مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی شانزدهم، شماره‌ی ۱، صفحه‌های ۵ ـ ۱ (فروردین ـ اردیبهشت ۱۳۹۳)

پیوند سلولی برای درمان بیماری دیابت

سر مقاله

دکتر فریدون عزیزی[۱]، دکتر آزیتا زاده‌وکیلی[۱،۲]

۱) مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۲) مرکز تحقیقات سلولی مولکولی، مرکز تحقیقات پیشگیری و درمان چاقی، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** ولنجک، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر فریدون عزیزی؛e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

مقدمه

عملیات پیوند غدد درون‌ریز در نیمه‌ی دوم قرن نوزدهم آغاز شد و در بسیاری از موارد، قبل از این که هورمون مربوط به آن غده درون‌ریز کشف و شناخته شود، با انجام پیوند غده‌ی مربوطه به فعالیت آن‌ها پی می‌بردند. در سال ۱۸۴۹، آدلف برتولد (۱۸۰۳-۱۸۶۱) پیوند بیضه،[۱] و سپس مورتیس شیف (۱۸۲۳-۱۸۹۶) پیوند تیروئید را انجام دادند.[۲] بعدها جورج موری (۱۸۶۵-۱۹۲۹) نشان داد که قرار دادن بافت تیروئید زیر جلد فرد مبتلا به میکزدم سبب بهبود علایم می‌گردد.[۳] در اوایل قرن بیستم تجربه‌های زیادی منتشر شد که نشان دادند پیوند غده‌ی پاراتیروئید در حیوانات عوارض کم‌کاری این غده را که به علت برداشتن پاراتیروئید آن ایجاد شده، برطرف می‌کند.[۴] تجربه‌های حیوانی و انسانی یاد شده نشان دادند سلول‌های غدد درون‌ریز قابل پیوند هستند و می‌توانند فعالیت خود را در بدن گیرنده ادامه دهند.

تجربه‌های حیوانی برای پیوند لوزالمعده نیز در اواخر قرن نوزدهم توسط Minkowski آغاز گردید. او با پیوند لوزالمعده در سگی که لوزالمعده او را برداشته بودند، شاهد بهبود شدت علایم مربوط به دیابت گردید و ثابت کرد که لوزالمعده عامل اصلی برای تنظیم قندخون می‌باشد. به دنبال این یافته، ویلیامز از انگلستان در سال ۱۸۹۳ نخستین تجربه‌ی انسانی را به نام خود ثبت نمود و قطعاتی از لوزالمعده‌ی گوسفندی که تازه ذبح شده بود را در بدن یک پسر ۱۵ ساله دیابتی قرار داد، ولی این پسر ۳ روز بعد از عمل، فوت کرد.[۵]

لوزالمعده فعالیت عمده‌ای را در تنظیم وضعیت غذایی بدن دارد و این فعالیت را از دو روش ترشحات خارجی و داخلی اعمال می‌نماید. ترشحات خارجی آنزیم‌هایی هستند که به هضم غذا کمک می‌کنند و به لوزالمعده ریخته می‌شوند. ترشحات داخلی از سلول‌های اندوکرینی هستند که هورمون‌های پپتیدی را تولید نموده، و تعادل آنابولیسم و کاتابولیسم را در بدن به عهده دارند. سلول‌های بتا انسولین و آمیلین، سلول‌های آلفا گلوکاگون، سلول‌های دلتا سوماتوستاتین، سلول‌های PP پلی‌پپتیدهای لوزالمعده و سلول‌های اپسیلون، ترشح گرلین را به عهده دارند.[۶]

