Research on Medicine Original Article

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.42; No.1; 2018

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 6:32 +0330 on Monday September 23rd 2019

The effect of circadian rhythm on the secretion of adrenaline and noradrenaline and its relationship with mobilization of CD34 stem cells

Sanaz Aghajani[1], Elham Roshandel[2], Alireza Farsinezhad[1*], Abbas Hajifathali[2]

1. Kerman University of Medical Sciences, Kerman
2. Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 2017/08/6 Accept: 2017/10/30)

Abstract

***Backgrond**: Hematopoietic Stem Cells (HSCs), which have the ability to differentiate into various types of blood cell lines, are usually separate from the bone marrow. But these cells are also present in a small amount in the peripheral blood, and their amounts increase in blood following the injection of G-CSF. However, the mechanism involved in moving HSCs under the influence of G-CSF is unknown. The aim of the present study was to investigate the role of circadian rhythms and nervous system in HSCs mobilization. Despite the abandant information on the effect of 24-hour rhythms in physiological processes in the body, there is no evidence of the role of circadian rhythms and its relation to the nervous system receiving environmental information and neurotransmitters in HSCs mobilization.*

***Materials and methods:** An experimental study was performed on 15 healthy bone marrow donors. Samples from peripheral blood were taken at 9 o'clock in the morning and 9 o'clock at night before the injection of G-CSF as control group, and at 9 o'clock in the morning and 9 o'clock at night on the fourth day of the G-CSF injection. The total counts of leukocytes and CD34 + stem cells were performed on the samples using flow cytometry. Plasma levels of adrenaline and noradrenaline were measured using ELISA method running Paired T test.*

***Results:** In the present study, it was found that total cell count, stem cell count (CD34 +)(p value: 0.03), and plasma levels of adrenaline (p value: 0.04) and noradrenaline (p value: 0.01) in the morning increased over night. Additionally, after receiving the G-CSF, adrenalin and norepinephrine levels are higher in the early hours after the onset of lighting compared with the night, and CD34 + cells count was higher in the morning compared with that in the evening similar to control samples.*

***Discussion:** Although numerous factors are involved in the etiology of azoospermia, clinical tests and genetic counseling plays an important role in early detection of disease that helps to retrieve sperm production and fertility to the patient in many cases.*

***Conclusion:** Given that the number of stem cells and total WBC count in the morning were more than those at nights, in general, following the injection of G-CSF, the number of stem cells circulating with the same pattern shows a multiplier increase, it is suggested that the phenomenon of mobilization, like other biological processes of the body, is affected by circadian rhythms. Therefore, increased secretion of adrenaline and noradrenaline in the morning and the effect on ß2-adrenergic receptors in the bone marrow space resulted in increased mobilization and, during the day, reducing the secretion of these neurotransmitters leads to the opposite process and reduces mobilization in the final hours of the day and at night. In fact, G-CSF, along with other functional mechanisms for increasing the mobilization of stem cells to the peripheral blood, uses this natural remedy for the body. These findings can be effective in enhancing approaches to improving mobilization with the help of the nervous system.*

***Keywords:** Mobilization; Adrenaline; Noradrenaline; circadian Rhythms; Granulocyte-colony Stimulating Factors(G-CSF)*

** Corosponding author: Alireza farsinezhad*
Email: farsinezhad239@yahoo.com

پژوهش در پزشکی
مقاله پژوهشی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دور ۴۲، شماره ۱، ۱۳۹۷، صفحات ۱ تا ۶

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 6:32 +0330 on Monday September 23rd 2019

بررسی تاثیر ریتم شبانه‌روزی بر ترشح آدرنالین و نورآدرنالین و ارتباط آن با میزان موبیلیزاسیون سلول‌های بنیادی CD34+

ساناز آقاجانی[۱]، الهام روشندل[۲]، علیرضا فارسی‌نژاد*[۱]، عباس حاجی‌فتحعلی[۲]

۱- دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان
۲- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۵/۱۵ تاریخ پذیرش مقاله: ۸/ ۸ /۱۳۹۶

چکیده:

