنین دریافتند که موش‌های ماده در معرض BPA تخمک‌گذاری زودتر از موعد را آغاز کردند(۲۸). مطالعه‌ای دیگر در مورد تاثیر BPA روی بافت چربی به این صورت بود، آزمایشگاه Somm به دنبال تعیین تاثیری که BPA در ذخیره سازی اولیه چربی در بدن موش قبل از تولد دارد، آزمایشی را طراحی کرد که در آن موش‌های باردار در معرض BPA از طریق آب آشامیدنی با دوز )یک میلی‌گرم بر لیتر در هر روز( از ششمین روز حاملگی تا پایان دوره شیردهی قرار گرفتند. بچه‌ها در روز ۲۱ برای برداشتن بافت چربی اطراف ناحیه گونادال قربانی شدند. محققان دریافتند که وزن هنگام تولد نوزادان موش در هر دو جنس نر و ماده در معرض BPA افزایش یافته است، اما وزن بدن در زمان قربانی شدن تنها در ماده‌ها افزایش یافته بود. آن‌ها همچنین دریافتند که مواجهه با BPA در طول حاملگی سبب افزایش پارامترهای بافت چربی سفید (WAT[۲۷]) در موش‌های صحرایی به میزان سه برابر می‌شود. افزایش pWAT به نسبت هایپرتروفی آدیپوسیت‌ها بوده است. موش‌های ماده‌ای که در معرض BPA قرار داشتند، به طور قابل توجهی آدیپوسیت‌های بزرگ‌تری داشتند(۲۹). BPA توانایی ASC[۲۸]های انسانی را نیز برای تمایز به آدیپوسیت‌ها افزایش می‌دهد و سبب افزایش القای ER و ژن‌های ادیپوژنیک C/EBPα، PPARγ29، DLK، IFG1[۳۰] و LPL[۳۱] می‌شود. اینترلوکین-۶ یکی از اینترلوکین‌های مهم بدن است که از گلبول‌های سفید ترشح می‌شود و در پاسخ‌های التهابی و ایمنی نقش دارد. اینترلوکین-۶ از سلول‌های درشت‌خوار، لنفوسیت T کمک‌کننده، لنفوسیت‌های B و آستروسیت‌ها ترشح می‌شود و بر اعمال سلول‌های پلاسماسل و لنفوسیت مؤثر است. IL-6 علاوه بر بیشتر سلول‌های ایمنی، توسط آدیپوسیت‌ها، پیش‌سازهای آدیپوسیتی و ماکروفاژهای ساکن در بافت چربی تولید می‌شود. فاکتور نکروز تومور آلفا (TNFα) به صورت عمده در ماکروفاژهای فعال شده تولید و آزاد می‌شود(هرچند توسط لنفوسیت‌های CD4+ ، سلول‌های کشنده طبیعی، نوتروفیل‌ها، ماست سل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و نورون ها نیز می‌تواند تولید شود). نقش اصلی TNF در تنظیم سلول های ایمنی بدن است. TNF یکی از مهم‌ترین واسطه‌ها در ایجاد التهاب و یکی از سیتوکین‌های درگیر در ایجاد واکنش فاز حاد در بدن انسان است(۳۰). این فاکتور نیز در بافت چربی وجود دارد. تفاوت در توزیع آناتومیکی چربی بین مردان و زنان، دلیل این که استروئیدهای گنادی بر رشد یا متابولیسم بافت چربی تاثیر می‌گذارند را اثبات می‌کند. هر دو ERα و ERβ در بافت چربی انسان بیان می‌شوند. اگرچه سطح آدیپونکتین سرم در زنان نسبت به مردان نسبتا بالاتر است. هیچ شواهدی برای تفاوت جنسیتی در میزان IL-6 یا TNFα در انسان وجود ندارد. دوزهای مختلف BPA باعث سرکوب آدیپونکتین و افزایش آزادسازی IL-6 و TNFα می‌شود که می‌تواند تا حدی توسط آنتاگونیست گیرنده استروژن معکوس شود. سطح پایین آدیپونکتین و افزایش سیتوکین‌های التهابی به شدت با افزایش خطر بیماری‌های مرتبط با چاقی ارتباط دارد. با توجه به شیوع شبه استروژن‌هایی