دیابت یک بیماری متابولیک است که با افزایش قند خون همراه بوده، ممکن است به دلیل ضعف ترشح انسولین از غده‌ی لوزالمعده، یا مقاومت به اثر انسولین، و یا هر دو همراه با افزایش تولید گلوکز از کبد باشد. تخمین زده می‌شود تا ۱۰ سال دیگر حدود ۳۸۰ میلیون نفر دیابتی در دنیا وجود داشته باشد. ۵٪ از مرگ و میرها امروزه به دلیل دیابت است که میزان آن در ۱۰ سال آینده ۵۰٪ افزایش می‌یابد.[۷] در کشور ما نیز نزدیک به ۳/۶ میلیون نفر به دیابت و حدود ۷/۷ میلیون نفر به اختلالات تحمل گلوکز (افزایش قند ناشتا، یا دو ساعت بعد از غذا، یا هر دو بیش از حد طبیعی ولی نه در حد دیابتی) مبتلا هستند.[۸]

شایع‌ترین انواع دیابت، دیابت نوع ۱ و ۲ می‌باشند. دیابت نوع ۱ با کاهش شدید انسولین همراه بوده که به علت از بین رفتن سلول‌های بتای لوزالعمده از راه پدیده‌ی خودایمنی ایجاد می شود. در دیابت نوع ۲ نیز کاهش نسبی انسولین وجود دارد و حتی در شروع دیابت نوع ۲ ترشح انسولین تا

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

حدود ۵۰٪ کاهش نشان می‌دهد.[۹] ترشح نامناسب انسولین نمی‌تواند بر مقاومت به انسولین در این بیماران غلبه نماید، بنابراین کاهش ترشح انسولین در هر دو نوع دیابت وجود دارد. در کسانی که برای مدت طولانی دیابت داشته‌اند، حدود ۹۹٪ کمبود فعالیت سلول‌های بتا در دیابت نوع ۱ و حدود ۴۰-۶۰٪ در دیابت نوع ۲ گزارش شده است.[۱۰-۱۲]

کنترل دیابت نوع ۱ نیازمند مصرف پیوسته‌ی انسولین، به صورت روزانه و دفعات مکرر است، در حالی‌که دیابت نوع ۲ بیشتر می‌تواند توسط داروهای خوراکی، که بر سلول‌های بتا یا بافت‌های محیطی اثر گذار هستند، کنترل گردد. اما هیچ‌یک از این درمان‌ها مطابقت کامل و مناسب با نتیجه‌ی عملکرد فیزیولوژی طبیعی سلول های بتا ندارند، و نه تنها به کنترل مطلوب نمی‌انجامند، بلکه اثرات ناخواسته جانبی را به همراه دارند. تلاش برای طبیعی کردن قند خون در تمام ساعت‌های روز با تزریق‌های مکرر سبب افزایش بروز هیپوگلیسمی در هر دو نوع بیماران دیابت نوع ۱ و ۲ می‌گردد.[۱۳] در آمریکا بیشتر بیماران دیابتی نوع ۱ که تحت درمان هستند، دارای هموگلوبین گلیکوزیله بیشتر از ۷/۵٪ می‌باشند و متوسط هموگلوبین گلیکوزیله در ژاپن در بیماران نوع ۱ معادل ۸/۲٪ و در بیماران دیابت نوع ۲ حدود ۷/۴٪ است.[۱۴]

بنابراین در دهه گذشته تلاش برای پیدا کردن جایگزینی برای درمان‌های متداول دیابت با شدت چشمگیری ادامه یافته است.