سابقه و هدف: سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک بالغین *(HSC)* که دارای توانایی تمایز به انواع رده‌های سلولی خون هستند، به طورمعمول از مغز استخوان جدا می‌شوند، اما این سلول‌ها به مقدار اندک در خون محیطی نیز حضور داشته و مقدار آن‌ها به دنبال تزریق داروی *G-CSF* در خون افزایش می‌یابد. با این حال، مکانیسم‌های دخیل در حرکت *HSCs* تحت تأثیر *G-CSF* ناشناخته است. هدف مطالعه حاضر، تعیین نقش ریتم‌های شبانه‌روزی و سیستم عصبی در موبیلیزاسیون *HSCs* است. به رغم اطلاعات فراوان در مورد تاثیر ریتم های ۲۴ ساعته شبانه‌روز در پروسه-های فیزیولوژیکی بدن، هیچ مدارکی پیرامون نقش ریتم‌های شبانه‌روزی و ارتباط آن بر سیستم عصبی دریافت‌کننده اطلاعات محیطی و نوروترانسمیترها در موبیلیزاسیون *HSCs* در دسترس نیست.

روش بررسی: تحقیق به روش تجربی بر ۱۵ نفر از اهداکنندگان سالم پیوند مغز استخوان، انجام شد. نمونه گیری از خون محیطی در دو زمان ۹صبح و ۹شب قبل از تزریق داروی *G-CSF* به عنوان گروه کنترل و نیز در دو زمان ۹ صبح و ۹ شب در روز چهارم تزریق داروی *G-CSF* انجام شد، شمارش تام لکوسیت‌ها و سلول‌های بنیادی $CD34^+$ روی نمونه‌های ذکر شده با روش فلوسایتومتری انجام شد. سطح پلاسمایی آدرنالین و نورآدرنالین نیز با روش الایزا مورد سنجش قرار گرفت و نتایج باآزمون آماری *Paired T test* آنالیز شد.

یافته‌ها: طی روند این آزمایش مشخص شد که شمارش تام سلولی، شمارش سلول‌های بنیادی $(CD34^+)$ *(p value:0.03)* و نیز سطح پلاسمایی آدرنالین *(p value: 0.04)* و نورآدرنالین *(p value:0.01)* در صبح نسبت به شب افزایش داشته است. علاوه بر این، پس از دریافت داروی *G-CSF* بالاتر بودن سطح آدرنالین و نورآدرنالین در ساعات اولیه پس از آغاز روشنایی نسبت به شب و مقادیر بالاتر سلول‌های $CD34^+$ در صبح نسبت به شب همانند نمونه‌های روز کنترل حفظ می‌شود.

نتیجه‌گیری: تعداد سلول‌های بنیادی و شمارش تام لکوسیت‌ها در صبح بیشتر از شب بوده و به طور کلی به دنبال تزریق داروی *G-CSF* تعداد سلول‌های بنیادی در گردش با همین الگو، افزایش چندین برابری را نشان می‌دهد. بنابراین می‌توان گفت پدیده موبیلیزاسیون نیز مانند سایر پروسه‌های بیولوژیک بدن تحت تاثیر ریتم‌های شبانه‌روزی قرار می گیرد. افزایش ترشح آدرنالین و نور آدرنالین در صبح و تاثیر بر گیرنده‌های *β2-adrenergic* در فضای مغز استخوان به افزایش موبیلیزاسیون منجرشده و در طول روز با کاهش ترشح این نوروترانسمیترها به عکس این فرآیند و کاهش موبیلیزاسیون در ساعات پایانی روز و به هنگام شب منجر می‌شود. *G-CSF* در کنار سایر مکانیسم‌های عملکردی برای افزایش حرکت سلول‌های بنیادی به خون محیطی از این راهکار طبیعی بدن بهره می گیرد.

واژهای کلیدی: موبیلیزاسیون، آدرنالین، نورآدرنالین، ریتم‌های شبانه روزی، فاکتور محرک کلونی گرانولوسیتی *(G-CSF)*

مقدمه:

بدن انسان برای تطابق با متغیرهای محیطی و حفظ بقا و حیات خود دارای یک ریتم داخلی به نام ریتم شبانه‌روزی است که به طور متوسط دارای چرخش ۲۴ساعته است. ریتم شبانه روزی تمام پروسه‌های فیزیولوژیک بدن از جمله ترشحات هورمون‌ها و... را کنترل و تنظیم می‌کند. چرخه ترشحات هورمونی با چرخه روشنایی تاریکی و خواب و بیداری تنظیم می‌شود. این چرخه مانند سایر پروسه‌های فیزیولوژیک بدن، به شدت به عوامل بیرونی به ویژه نور وابسته است که در انسان حدود۲۵ ساعت طول می‌کشد(۱).