24 Tumor necrosis factor alpha

25 Interleukin 6

26 Peroxisome proliferator-activated receptor gamma

27 White adipose tissue

28 Adipose stem cell

29 CCAAT/enhancer binding protein α

30 Insulin-like growth factor 1

31 Lipoprotein lipase

جدول۱: تاثیر BPA بر انواع سلول‌های بنیادی با مقادیر مختلف بیسفنولA در زمان‌های متفاوت

| محقق و رفرانس | نوع سلول بنیادی | نمونه آزمایش | دوز بیسفنول A | مدت زمان آزمایش | نتایج |
|---|---|---|---|---|---|
| عظیمی و همکاران (۳۲) | سلول های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان | موش صحرایی بالغ | 250 Nm | ۲۱ روز | کاهش معناداری در میزان زنده ماندن سلول‌ها و رسوب کلسیم، افزایش فعالیت آلکالین فسفاتاز، تغییر در تراکم کروماتین‌ها، کاهش استئوژنز سلول‌ها |
| امی استرانگ و همکاران (۳۳) | سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان | مغز استخوان انسانی | ۱ µM و ۱۰۰ Nm | یک و پنج روز آزمایش<br>نتیجه گیری ۱۴ روز بعد | کاهش ظرفیت خود نوسازی سلول‌های در معرض ۱ µM بیسفنول پس از مدت پنج روز و افزایش تمایز ادیپوژنیک.<br>افزایش بیان ژن‌های LPL,LEP,PPARG |



www.SID.ir

Archive of SID



Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 8:28 +0430 on Sunday April 18th 2021

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| تیواری و همکاران (۲۱) | سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان | موش صحرایی نر Holtzman | ۰/۰۱ mg و 5 mg/kg/bw از طریق گاواژ | ۶ روز | افزایش زیاد LPO و MDA<br>تحریک استرس اکسیداتیو در سلول‌ها وکاهش میزان SOD و GSH |
| چامورو مارسیا و همکاران (۳۴) | سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان | موش<br>و<br>انسان | ۱ Nm و ۱۰۰ µM | ۱۴ روز<br>و<br>۲۱ روز | سلول‌های بنیادی انسانی تمایز ادیپوژنی بیشتری نسبت به سلول‌های موش نشان دادند. کاهش در کلسیفیکاسیون سلول‌های موش |
| اقاجانووا و همکاران (۳۵) | سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان | مغز استخوان انسان | ۱, ۱۰,۱۰۰ Mm | ۴۸ ساعت آزمایش<br>۱۴ روز کشت سلول | تاثیر کوتاه‌مدت: کاهش شدید BrdU و عدم تغیرات اپاپتوزی<br>تاثیر بلندمدت: افزایش PRL و IGFBP1 mRNA<br>۱ و ۱۰Mm بیسفنول سبب افزایش بیان ESR1 در MSC شد<br>کاهش PRL و IGFBP1 mRNA و پروتئین در MSC تحت دوزهای بالاتر (۱۰، ۱۰۰Mm) |
| اکادا و همکاران (۳۶) | سلول‌های بنیادی عصبی | تلانسفال موش صحرایی ۱۵ روزه | $10^{-5}$ M | ۲۴ ساعت آزمایش<br>۱۴ روز کشت سلول | افزایش قابل توجه سلول‌های BrdU مثبت<br>افزایش تولید الیگودندروسیت |
| تیواری و همکاران (۱۲) | سلول‌های بنیادی عصبی | مغز موش صحرایی حامله Wistar | ۴,۴۰,۴۰۰ µg BPA/kg خوراکی | از روز ۶ حاملگی تا ۲۱ روز پس از زایمان | کاهش p-GSK-3β وβ-catenin<br>آثار مهاری قابل توجهی در تکثیر و تمایز NSC در موش صحرایی از طریق مسیر سیگنال Wnt / β-catenin |
| کیم و همکاران (۸) | سلول‌های بنیادی عصبی | مخچه موش نوزاد | ۱ Nm<br>و<br>۵۰۰Mm | ۲۴ ساعت آزمایش<br>۲۱ روز کشت سلول | غلظت بالا = BPA ( 100 Mm<) کاهش در تکثیر NPCها غلظت بالا(۴۰۰ > Mm) برای NPC کشنده بود. اختلاف معناداری در میزان فعالیت MTT و LDH بین گروه کنترل و گروه غلظت پایین BPA نبود. |
| دو ال و همکاران (۳۷) | سلول‌های بنیادی جنینی | جنین انسان | ۱۰ Nm | ۱۱ روز | کاهش تمایز سلول‌های بنیادی جنینی به سلول‌های عصبی.<br>کاهش متیلاسیون DNA ، کاهش |
| اروس مدیک و همکاران (۳۸) | سلول‌های بنیادی جنینی | جنین میمون | ۱۵-۱۰Nm | ۲۸ روز | تغییری ناگهانی در مورفولوژی سلول‌ها یا رشد آن‌ها وجود نداشت. RNAseq تعداد کمی از ژن‌های معیوب را نشان داد. |
| کالدرون گیرزال و همکاران (۳۹) | سلول‌های بنیادی جنینی | جنین انسان | ۱۰-۱ nM | ۲۰ روز | غلظت ۱ Nm تمایز سلول‌ها به پروستات را افزایش و غلظت ۱۰ Nm تمایز آن‌ها را کاهش داده است. |