از زمانی که کلی و همکاران بیش از ۴۰ سال پیش پیوند موفقیت‌آمیز لوزالمعده را انجام دادند،[۱۵] تلاش‌های متعددی انجام شد تا بتوان به ترتیبی سلول‌های بتای فعال را به بیماران منتقل نمود و ترشح انسولین را دوباره در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ القا نمود.[۱۶] پیوند لوزالمعده به دلیل خطراتی که به همراه دارد، فقط در تعداد کمی از بیماران، به ویژه آن‌ها که نیازمند پیوند کلیه نیز هستند، به طور همزمان انجام شده است.[۱۷] از سوی دیگر، پیوند جزایر لانگرهانس نیز در دهه‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته و نخستین پیوند موفقیت آمیز در ۱۹۹۹ اجرا شد،[۱۸] که در ادامه تجربه‌های متعددی در انتقال این جزایر به ورید وابران کبد صورت پذیرفت.[۱۹] برخی از بیماران دریافت کننده‌ی جزایر لانگرهانس در سال‌های اول نیاز به انسولین نداشتند، اما در پی‌گیری طولانی مدت دیده شد جزایر لانگرهانس پیوند شده فعالیت خود را از دست دادند و بیماران ناچار به استفاده‌ی مجدد از انسولین شدند.[۲۰،۲۱] رژیم سرکوب‌گر ایمنی (برای پیشگیری از رد پیوند توسط میزبان) و روند جدا کردن جزایر لانگرهانس در این روش، علت‌های اصلی عمر کم سلول‌های بتا اعلام شده‌اند.[۲۲،۲۳] نیاز به مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی، که با خطر عود اتوایمونیتی و نیز عوارض دارویی همراه هستند، و هم‌چنین محدودیت در تعداد دهندگان بافت مورد نیاز، استفاده‌ی گسترده از این روش را بسیار محدود ساخته است.[۲۴،۲۵]

در سال‌های اخیر استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان دیابت مورد توجه خاصی قرار گرفته است. مطالعه‌هایی با پیشینه‌ی نزدیک به ۵۰ سال نشان داده‌اند سلول‌های بنیادی می‌توانند تقسیم‌های مکرر انجام دهند و بدون تمایز بمانند. اما در صورتی که محرک خاص برای بیان ژن‌های کلیدی در محیط وجود داشته باشد، قادر به تمایز به انواع مختلف سلول‌های اختصاص یافته هستند.[۲۶] به این ترتیب، تلاش برای استفاده از سلول‌های بنیادی به منظور جایگزینی سلول‌های از کار افتاده و بدخیم در سطح مطالعه‌های آزمایشگاهی، و نیز به تعداد کم در مطالعه‌های بالینی به کار رفته است.

به منظور دستیابی به سلول‌های بنیادی که بتوانند به سلول‌های بتا تمایز پیدا کنند، ابتدا سلول‌های بنیادی بالغ[i] لوزالمعده و سپس مغز استخوان، کبد و روده‌ی باریک مورد بررسی قرار گرفتند و یافته‌های به نسبت خوبی در تجربه‌های حیوانی به دست آمد.[۲۷-۲۹]

به سبب محدودیت در تعداد و در توان تکثیر سلول‌های بنیادی بالغ و دشواری جداسازی آن‌ها، توجه دانشمندان در دهه‌ی اخیر به امکان استفاده از سلول‌های بنیادی جنین (ESCs)[ii] معطوف شده است. این سلول‌ها دارای ظرفیت‌های متعدد بوده و نیز قابلیت تکثیر نامتناهی دارند. اولین مطالعه‌های آزمایشگاهی (In vitro) در این رابطه در سال ۲۰۰۰ منتشر شد و سپس بررسی‌های متعددی نشان دادند سلول‌های بنیادی جنین می‌توانند به کلون‌های تولیدکننده‌ی انسولین تمایز یابند و افزایش قند خون را در حیوانات آزمایشگاهی کاهش دهند.[۳۰،۳۱] با این حال عامل محدود کننده در استفاده از سلول‌های بتای مشتق از سلول‌های بنیادی جنین، دفع آن‌ها توسط میزبان است، بنابراین تجویز داروهای سرکوب‌گر ایمنی ضروری می‌باشد. به تازگی طراحی کپسول‌هایی که تبادل مواد غذایی را ممکن و نفوذ

i- Adult Stem Cells
ii- Embryonic Stem Cells

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

سلول‌های ایمنی را ناممکن می‌سازند، برای انتقال این سلول‌های تمایز یافته صورت پذیرفته است.[۳۲] تازه‌ترین امید برای مهار واکنش سیستم ایمنی علیه این سلول‌ها امکان فعال کردن ژن‌های کدکننده‌ی پروتین‌های مهارکننده‌ی پاسخ سلول‌های ایمنی (سلول‌های T) در سلول‌های تمایز یافته از ESCs می‌باشد.[۳۳]