اپی‌نفرین(آدرنالین) یک هورمون و انتقال‌دهنده عصبی از دسته کاتکول‌آمین‌هاست. این ماده به افزایش ضربان قلب، انقباض عروق و بروز واکنش ستیز و گریز سیستم

نویسنده مسئول: علیرضا فارسی‌نژاد*
پست الکترونیک : *farsinezhad239@yahoo.com*

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 6:32 +0330 on Monday September 23rd 2019

اعصاب سمپاتیک منجر می‌شود(۲).

هورمون نورآدرنالین(نوراپی نفرین) از دیگر کاتکول آمین‌های سیستم اعصاب سمپاتیک است. از نظر ساختاری یک گروه متیل کمتر از اپی نفرین دارد، ولی هر دو از لحاظ عملکردی مشابه هستند(۳). این دو هورمون در بدن به صورت دوره‌ای ترشح شده و میزان ترشح آن توسط ریتم‌های شبانه‌روزی تنظیم می‌شود. غلظت این دو هورمون در گردش خون، صبح زود در بالاترین سطح است، به تدریج در طول روز میزان ترشح آن کاهش می‌یابد، در ساعت‌های ۳تا ۷ بعد از ظهر دارای یک پیک افزایشی بوده و پس ازآن دوباره میزان ترشح آن کاهش یافته و غلظت آن در شب به حداقل میزان خود می رسد(۱, ۴).

انواع سلول‌های خونی اعم از گلبول‌های سفید، قرمز و پلاکت‌ها در فضای مغز استخوان طی فرآیندهای پی در پی تکثیر توام با تمایز از سلول‌های بنیادی خون‌ساز تولید شده و پس از گذر از مراحل بلوغ وارد گردش خون می‌شوند(۵). تحت شرایط فیزیولوژیک، سلول‌های بنیادی به‌طور پیوسته بین مغز استخوان و جریان خون حرکت می‌کنند که فرآیند موبیلیزاسیون نامیده می‌شود و به این ترتیب در شرایط عادی حدود ۰,۰۶درصد از سلول‌های بنیادی در داخل جریان خون حضور دارد(۶, ۷).

طبق مطالعه‌های انجام شده، فرآیند تکثیر و تقسیم سلولی و موبیلیزاسیون مانند سایر فرآیندهای فیزیولوژیک بدن کاملا تحت تاثیر ریتم‌های شبانه‌روزی بوده و در ساعت‌های آغاز روز و اوایل صبح به طور عمده بیشترین میزان تولید و تکثیر سلولی اتفاق افتاده و به تدریج در طول روز کاهش یافته و هنگام شب به حداقل خود می‌رسد(۸،۱۰).

در این مقاله به بررسی ریتم شبانه‌روزی بدن بر ۱۵ نفر از اهداکنندگان پیوند مغزاستخوان پرداخته و تاثیر آن را بر میزان ترشح هورمون آدرنالین و نور آدرنالین و تغییرات تکثیر گلبول‌های سفید خون و پدیده موبیلیزاسیون سلول‌های بنیادی می‌پردازیم.

مواد و روش‌ها:

