

## عمل‌آوری سلول‌های بتا برای درمان دیابت

سرمقاله

دکتر فریدون عزیزی، دکتر صالح زاهدی‌اصل

پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: تهران، صندوق پستی ۴۷۶۳-۱۱۹۳۹۵، دکتر فریدون عزیزی؛  
e-mail: azizi@endocrine.ac.ir

است.<sup>۱۰</sup> ده سال پیش، انتقال جزایر لانگرهانس به بیماران دیابتی نوع ۱، امید جدیدی را برای درمان دیابت نوع ۱ ایجاد به وجود آورد.<sup>۱۱</sup> ولی باوجود این که در سال‌های اول برخی از بیماران دریافت‌کننده‌ی جزایر لانگرهانس نیاز به انسولین نداشتند، در پیگیری طولانی‌مدت دیده شد که جزایر لانگرهانس پیوند شده فعالیت خود را از دست دادند و بیماران ناچار به استفاده‌ی مجدد از انسولین شدند.<sup>۱۲</sup>

در سال‌های اخیر استفاده از سلول‌های بنیادی در درمان دیابت مورد توجه خاص قرار گرفته است. مطالعه‌هایی با پیشینه‌ی نزدیک به ۵۰ سال نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی می‌توانند تقسیم‌های مکرر انجام دهند و بدون تمایز بمانند اما در صورتی که محرک خاص در محیط وجود داشته باشد قادر به تمایز به انواع مختلف سلول‌های اختصاص یافته هستند.<sup>۱۳</sup> 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 پانکراس و سپس مغز استخوان، کبد و روده‌ی باریک مورد بررسی قرار گرفتند و یافته‌های به‌نسبت خوبی در تجربه‌های حیوانی به دست آمد.<sup>۱۴-۱۶</sup> با وجود تجربه‌های محدود انسانی، استفاده از سلول‌های بتای تمایز یافته نتوانست بیماران را از انسولین درمانی کاملاً بی‌نیاز نماید و عوارض متعددی در آنها ایجاد نمود. مشکلات تکنیکی و نیز کوتاه

دیابت یک بیماری متابولیک همراه با افزایش قندخون است که ممکن است به دلیل کاهش ترشح انسولین از غده‌ی لوزالمعده، یا مقاومت به انسولین و یا هر دو همراه با افزایش تولید گلوکز از کبد باشد.<sup>۱</sup> تخمین زده می‌شود که تا ۱۵ سال دیگر، حدود ۲۸۰ میلیون بیمار دیابتی در دنیا وجود داشته باشد. امروزه حدود ۵٪ از مرگ و میرها به دلیل این بیماری است که ممکن است در ۱۰ سال آینده ۵۰٪ افزایش یابد.<sup>۲</sup> در کشور ما نیز نزدیک به ۳/۶ میلیون بیمار دیابتی و حدود ۷/۷ میلیون فرد به اختلال تحمل گلوکز (افزایش قند خون ناشتا یا دو ساعت بعد از غذا یا هر دو به مقدار بیش از حد طبیعی ولی نه در حد دیابت) مبتلا هستند.<sup>۳</sup> اگرچه درمان‌های دقیق و منظم به ویژه انسولین‌درمانی می‌تواند افزایش قند خون را کنترل و تا حدودی از بروز عوارض بکاهد،<sup>۴،۵</sup> ولی اغلب این بیماران همواره از این بیماری مزمن و طولانی که در بسیاری موارد کنترل نمی‌شود و با عوارض دیابتی همراه است، رنج می‌برند.<sup>۶،۷</sup> کنترل دیابت به ویژه در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ که کاملاً وابسته به مصرف انسولین است مشکل و با وجود مصرف دفعه‌های مکرر و روزانه‌ی انسولین، در بیشتر آنها کنترل مطلوب وجود ندارد. از زمانی که کلی و همکاران بیش از ۴۰ سال پیش پیوند پانکراس را انجام دادند،<sup>۸</sup> تلاش‌های متعددی انجام شد تا بتوان به ترتیبی ترشح انسولین را دوباره در سلول‌های بتای فعال در افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ القاء کرد.<sup>۹</sup> به دلیل خطر زیاد عمل پیوند، این جراحی فقط در تعداد کمی از بیمار به ویژه آنها که نیازمند پیوند کلیه نیز هستند، به طور همزمان انجام شده