رویکرد دیگر استفاده از سلول‌های چند ظرفیتی القا شده (IPSCs[i]) می‌باشد. همان‌گونه که می‌توان با القا بیان ژن‌های ویژه، سلول‌های بنیادی را برای تمایز به سلول تخصصی برنامه‌ریزی نمود، می‌توان سلول تمایز یافته را نیز برای تبدیل به سلول بنیادی، برنامه‌ریزی مجدد[ii] نمود.[۳۴] سلول‌های IPSC یک ذخیره‌ی محدود نشدنی بوده، از خطر دفع پیوند جلوگیری کرده و نیاز به مصرف داروهای سرکوب‌گر ایمنی را برطرف می‌سازند.[۳۵]

سلول‌های مشتق از سلول‌های بنیادی هرچند که امیدی بی‌سابقه در زمینه‌ی جایگزین نمودن بافت ایجاد نموده‌اند، اما هنوز پاسخگوی مناسبی برای جایگزینی سلول‌های بتا و درمان دیابت نبوده‌اند. ایجاد سلول‌های بتای فعال از سلول‌های بنیادی جنینی یا القا شده مستلزم تمایز موفقیت‌آمیز آن‌ها و پشت سر گذاشتن مراحل تکاملی است که سلول‌های بتای طبیعی پشت سر می‌گذارند، و القا این تمایز مستلزم شناسایی دقیق فاکتورهای رونویسی و مولکول‌های کوچکی است که بیان این فاکتورها و یا آنزیم‌های متابولیک یا ناقلین سطحی را متاثر می‌سازند. در این فرایند لازم است برخی ژن‌ها غیر فعال و فعالیت برخی دیگر القا شود، و یا با نسخه‌ی دیگری که توسط ناقلین خارجی مانند ویروس‌ها حمل می‌شوند، جایگزین گردند.[۳۶] در دهه‌ی گذشته پیشرفت‌های شگرفی در این زمینه صورت پذیرفته و تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های بتا تا چند مرحله در محیط کشت پیش رفته است اما هیچ‌یک از روش‌های موجود، که بر مبنای استفاده از خطوط متفاوت سلول‌های بنیادی و فاکتورهای محرک محیطی متفاوت طراحی شده‌اند، به شکل‌گیری سلول‌هایی که بتوانند مانند سلول‌های بتا واقعی عمل کنند، نیانجامیده‌اند.

مهم‌ترین کاستی سلول‌های تمایز یافته در محیط کشت، عدم توانایی آن‌ها در تولید انسولین به صورت متناسب با غلظت گلوکز موجود در محیط است: در حالی‌که سلول‌های بتای موجود در جزایر، متناسب با افزایش سطح گلوکز مقادیر افزایش یافته‌ای از انسولین ترشح می‌کنند، ولی این سلول‌ها قادر به ارایه‌ی چنین پاسخی نمی‌باشند.[۳۷] هم‌چنین، سلول‌های تمایز یافته در محیط کشت در بهترین حالت نیز مخلوطی از هورمون‌های لوزالمعده را ترشح می‌نمایند.[۳۱،۳۸] برخی بررسی‌ها در این دهه نشان داده پیوند سلول‌هایی پیش ساز[iii] سلول‌های درون ریز لوزالمعده که از سلول‌های بنیادی مشتق شده‌اند، به موش‌های دیابتی واجد نقص ایمنی، منجر به تمایز این سلول‌ها به سلول‌های شبیه به سلول‌های جزایر شده که قادر بودند انسولین متناسب با سطح گلوکز خون ترشح نمایند، هر چند که تمام شاخص‌های سلول‌های مولکولی سلول‌های بتا را نداشتند.[۳۹،۴۰] این تجربه‌ها با وجود امیدبخش بودن به سبب نگرانی از خطرات پیوند سلول‌های تمایز نیافته، که شانس تشکیل تراتوم و عوارض پیش‌بینی نشده را افزایش می‌دهد، هم‌چنان نیازمند مطالعه و تجربه‌های بیشتری می‌باشند.[۴۱،۴۲]