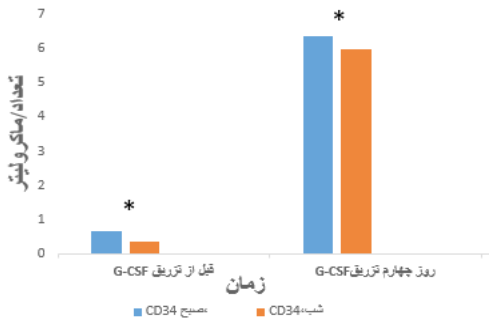
مطالعه حاضر، یک مطالعه توصیفی از نوع طولی است. جمعیت مورد مطالعه ۱۵ نفر از افراد سالم اهدا کننده پیوند مغز استخوان مراجعه‌کننده به بخش پیوند بیمارستان آیت‌الله طالقانی تهران در فروردین ۱۳۹۵ تا اردیبهشت ۱۳۹۶ و با کسب رضایتنامه، هستند. تمامی افراد شرکت‌کننده در این مطالعه دارای شرایط و محیط کاری یکسانی بوده و عوامل محیطی از قبیل صدا، استرس و... یکسان بود. بنابراین از دخالت عوامل مخدوشگر تا حد امکان جلوگیری به عمل آمده است. قبل از انجام نمونه‌گیری به جمع‌آوری اطلاعات فردی، وضعیت سلامت جسمی و روانی، ساعت خواب و بیداری افراد، کیفیت خواب و... از طریق پرسشنامه بررسی شد و افرادی که داروهای آرامبخش یا خواب‌آور و... مصرف می‌کردند از مطالعه حذف شدند. از افراد در دو زمان ۹ صبح و ۹ شب، به میزان ۴ سی‌سی در دو لوله حاوی ضد انعقاد EDTA(برای آزمایش CBC) و لوله بدون ضد انعقاد برای جداسازی سرم، نمونه‌گیری از خون محیطی انجام و آزمایش CBC با دستگاه SYSMEX XS500I، فلوسایتومتری با دستگاه Attune NXT و اندازه‌گیری سطح سرمی آدرنالین و نور آدرنالین به روش الایزا با کیت LDN (آلمان) بر نمونه‌ها انجام شد.

بعد از ورود داده‌ها به نرم‌افزار آماری Spss ver ۱۰، اقدام به تجزیه و تحلیل آماری و بررسی ارتباط بین متغیرها شد. برای بررسی ارتباط بین تغییرهای ترشح آدرنالین و نور آدرنالین و تعداد لکوسیت‌های در گردش خون در دو زمان صبح و شب از آزمون Paired t-test استفاده شد.

یافته‌ها:

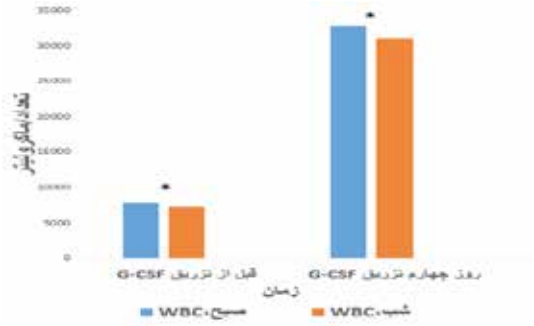
۸ نفر مرد و ۷ نفر زن، با میانگین سنی (۳۸±۵)۳۸ سال با رژیم غذایی معمولی، انتخاب شدند. ساعت بیداری افراد بین ۶:۳۰ تا ۹ صبح و زمان خواب شبانه بین ساعت ۲۲ تا ۲۴ شب بوده است.

تغییرهای تعداد سلول‌های بنیادی $CD34^+$ در نمودار شماره یک، تعداد لکوسیت‌های در گردش خون در نمودار شماره دو، میزان سرمی آدرنالین در نمودار شماره سه و نور آدرنالین در نمودار شماره چهار، در دو زمان صبح و شب قبل از تزریق G-CSF و پس از تزریق نشان داده شده است.



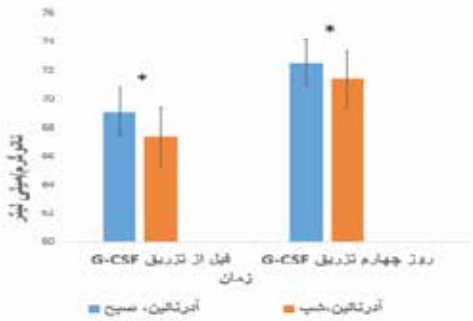
نمودار شماره ۱: سلول های بنیادی گردش خون در صبح و شب قبل از تزریق و روز چهارم پس از تزریق G-CSF

(P value<0.05:*)

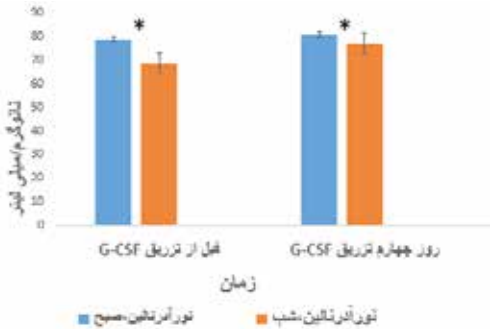


نمودار شماره ۲: لکوسیت های گردش خون در صبح و شب قبل از تزریق و روز چهارم پس از تزریق G-CSF