سلول‌های بنیادی، فقط ۳۰٪ در دو سال و کمتر از ۶٪ طی سه سال است و امکان عدم استفاده از انسولین برای مدت طولانی وجود ندارد.<sup>۲۳</sup>

علاوه بر مشکلات فنی و انتخاب نوع سلول مورد استفاده برای تمایز به سلول‌های بتا، آنچه در استفاده از سلول‌های بتا از نظر فیزیولوژی باید مد نظر قرار گیرد، ارتباط سلول‌های بتا با یکدیگر و نیز با سلول‌های دیگر در جزایر لانگرهانس است. سلول‌های بتا از طریق اتصال‌های شکاف‌دار<sup>iv</sup> با یکدیگر در ارتباط هستند و به صورت سن‌سی‌تیوم عمل می‌کنند. از طرف دیگر، در جزایر لانگرهانس سلول‌های بتا با دیگر سلول‌های موجود در این مجموعه یعنی سلول‌های آلفا و دلتا نیز در ارتباط هستند. این ارتباطها در کنترل فعالیت سلول‌های بتا نقش حیاتی دارند.<sup>۲۴</sup> گردش خون جزایر لانگرهانس<sup>v</sup> نیز پیچیدگی خاص خود را دارد که در ارتباط سلول‌های آلفا و بتا و عمل بازخورد این سلول‌ها نقش مهمی بازی می‌کند.<sup>۲۵</sup> اگرچه ممکن است سلول‌های تمایز یافته بتوانند انسولین ترشح کنند، اما این‌که کنترل فعالیت این سلول‌ها کاملاً طبیعی باشد هنوز در پرده‌ی ابهام است و مشخص نیست هر سلول جدیدی بتواند به این سطح پیچیدگی دست یابد. قبل از استفاده‌ی بالینی از سلول‌های بنیادی جنین به سؤال‌های متعددی باید پاسخ داده شود: این سلول‌ها پس از پیوند چگونه عمل می‌کنند؟ در محلی که در آن‌جا پیوند می‌شوند، آیا می‌توانند ارتباط‌های عروقی و عصبی مناسب ایجاد کنند؟ چگونه تولید گلوکاکون و سوماتوستاتین که در این سلول‌ها ممکن است ایجاد شود در یک محیط ناآشنای جدید عمل خواهند کرد؟ آیا تنها تعداد کافی سلول‌های بتا کافی است و یا باید ساختمانی مانند ساختمان جزایر لانگرهانس و یا حتی پانکراس برای تداوم فعالیت آن‌ها ایجاد کرد؟ 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.<sup>۱۷</sup>

در حال حاضر، بحث‌های زیادی در مورد مسایل اخلاقی پیوند سلول‌های بنیادی وجود دارد. سلول‌های بنیادی از جنین و یا لقاح آزمایشگاهی به دست می‌آید. رضایت آگاهانه از همه‌ی دهنده‌ها قبل از استفاده از سلول‌ها باید اخذ شود. متأسفانه جنین باید کاملاً از بین برود تا این سلول‌ها به

بودن عمر فعالیت سلول‌های بتا، استفاده از این سلول‌ها را در درمان دیابت نوع ۱ موکول به مطالعه‌های بیشتری نموده است.<sup>۱۷</sup>