ارتباط سلول‌های بتا با یکدیگر و نیز با سلول‌های دیگر در جزایر لانگرهانس در کنترل فعالیت سلول‌های بتا نقش حیاتی دارند.[۴۳] گردش خون جزایر لانگرهانس نیز پیچیدگی خاص خود را دارد که در ارتباط سلول‌های آلفا و بتا و عمل بازخورد این سلول‌ها نقش مهمی ایفا می‌نماید.[۴۴] اگرچه ممکن است سلول‌های تمایز یافته بتوانند انسولین ترشح کنند، اما این که کنترل فعالیت این سلول‌ها به طور کامل طبیعی باشد، هنوز در پرده‌ای از ابهام قرار دارد. این سلول‌ها پس از پیوند چگونه عمل می‌کنند؟ در محلی که در آن جا پیوند می‌شوند، آیا می‌توانند ارتباط‌های عروقی و عصبی مناسب ایجاد کنند؟ چگونه گلوکاگون و سوماتوستاتین که در این سلول‌ها ممکن است تولید شود در یک محیط ناآشنای جدید عمل خواهند کرد؟ آیا تنها تعداد سلول‌های بتا کافی است و یا باید ساختمانی مانند ساختمان جزایر لانگرهانس و یا حتی پانکراس برای تداوم فعالیت آن‌ها ایجاد نمود؟ آیا مانند آنچه در مورد سلول‌های بتای پیوند شده مشاهده شد، افزایش مقاومت به انسولین سبب توسعه و تکثیر بیش از حد و غیرقابل مهار این سلول‌ها خواهد شد؟ این‌ها و چندین سئوال مهم دیگر باید در بررسی‌های بعدی مطرح و پاسخ داده شود.[۴۵]

i- Induced Pluripotent Stem Cells
ii- Reprogramming
iii- Progenitor

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

بنابراین در پاسخ به این پرسش متداول که آیا انتقال سلول‌های بنیادی و یا پیوند سلول‌های بتا را می‌توان در درمان مبتلایان به دیابت قندی مورد استفاده قرار داد (همان گونه که در مقاله ۵ سال قبل آورده شد،[۴۵])، باید گفت اگرچه تئوری استفاده از سلول‌های بنیادی و به ویژه سلول‌های جنینی برای درمان قطعی دیابت و ارایه‌ی یک درمان ایده‌آل بسیار جالب بوده و برخی تجربیات حیوانی امیدوارکننده است، ولی پس از گذشته دو دهه از آغاز این تحقیقات، با توجه به آنچه که عنوان شد، همچنان استفاده از آن به عنوان یک روش درمانی متداول برای درمان دیابت امکان‌پذیر نمی‌باشد. هنوز اشکال‌ها و پرسش‌های متعددی در راه رسیدن به هدف نهایی وجود دارد که دانشمندان باید با تجربیات حیوانی و آزمایشگاهی متعدد به آن‌ها پاسخ دهند تا دوباره وارد تجربیات انسانی شده و بالاخره در صورت موفقیت به عنوان یک روش درمانی برای بیماران دیابتی به کار برده شود. ایجاد سلول‌های بتای تمایز یافته (بدون سایر فعالیت‌های هورمونی) از سلول‌های بنیادی، اطمینان از پایداری فعالیت سلول‌های تشکیل شده برای مدت طولانی، عدم ایجاد تراتوم‌ها، جواب‌گویی به مسایل اخلاقی متعددی که در تحقیقات ژنتیک سلول‌های بنیادی مطرح می‌شود، از مسائل مهمی است که هنوز این روش را در سطح پژوهش نگه داشته است.