www.SID.ir

Archive of SID



Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 8:28 +0430 on Sunday April 18th 2021

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| نویا یین و همکاران (۱۳) | سلول‌های بنیادی جنینی | جنین موش | ۱ 10-µmol/L | ۲۴ ساعت ۲۱ روز کشت سلول | کاهش فاکتور های تمایز اندودرمی (gata6, sox17) کاهش مارکرهای تمایز عصبی (sox1, pax6, sox3, nestin) |
| اهلستین و همکاران (۵) | سلول‌های بنیادی چربی | چربی زیرجلدی شکم انسان مونث | ۱۰۰ Pm ۱۰ Mm | ۲۱ روز | غلظت ۱ Mm بیسفنول ادیپوژنزیس را افزایش داد. رونویسی ESR1 افزایش یافت. افزایش موقت CEBPA، IGF1، MAP3K12، PPARγ و LPL |
| احمد اس و همکاران (۴۰) | سلول‌های بنیادی چربی | فیبروبلاست جنین موش | ۰/۰۱ – ۲۵ Mm | ۲–۸ روز | تمایز آدیپوسیت 3T3-L1 به صورت وابسته به دوز افزایش یافت. بیان PPARγ افزایش یافت. |
| وانگ و همکاران (۴۱) | سلول‌های بنیادی چربی | چربی چادرینه شکم ۱۷ کودک | ۱۰ Nm, ۱ Mm, و ۸۰ Mm | ۲۴ ساعت آزمایش ۲۱ روز کشت سلول | BPA، حتی در پایین ترین دوز تست شده (10 Nm)، بیان mRNA و فعالیت آنزیمی 11β-HSD1 را افزایش داد. افزایش بیان PPAR-γ و LPL mRNA و تجمع چربی در آدیپوسیت ها. |
| بوچر و همکاران (۴۲) | سلول‌های بنیادی چربی | فیبروبلاست جنین موش | 10 Mm BPA-G | ۱۴ روز | افزایش قابل توجهی در تجمع چربی، بیان mRNA مارکرهای (SREBF1) و adipsin و Ap2 (LPL) |

مانند BPA در محیط و حضور آن در سرم انسان‌ها در سراسر جهان، سرکوب آدیپونکتین و افزایش آزاد شدن IL-6و TNFα در غلظت‌های نانو مولار، BPA را به عنوان یک عامل خطرناک که ممکن است سبب اختلال در غدد درون‌ریز شود و بر هوموستاز متابولیکی بدن اثر مخرب گذارد، مورد توجه قرار می‌دهد(۳۱). BPA تمایز نهایی پیش آدیپوسیت‌ها را به آدیپوسیت‌های بالغ تشدید می‌کند که به افزایش تجمع تری‌گلیسیرید در سلول‌ها و افزایش سطح بیان LPL و FABP4[32] منجر می‌شود(۵).