در دهه‌ی اخیر توجه خاصی به امکان استفاده از سلول‌های بنیادی جنین معطوف شده است زیرا این سلول‌ها دارای ظرفیت‌های متعدد<sup>i</sup> است و نیز قابلیت تجدید<sup>ii</sup> دارد. اولین مطالعه‌های آزمایشگاهی (In vitro) در این رابطه در سال ۲۰۰۰ منتشر شد و سپس بررسی‌های متعدد نشان دادند که سلول‌های بنیادی جنین می‌توانند به کلون‌های تولیدکننده‌ی انسولین تمایز یابند و هیپرگلیسمی را در حیوانات آزمایشگاهی کاهش دهند.<sup>۱۸</sup> در ابتدا به نظر رسید که شاید این سلول‌ها قادر به تولید انسولین نیستند و آن را صرفاً از محیط اطراف خود می‌گیرند، زیرا در آنها تولید پپتید C وجود نداشت و در محیط‌های فاقد انسولین نیز انسولین تولید نمی‌کردند.<sup>۱۹</sup> بنابراین، روش‌های جدیدی برای تمایز بهتر سلول‌های بنیادی جنین به کار رفت که در نهایت به تولید سلول‌های بتا با توانایی تولید انسولین به همراه پپتید C منجر شد.<sup>۲۰</sup>

اگرچه سلول‌های بنیادی در مطالعه‌های انسانی مورد استفاده قرار گرفته است،<sup>۲۱-۲۳</sup> نکته‌های بسیار مهمی وجود دارد که استفاده از آن را محدود نموده و در نتیجه استفاده از آن هنوز در مرحله‌ی ابتدایی بررسی‌ها است. بدیهی است به کارگیری هر نوع درمان جدید در انسان نیاز به سیر طولانی مطالعه‌های جدی، دقیق، قابل اعتماد و با طراحی مناسب دارد. این بررسی‌ها باید ثابت کند که روش جدید در بسیاری از بیماران به اهداف درمانی می‌رسد و عوارض جدی ایجاد نمی‌کند. مسأله‌ی ایمن بودن درمان با سلول‌های بنیادی دارای ایرادهای زیادی است. عارضه‌ای که امروزه در مدل‌های حیوانی درمان با سلول‌های بنیادی مشاهده شده است تولید تراتوم‌ها با ظرفیت بدخیمی است.<sup>۲۴،۲۵</sup> با پیوند سلول‌های متمایز نشده به یک میزبان با نقص سیستم ایمنی<sup>iii</sup> و یا در میزبانی که برای جلوگیری از دفع سلول‌های پیوندی درمان‌های سرکوب‌کننده‌ی ایمنی دریافت می‌کنند، ممکن است این تراتوم بروز نماید.

پژوهش‌های محدود بالینی در افراد معدود نشان داده‌اند که احتمال عدم نیاز به مصرف انسولین پس از پیوند

i- Pluripotency

ii- Self-Renew

iii- Immunodeficient host

iv- Gap junction

v- Microcirculation

پژوهش است و به مرتفع شدن بسیاری از سؤال‌های و اشکال‌ها نیاز دارد. اثر این روش درمانی در عدم نیاز بیماران به مصرف انسولین در طولانی‌مدت هنوز به اثبات نرسیده است و ظرفیت ایجاد عوارض جدی به ویژه تراتوم‌ها و نیز مسایل اخلاقی متعدد هنوز مورد بحث است که انجام این روش را محدود به سطح پژوهش نگه‌داشته است. باید منتظر پژوهش‌های جدید در دهه‌ی آینده بود تا ظرفیت استفاده از آن به عنوان جایگزین مناسب برای فعالیت سلول‌های بتای لوزالمعده در درمان بیماران دیابتی مورد قبول واقع شود.

دست آید، بنابر این مسأله که زندگی از چه موقع شروع می‌شود و انجام این امور چه مقدار اخلاقی است، مورد بحث هستند. به این بحث، ظرفیت فراوان سلول‌ها برای تکثیر غیرقابل کنترل و احتمال تولید تومورها در زمان‌های طولانی نیز اضافه می‌شود.

در نهایت، اگرچه از نظر تئوری استفاده از سلول‌های بنیادی و به ویژه سلول‌های بنیادی جنینی ذهن پژوهشگران را به خود معطوف نموده، مطالعه‌های متعددی در دهه‌ی گذشته انجام شده است، و ادامه‌ی تجربه‌های حیوانی آن می‌تواند امیدوار کننده باشد، اما هنوز به عنوان یک روش درمانی برای دیابت نوع ۱ در مراحل اولیه‌ی بررسی و