References

1. Benedum J. The early history of endocrine cell transplantation. J Mol Med (Berl) 1999; 77: 30-5.
2. Lindholm J, Laurberg P. Hypothyroidism and thyroid substitution: historical aspects. J Thyroid Res 2011; 2011: 809341.
3. Murray GR. Note on the Treatment of Myxoedema by Hypodermic Injections of an Extract of the Thyroid Gland of a Sheep. Br Med J 1989; 2: 796-7.
4. Eknoyan G; A history of the parathyroid glands. Am J Kidney Dis 1995; 26: 801-7.
5. Ricordi C, Storm TB. Clinical islet transplantation: advances and immunological challenges. Nat Rev Immunol 2004; 4: 259-68.
6. Heller RS, Jenny M, Collombat P, Mansouri A, Tomasetto C, Madsen OD, et al. Genetic determinants of pancreatic epsilon-cell development. Dev Biol 2005; 286: 217-24.
7. Adeghate E, Schattner P, Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. Ann N Y Acad Sci 2006; 1084: 1-29.
8. Azizi F. Diabetes in: Epidemiology and control of common disease in Iran. Eds: Azizi F, Hatami H, Jangharbani M. 3rd edition, 2010; Khosravi publicashing Co Tehran.
9. UKPDS Group. Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995; 44: 1249-58.
10. Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, Rizza RA, Butler PC. Sustained beta cell apoptosis in patients with longstanding type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? Diabetologia 2005; 48: 2221-8.
11. Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, Sempoux C, Henquin JC. Pancreatic beta-cell mass in European subjects with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab 2008; 10 Suppl 4: S32-42.
12. Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, Ritzel R, Rizza RA, Butler PC. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. Diabetes 2003; 52: 102-10.
13. UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-53.
14. Kobayashi M, Yamazaki K, Hirao K, Oishi M, Kanatsuka A, Yamauchi M, et al. The status of diabetes control and antidi- abetic drug therapy in Japan—a cross-sectional survey of 17,000 patients with diabetes mellitus (JDDM 1). Diabetes Res Clin Pract 2006; 73: 198-204.
15. Kelly WD, Lillehei RC, Merkel FK, Idezuki Y, Goetz FC. Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy. Surgery 1967; 61: 827-37.
16. Gruessner AC, Sutherland DE. Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. Clin Transplant 2005; 19: 433-55.
17. Scharp DW, Lacy PE, Santiago JV, McCullough CS, Weide LG, Falqui L, et al. Insulin independence after islet transplantation into type I diabetic patient. Diabetes 1990; 39: 515-8.
18. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med 2000; 343: 230-8.
19. Tzakis A, Ricordi C, Alejandro R, Zeng Y, Fung J, Todo S, et al. Pancreatic islet transplantation after upper abdominal exenteration and liver replacement. Lancet 1990; 336: 402-5.
20. Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, et al. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. N Engl J Med 2006; 355: 1318-30.
21. Gerber PA, Pavlicek V, Demartines N, Zuellig R, Pfammatter T, Wuthrich R, et al. Simultaneous islet-kidney vs pancreas-kidney transplantation in type 1 diabetes mellitus: a 5 year single centre follow-up. Diabetologia 2008; 51: 110-9.
22. Balamurugan AN, Breite AG, Anazawa T, Loganathan G, Wilhelm JJ, Papas KK, et al. Successful human islet isolation and transplantation indicating the importance of class 1 collagenase and collagen degradation activity assay. Transplantation 2010; 89: 954-61.
23. Webb MA, Dennison AR, James RF. The potential benefit of non-purified islets preparations for islet transplantation. Biotechnol Genet Eng Rev 2012; 28: 101-14.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