## نتیجه‌گیری:

بیسفنول A(BPA) سبب افزایش القای اتوفاژی در سلول‌های بنیادی میشود و همچنین، سبب تحریک تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های چربی می‌شود. انسان‌ها از طریق رژیم غذایی، استنشاق گرد و غبار خانگی و تماس پوستی با BPA در معرض این ماده قرار می‌گیرند. BPA به عنوان یک عامل مخرب غدد درون‌ریز شناخته شده است؛ شواهد حاکی از آن هستند که BPA با گیرنده‌های استروژن در ارتباط است. اگر چه BPA دارای میل کمتری نسبت به گیرنده‌های استروژن هسته‌ای در مقایسه با ۱۷–بتا استرادیول (E2) است اما قدرت استروژنی آن با E2 برای پاسخ‌های گیرنده استروژن غیر هسته‌ای برابر است. علاوه بر این، BPA می‌تواند به عنوان یک آنتی‌استروژن عمل کند و سبب مهار پاسخ استروژنیک در پاسخ با E2 درون‌ریز شود(۴۳). مجموعه گسترده‌ای از شواهد (بیش از ۳۰۰ مطالعه منتشر شده) BPA را به آثار نامطلوب سلامت در آزمایشگاه پستانداران و غیر پستانداران، حیات وحش و مدل‌های in vitro محکوم می‌کند. اگر چه این تحقیقات ادعا می‌کنند که قرار گرفتن در معرض BPA های محیطی ممکن است به سلامت انسان آسیب برساند،اما تحقیق‌های کمتری درمورد تاثیر BPA بر انسان وجود دارد. یکی از مهم‌ترین مطالعه‌هایی که باید انجام گیرد، اثر BPA بر سلول‌های بنیادی است. سلول بنیادی، مادر تمام سلول‌هاست و توانایی تبدیل به تمام سلول‌های بدن را دارد. این سلول‌ها توانایی خود نوسازی (Self Renewing) و تمایز (Differentiating) به انواع سلول‌ها از جمله سلول‌های خونی، قلبی، عصبی و غضروفی را دارند. همچنین در بازسازی و ترمیم بافت‌های مختلف بدن به دنبال آسیب و جراحت موثر بوده و می‌توانند به درون بافت‌های آسیب دیده‌ای که بخش عمده سلول‌های آن‌ها از بین رفته است، پیوند زده شوند و جایگزین سلول‌های آسیب دیده شده و به ترمیم و رفع نقص در آن بافت بپردازند. BPA به آپوپتوز سلول‌های بنیادی منجر می‌شود، توانایی‌های عملکردی آن‌ها را تغییر داده و شاید سبب اختلال‌های ژنتیکی می‌شود. گزارش‌ها ارتباط بین بروز عوارض ناشی از BPA قبل تولد و از طریق رژیم مادران را در بزرگسالی نشان داده است، که همراه با افزایش TNFα، PGD2، CysLT و انتشار IL-13 از BMMC[33] بالغان که قبل از تولد در معرض BPA بودند، است(۴۴). گزارش‌ها نشان می‌دهد که BPA می‌تواند سرعت و افزایش میزان آدیپوژنزیس را در سلول‌های بنیادی افزایش دهد. با توجه به این که BPA می‌تواند در بافت چربی ذخیره شود، احتمال دارد که BPA بتواند از طریق تمایزهای نهایی در محیط in vivo بر آدیپوژنز تاثیر بگذارد. برای شبیه‌سازی این سناریو در مطالعه‌های گذشته در شرایط آزمایشگاهی، HASC ها در طول تمایز به طور مداوم در معرض BPA قرار گرفتند و BPA به میزان قابل توجهی مقدار تری‌گلیسیرید که در هر سلول متمایز تشکیل شده است را مهار می‌کرد.