## References

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2004; 1: s5-s10.
- Edeghate E, Schattner P, Dunn E. An update on the etiology and epidemiology of diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1084: 1-29.
- Azizi F, Diabetes in: Epidemiology and control of common disease in Iran. Eds: Azizi F, Hatami H, Jangharbani M. 3rd edition, 1389; Khosravi publishing Co Tehran.
- The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 517-23.
- Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *Engl J Med* 1993; 328: 1676-85.
- Rubin RR, Peyrot M. Quality of life and diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15: 205-18.
- 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.
- 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.
- 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.
- Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbitt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000; 343: 230-8.
- Shapiro AM, Ricordi C, Hering BJ, Auchincloss H, Lindblad R, Robertson RP, Secchi A, Brendel MD, Berney T, Brennan DC, Cagliero E, Alejandro R, Ryan EA, DiMercurio B, Morel P, Polonsky KS, Reems JA, Bretzel RG, Bertuzzi F, Froud T, Kandaswamy R, Sutherland DE, Eisenbarth G, Segal M, Preiksaitis J, Korbitt GS, Barton FB, Viviano L, Seyfert-Margolis V, Bluestone J, Lakey JR. International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation. *N Engl J Med* 2006; 355: 1318-30.
- Becker AJ, McCulloch EA, Tili JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature* 1963; 197: 452-4.
- Choi JB, Uchino H, Azuma K, Iwashita N, Tanaka Y, Mochizuki H, Migita M, Shimada T, Kawamori R, Watada H. Little evidence of transdifferentiation of bone marrow-derived cells into pancreatic beta cells. *Diabetologia* 2003; 46: 1366-74.
- Couri CE, Oliveira MC, Stracieri AB, Moraes DA, Pieroni F, Barros GM, Madeira MI, Malmegrim KC, Foss-Freitas MC, Simões BP, Martinez EZ, Foss MC, Burt RK, Voltarelli JC. 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.
- 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 insulin-producing tissue from adult human liver cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 7964-9.
- McCall MD, Toso C, Baetge EE, Shapiro AMJ. Are stem cells a cure for diabetes? *Clinical Sciences* 2010; 118: 87-97.
- 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.
- Hansson M, Tønning A, Frandsen U, Petri A, Rajagopal J, Englund MC, Heller RS, Håkansson J, Fleckner J, Sköld HN, Melton D, Semb H, Serup P. Artificial

- insulin release from differentiated embryonic stem cells. *Diabetes* 2004; 53: 2603-9.
20. D'Amour KA, Bang AG, Eliazar S, Kelly OG, Agulnick AD, Smart NG, Moorman MA, Kroon E, Carpenter MK, Baetge EE. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2006; 24: 1392-401.
  21. Haller MJ, Viener HL, Wasserfall C, Brusko T, Atkinson MA, Schatz DA. Autologous umbilical cord blood infusion for type 1 diabetes. *Exp Hematol* 2008; 36: 710-5.
  22. Estrada EJ, Valacchi F, Nicora E, Brieva S, Esteve C, Echevarria L, Froud T, Bernetti K, Cayetano SM, Velazquez O, Alejandro R, Ricordi C. Combined treatment of intrapancreatic autologous bone marrow stem cells and hyperbaric oxygen in type 2 diabetes mellitus. *Cell Transplant* 2008; 17: 1295-304.
  23. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, Oliveira MC, Moraes DA, Pieroni F, Coutinho M, Malmegrim KC, Foss-Freitas MC, Simões BP, Foss MC, Squiers E, Burt RK. Autologous nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2007; 297: 1568-76.
  24. 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.
  25. Kroon E, Martinson LA, Kadoya K, Bang AG, Kelly OG, Eliazar S, Young H, Richardson M, Smart NG, Cunningham J, Agulnick AD, D'Amour KA, Carpenter MK, Baetge EE. Pancreatic endoderm derived from human embryonic stem cells generates glucose-responsive insulin-secreting cells in vivo. *Nat Biotechnol* 2008; 26: 443-52.
  26. Benninger RK, Zhang M, Head WS, Satin LS, Piston DW. Gap junction coupling and calcium waves in the pancreatic islet. *Biophys J* 2008 Dec;95(11): 5048-61.
  27. 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 14;103(7): 2334-9.