24. Burke GW 3rd, Vendrame F, Pileggi A, Ciancio G, Reijonen H, Pugliese A, et al. Recurrence of autoimmunity following pancreas transplantation. Curr Diab Rep 2011; 11: 413-9.
25. Egawa H, Tanabe K, Fukushima N, Date H, Sugitani A, Haga H, et al. Current status of organ transplantation in Japan. Am J Transplant 2012; 12: 523-30.
26. Becker AJ, McCuloch EA, Tili JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. Nature 1963; 197: 452-4.
27. Choi JB, Uchino H, Azuma K, Iwashita N, Tanaka Y, Mochizuki H, et al. Little evidence of transdifferentiation of bone marrow-derived cells into pancreatic beta cells. Diabetologia 2003; 46: 1366-74.
28. Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, Moraes DA, Pieroni F, Barros GM, et al. C-peptide levels and insulin independence following autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. JAMA 2009; 301: 1573-9.
29. Sapir T, Shternhall K, Meivar-Levy I, Blumenfeld T, Cohen H, Skutelsky E, Eventov-Friedman S, Barshack I, Goldberg I, Pri-Chen S, Ben-Dor L, Polak-Charcon S, Karasik A, Shimon I, Mor E, Ferber S. Cell-replacement therapy for diabetes: Generating functional insulinproducing tissue from adult human liver cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 7964-9.
30. Soria B, Roche E, Berná G, León-Quinto T, Reig JA, Martín F. Insulin-secreting cells derived from embryonic stem cells normalize glycemia in streptozotocin-induced diabetic mice. Diabetes 2000; 49: 157-62.
31. D'Amour KA, Bang AG, Eliazer S, Kelly OG, Agulnick AD, Smart NG, et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. Nat Biotechnol 2006; 24: 1392-401.
32. Lee SH, Hao E, Savinov AY, Geron I, Strongin AY, Itkin-Ansari P. Human beta-cell precursors mature into functional insulin-producing cells in an immunoisolation device: implications for diabetes cell therapies. Transplantation 2009; 87: 983-91.
33. Rong Z, Wang M, Hu Z, Stradner M, Zhu S, Kong H, et al. An effective approach to prevent immune rejection of human ESC-derived allografts. Cell Stem Cell 2014; 14: 121-30.
34. 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.
35. Sasai Y. Cytosystems dynamics in self-organization of tissue architecture. Nature 2013; 493: 318-26.
36. Warren L, Manos PD, Ahfeldt T, Loh YH, Li H, Lau F, et al. Highly efficient reprogramming to pluripotency and directed differentiation of human cells with synthetic modified mRNA. Cell Stem Cell 2010; 7: 618-30.
37. Matveyenko AV, Georgia S, Bhushan A, Butler PC. Inconsistent formation and nonfunction of insulin-positive cells from pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells in athymic nude rats. Am J Physiol Endocrinol Metab 2010; 299: E713-20
38. Shim JH, Kim SE, Woo DH, Kim SK, Oh CH, McKay R, et al. Directed differentiation of human embryonic stem cells towards a pancreatic cell fate. Diabetologia 2007; 50: 1228-38.
39. Kelly OG, Chan MY, Martinson LA, Kadoya K, Ostertag TM, Ross KG, et al. Cell-surface markers for the isolation of pancreatic cell types derived from human embryonic stem cells. Nat Biotechnol 2011; 29: 750-6.
40. Rezania A, Bruin JE, Riedel MJ, Mojibian M, Asadi A, Xu J, et al. Maturation of human embryonic stem cell-derived pancreatic progenitors into functional islets capable of treating pre-existing diabetes in mice. Diabetes 2012; 61: 2016-29.
41. León-Quinto T, Jones J, Skoudy A, Burcin M, Soria B. In vitro directed differentiation of mouse embryonic stem cells into insulin-producing cells. Diabetologia 2004; 47: 1442-51.
42. Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, Bang AG, Kelly OG, Eliazer S, et al. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. Nat Biotechnol 2008; 26: 443-52.
43. Benninger RK, Zhang M, Head WS, Satin LS, Piston DW. Gap junction coupling and calcium waves in the pancreatic islet. Biophys J 2008; 95: 5048-61.
44. Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, Ricordi C, Berggren PO, Caicedo A. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103: 2334-9.
45. Azizi F, Zahedi-Asl S. Beta cell transplantation for treatment of diabetes. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism 2009; 11: 611-4. [Farsi]

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]