32 Fatty Acid-Binding Protein 4

33 bone marrow-derived mast cell



www.SID.ir

Archive of SID



Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 8:28 +0430 on Sunday April 18th 2021

اندازه‌گیری ترشح گلیسرول اغلب برای تشخیص عملکرد و وضعیت فیزیولوژیک آدیپوسیت‌ها استفاده می‌شود. سلول‌های تحت درمان با BPA تجمع تری‌گلیسرید بسیار کمتری نسبت به سلول‌های گروه کنترل داشتند(۴۵). MSCs در معرض BPA، کلنی‌های کمتری را تشکیل می‌دهند که نشان‌دهنده کاهش پتانسیل خود نوسازی است. BPA هر دو تمایز آدیپوژنز و استئوژنز را افزایش می‌دهد که با افزایش بیان mRNA از گلوکز ترانسفر۴ (GLUT4)، لیپوپروتئین لیپاز (LpL)، گاما گیرنده پرولیفراتور پرولیفراتیک (PPARγ)، لپتین، استئونکتین و فاکتور اتصال هسته یک (CBFA1) همراه است. بیان فاکتورها در سلول‌های درمان شده با BPA مشابه فاکتورهای بیان شده در MSCs درمان شده با استروژن است و نشان می‌دهد که BPA از طریق مسیر گیرنده استروژن (ER) عمل می‌کند(۴۶). در میان انواع مختلف سلول‌ها، سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت چربی حساسیت بیشتری نسبت به بیسفنول نشان دادند. غلظت‌های پایین بیسفنول A میزان بیان mRNA متعلق به ژن‌های P62,Nrf2 و LC3 را در سلول‌های بنیادی افزایش می‌دهد. این نتایج نشان می‌دهند که در غلظت‌های پایین BPA در سلول‌ها، القای اتوفاژی انجام می‌گیرد و هرچه میزان دوز بیشتر می‌شود، میزان خودخوری و در نتیجه مرگ در سلول‌ها افزایش می‌یابد(۴۷-۴۹). همچنین بیسفنول A به صورت وابسته به دوز سبب افزایش مرگ و میر و چربی زایی در سلول‌های بنیادی چربی می‌شود. BPA تمایز سلول‌های چربی و همچنین ژن‌های نشانگر مربوط به تشکیل چربی مانند PPAR-γ و LPL در سلول‌های پیش ساز چربی را القا می‌کند(۵۰). Ahmed S و همکارانش با القای بیسفنول A روی سلول‌های بنیادی چربی مشتق از فیبروبلاست جنین موش، مشاهده کردند که تمایز آدیپوسیت 3T3-L1 به صورت وابسته به دوز در سلول‌ها افزایش یافت. همچنین سطح بیان PPARγ با افزایش زیادی همراه بود(۴۰). برخی تولیدکنندگان مدعی هستند که مواد شیمیایی که برای ساخت ظروف پلاستیکی غذا، بطری آب و سایر محصولات مصرفی استفاده می‌کنند احتمال چاقی را افزایش نمی‌دهند و عوارض جانبی کمتری به بدن و سلول ها وارد می‌کند. این مواد شیمیایی شامل بیسفنول S (BPS) است که به طور فزاینده‌ای برای بسته‌بندی مواد غذایی استفاده می‌شود. استفاده از این ماده شیمیایی جایگزین بیسفنول A (BPA) شده است که البته اطلاعات کمی در مورد تاثیر BPS بر انسان وجود دارد. هرچند این اطلاعات هم حاکی از آثار مخرب این ماده بر بدن است(۴۰). برخی مطالعه‌ها در تلاش برای یافتن گزینه درمانی مناسبی برای از بین بردن آثار مضر و مخرب BPA در بدن انسان هستند. یکی از مواد معرفی شده، جوانه‌های گندم (Triticum aestivum) است. این ماده درمانی باید بتواند آثار سوء مصرف این ماده، مانند استرس‌های اکسیداتیو و تخریب‌های سلولی را خنثی یا تا حدی کاهش دهد(۵۱). به طور کلی سلول‌های بنیادی یک سیستم بیولوژیکی قوی برای بررسی و شناسایی مکانیزم‌های مولکولی تحت تاثیر عوامل محیطی بر سلامت انسان را فراهم می‌کنند. سلول‌های بنیادی در معرض BPA تغییرهای مهمی در خود نوسازی، تکثیر، تمایز و بیان ژن را نشان می‌دهند که ممکن است بخشی از عدم تعادل هوموستاتیک و افزایش بروز سرطان در میان کسانی باشد که در معرض BPAها در درازمدت هستند. توصیه می‌شود که بیسفنول A در تولید ظروف غذایی حذف شود و مواد جایگزین مضر آن نیز مانند BPS در ظروف غذایی استفاده نشده و به دنبال جایگزین مناسب و کم خطرتری برای بسته بندی مواد غذایی بود.

## تشکر وقدردانی:

با تشکر و قدردانی فراوان از استادان گروه آناتومی دانشکده پزشکی به پاس راهنمایی‌ها و زحمت‌های بی‌پایان‌شان و همچنین دانشگاه علوم پزشکی قزوین که امکان این مطالعه را فراهم کردند.

## منابع:

1.Preethi S, Sandhya K, Lebonah DE, Prasad CV, Sreedevi B, Chandrasekhar K, et al. Toxicity of bisphenol a on humans: a review. International Letters of Natural Sciences. 2014;22.

2.Alonso-Magdalena P, Rivera FJ, Guerrero-Bosagna C. Bisphenol-A and metabolic diseases: epigenetic, developmental and transgenerational basis. Environmental Epigenetics. 2016;2(3):dvw022.

3.O'Sullivan S. The cytotoxic and genotoxic effects of bisphenol A on neuronal cells in vitro. The Plymouth Student Scientist. 2017;10(1):41-63.

4.Gopinath SD, Rando TA. Stem cell review series: aging of the skeletal muscle stem cell niche. Aging cell. 2008;7(4):590-8.

5.Ohlstein JF, Strong AL, McLachlan JA, Gimble JM, Burow ME, Bunnell BA. Bisphenol A enhances adipogenic differentiation of human adipose stromal/stem cells. Journal of molecular endocrinology. 2014;53(3):345-53.

6.Darabi S, Tiraihi T, Ruintan A, Abbaszadeh HA, Delshad A, Taheri T. Polarized neural stem cells derived from adult bone marrow stromal cells develop a rosette-like structure. In Vitro Cellular & Developmental Biology-Animal. 2013;49(8):638-52.

7.Drapeau E, Nora Abrous D. Stem Cell Review Series: Role of neurogenesis in age-related memory disorders. Aging cell. 2008;7(4):569-89.

8.Kim K, Son TG, Kim SJ, Kim HS, Kim TS, Han SY, et al. Suppressive effects of bisphenol A on the proliferation of neural progenitor cells. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A. 2007;70(15-16):1288-95.

9.Kim K, Son TG, Park HR, Kim SJ, Kim HS, Kim HS, et al. Potencies of bisphenol A on the neuronal differentiation and hippocampal neurogenesis. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A. 2009;72(21-22):1343-51.

10.Kajta M, Wójtowicz AK. Impact of endocrine-disrupting chemicals on neural development and the onset of neurological disorders. Pharmacological Reports. 2013;65(6):1632-9.

11.Agarwal S, Yadav A, Tiwari SK, Seth B, Chauhan LKS, Khare P, et al. Dynamin-related protein 1 inhibition mitigates bisphenol a-mediated alterations in mitochondrial dynamics and neural stem cell proliferation and differentiation. Journal of Biological Chemistry. 2016;291(31):15923-39.

12.Tiwari SK, Agarwal S, Seth B, Yadav A, Ray RS, Mishra VN, et al. Inhibitory effects of bisphenol-A on neural stem cells proliferation and differentiation in the rat brain are dependent on Wnt/β-catenin pathway. Molecular neurobiology. 2015;52(3):1735-57.

13.Yin N, Yao X, Qin Z, Wang Y-L, Faiola F. Assessment of Bisphenol A (BPA) neurotoxicity in vitro with mouse embryonic stem cells. Journal of Environmental Sciences. 2015;36:181-7.

14.Li J, Fu KZ, Vemula S, Le XC, Li X-F. Studying developmental neurotoxic effects of bisphenol A (BPA) using embryonic stem cells. J Environ Sci. 2015;36:173-7.

15.Bigsby R, Chapin RE, Daston GP, Davis BJ, Gorski J, Gray LE, et al. Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. Environmental health perspectives. 1999;107(Suppl 4):613.



www.SID.ir

Archive of SID



Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 8:28 +0430 on Sunday April 18th 2021

16.Patkin E, Grudinina N, Sasina L, Noniashvili E, Pavlinova L, Suchkova I, et al. Asymmetric DNA methylation between sister chromatids of metaphase chromosomes in mouse embryos upon bisphenol A action. Reproductive Toxicology. 2017;74:1-9.

17.Darabi S, Tiraihi T, Delshad A, Sadeghizadeh M. A new multistep induction protocol for the transdifferentiation of bone marrow stromal stem cells into GABAergic neuron-like cells. Iranian biomedical journal. 2013;17(1):8.

18.Colonna M, Berti C, Binassi E, Fiorini M, Sullalti S, Acquasanta F, et al. Synthesis and characterization of sulfonated telechelic bisphenol A polycarbonate ionomers. Reactive and Functional Polymers. 2011;71(10):1001-7.

19.Yousefi B, Zarghami N, Samadi N, Majidinia M. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and their Ligands in Cancer Drug-Resistance: Opportunity or Challenge. Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents). 2016;16(12):1541-8.

20.Tiwari D, Kamble J, Chilgunde S, Patil P, Maru G, Kawle D, et al. Clastogenic and mutagenic effects of bisphenol A: an endocrine disruptor. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2012;743(1):83-90.

21.Tiwari D, Vanage G. Bisphenol A Induces Oxidative Stress in Bone Marrow Cells, Lymphocytes, and Reproductive Organs of Holtzman Rats. International journal of toxicology. 2017;36(2):142-52.

22.Masuo Y, Ishido M. Neurotoxicity of endocrine disruptors: possible involvement in brain development and neurodegeneration. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B. 2011;14(5-7):346-69.

23.Jacenik D, Cygankiewicz AI, Krajewska WM. The G protein-coupled estrogen receptor as a modulator of neoplastic transformation. Molecular and cellular endocrinology. 2016;429:10-8.

24.Festa E, Fretz J, Berry R, Schmidt B, Rodeheffer M, Horowitz M, et al. Adipocyte lineage cells contribute to the skin stem cell niche to drive hair cycling. Cell. 2011;146(5):761-71.

25.Ahmed S, Atlas E. Bisphenol S- and bisphenol A-induced adipogenesis of murine preadipocytes occurs through direct peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation. Int J Obes (Lond). 2016;40(10):1566-73.

26.Vom Saal FS, Nagel SC, Coe BL, Angle BM, Taylor JA. The estrogenic endocrine disrupting chemical bisphenol A (BPA) and obesity. Molecular and cellular endocrinology. 2012;354(1-2):74-84.

27.Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. Environmental health perspectives. 2001;109(7):675.

28.Howdeshell KL, Hotchkiss AK, Thayer KA, Vandenbergh JG, Vom Saal FS. Environmental toxins: exposure to bisphenol A advances puberty. Nature. 1999;401(6755):763.

29.Somm E, Schwitzgebel VM, Toulotte A, Cederroth CR, Combescure C, Nef S, et al. Perinatal exposure to bisphenol a alters early adipogenesis in the rat. Environmental health perspectives. 2009;117(10):1549.

30.Zhu J, Jiang L, Liu Y, Qian W, Liu J, Zhou J, et al. MAPK and NF-κB pathways are involved in bisphenol A-induced TNF-α and IL-6 production in BV2 microglial cells. Inflammation. 2015;38(2):637-48.

31.Ben-Jonathan N, Hugo ER, Brandebourg TD. Effects of bisphenol A on adipokine release from human adipose tissue: Implications for the metabolic syndrome. Molecular and cellular endocrinology. 2009;304(1-2):49-54.

32.Azimi A, Lotfi B, Soleimani Mehranjani M, Mahdiyeh M, Shariatzadeh S, Shojafar E, et al. The Effect of Bisphenol A on Osteogenic Activity and Morphology of Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells In Vitro. Cell Journal (Yakhteh). 2013;15.

33.Strong AL, Miller DF, Buechlein AM, Fang F, Glowacki J, McLachlan JA, et al. Bisphenol A alters the self-renewal and differentiation capacity of human bone-marrow-derived mesenchymal stem cells. Endocrine Disruptors. 2016;4(1):e1200344.

34.Chamorro-García R, Kirchner S, Li X, Janesick A, Casey SC, Chow C, et al. Bisphenol A diglycidyl ether induces adipogenic differentiation of multipotent stromal stem cells through a peroxisome proliferator–activated receptor gamma-independent mechanism. Environmental health perspectives. 2012;120(7):984.

35.Aghajanova L, Zelenko Z, Giudice L, editors. Bisphenol A Effect on Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell Differentiation. ENDOCRINE REVIEWS; 2010: ENDOCRINE SOC 8401 CONNECTICUT AVE, SUITE 900, CHEVY CHASE, MD 20815-5817 USA.

36.Okada M, Makino A, Nakajima M, Okuyama S, Furukawa S, Furukawa Y. Estrogen stimulates proliferation and differentiation of neural stem/progenitor cells through different signal transduction pathways. International journal of molecular sciences. 2010;11(10):4114-23.

37.Du L, Sun W, Li X, Li X, Liu W, Chen D. DNA methylation and copy number variation analyses of human embryonic stem cell–derived neuroprogenitors after low-dose decabromodiphenyl ether and/or bisphenol A exposure. Human & experimental toxicology. 2018;37(5):475-85.

38.Midic U, Vincent KA, VandeVoort CA, Latham KE. Effects of long-term endocrine disrupting compound exposure on Macaca mulatta embryonic stem cells. Reproductive Toxicology. 2016;65:382-93.

39.Calderon-Gierszal EL, Prins GS. Directed differentiation of human embryonic stem cells into prostate organoids in vitro and its perturbation by low-dose bisphenol A exposure. PloS one. 2015;10(7):e0133238.

40.Ahmed S, Atlas E. Bisphenol S-and bisphenol A-induced adipogenesis of murine preadipocytes occurs through direct peroxisome proliferator-activated receptor gamma activation.



www.SID.ir

Archive of SID



Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 8:28 +0430 on Sunday April 18th 2021

International Journal of Obesity. 2016;40(10):1566.

41.Wang J, Sun B, Hou M, Pan X, Li X. The environmental obesogen bisphenol A promotes adipogenesis by increasing the amount of 11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the adipose tissue of children. International journal of obesity. 2013;37(7):999.

42.Boucher JG, Boudreau A, Ahmed S, Atlas E. In vitro effects of bisphenol A β-D-glucuronide (BPA-G) on adipogenesis in human and murine preadipocytes. Environmental health perspectives. 2015;123(12):1287.

43.Rochester JR. Bisphenol A and human health: a review of the literature. Reproductive toxicology. 2013;42:132-55.

44.Naik P, Vijayalaxmi K. Cytogenetic evaluation for genotoxicity of bisphenol-A in bone marrow cells of Swiss albino mice. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2009;676(1):106-12.

45.Karmakar PC, Kang H-G, Kim Y-H, Jung S-E, Rahman MS, Lee H-S, et al. Bisphenol A Affects on the Functional Properties and Proteome of Testicular Germ Cells and Spermatogonial Stem Cells in vitro Culture Model. Scientific reports. 2017;7(1):11858.

46.Strong AL, Shi Z, Strong MJ, Miller DF, Rusch DB, Buechlein AM, et al. Effects of the endocrine-disrupting chemical DDT on self-renewal and differentiation of human mesenchymal stem cells. Environmental health perspectives. 2015;123(1):42.

47.Nakamura M, Yamanaka H, Oguro A, Imaoka S. Bisphenol A induces Nrf2-dependent drug-metabolizing enzymes through nitrosylation of Keap1. Drug metabolism and pharmacokinetics. 2018;33(4):194-202.

48.Li Y, Wang C, Zhang G, Wang X, Duan R, Gao H, et al. Role of autophagy and mTOR signaling in neural differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells. Cell biology international. 2014;38(11):1337-43.

49.Samrat B, Jungwon S. Quercetin-3-O-Glucuronide Increases Neural Stem Cell Proliferation.. 2014:238-.

50.Masuno H, Iwanami J, Kidani T, Sakayama K, Honda K. Bisphenol a accelerates terminal differentiation of 3T3-L1 cells into adipocytes through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. Toxicological Sciences. 2005;84(2):319-27.

51.Yi B, Kasai H, Lee H-S, Kang Y, Park JY, Yang M. Inhibition by wheat sprout (Triticum aestivum) juice of bisphenol A-induced oxidative stress in young women. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2011;724(1-2):64-8.



www.SID.ir