(P value<0.05:*)



نمودار شماره ۳: میزان آدرنالین سرمی در صبح و شب قبل از تزریق و روز چهارم پس از تزریق G-CSF



(P value<0.05:*)

نمودار شماره ۴: میزان نورآدرنالین سرمی در صبح و شب قبل از تزریق و روز چهارم پس از تزریق G-CSF

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 6:32 +0330 on Monday September 23rd 2019

شاخص / زمان	لکوسیت‌ها	سلول های بنیادی CD34	آدرنالین	نورآدرنالین
P value تغییرات صبح و شب قبل از تزریق G-CSF	۰,۰۴	۰,۰۳	۰,۰۴	۰,۰۰
P value تغییرات صبح و شب بعد از تزریق G-CSF	۰,۰۵	۰,۰۲	۰,۰۳	۰,۰۴

(P value<0.05:*)

شمارش سلول‌های خونی با آزمایش CBC و بررسی تعداد سلول‌های بنیادی $CD34^+$ با تکنیک فلوسایتومتری، در دو زمان مختلف صبح و شب قبل از تزریق داروی G-CSF و روز چهارم پس از تزریق داروی G-CSF بررسی شد. نتایج حاصل حاکی از آن بود که تعداد لکوسیت‌های در گردش خون در صبح (میکرولیتر/۷۸۷۵) بیشتر از شب(میکرولیتر/۷۳۱۳) بوده و این تعداد در اثر تزریق دارو افزایش چندین برابری دارد. در نمونه‌های پس از تزریق دارو نیز تعداد لکوسیت‌های در گردش در صبح (میکرولیتر/۳۲۸۶۶) بیشتر از شب(میکرولیتر/۳۱۰۲۵) است و دارو تأثیری بر اثر ریتم‌های شبانه‌روزی ندارد.

همان‌طور که در نمودار شماره یک نشان داده شده است، تعداد سلول‌های بنیادی CD34 همانند لکوسیت‌ها در صبح (میکرولیتر/۰,۶۵۸) بیشتر از شب(میکرولیتر/۰,۳۸۲) بوده و این تعداد در اثر تزریق دارو با همین الگو، افزایش چندین برابری داشته و در صبح چهارمین روز تزریق (میکرولیتر/۶,۳۵۶) بیشتر از شب (میکرولیتر/۵,۹۹۵) است.

همان‌طور که در نمودارهای ۳و۴ نشان داده شده است، میزان ترشح آدرنالین و نور آدرنالین نیز در صبح بیشتر از شب است و میزان متوسط ترشح ادرنالین در صبح قبل از تزریق (۶۹ نانوگرم/میلی‌لیتر) و در شب (۶۷ نانوگرم/میلی لیتر) است. میزان ترشح نورآدرنالین در صبح قبل از تزریق (۷۸ نانوگرم/میلی‌لیتر)و درشب(۶۸ نانوگرم/میلی‌لیتر) است و در صبح و شب چهارمین روز پس از تزریق نیز این الگو حفظ شده و همواره میزان ترشح آدرنالین (۷۲ نانوگرم/میلی‌لیتر) و نورآدرنالین(۸۰ نانوگرم/میلی‌لیتر) در صبح بیشتر از شب (آدرنالین:۷۱ نانوگرم/ میلی‌لیتر و نورآدرنالین:۷۶ نانوگرم/میلی‌لیتر) بوده است و همان‌طور که مشخص است G-CSF تاثیر چندانی بر میزان ترشح آدرنالین و نورآدرنالین نداشته است.

بحث:

نتایج حاصل نشان داد که به طور کلی تعداد لکوسیت‌ها وسلول های بنیادی CD34 در صبح گروه کنترلوهدف بیشتر از شب بوده و در مرحله بعد برای بررسی ارتباط ریتم‌های شبانه‌روزی با تغییر ihd سطح نوروترانسمیترهایی همچون آدرنالین و نور آدرنالین، نمونه خون اهداکنندگان در دو زمان مختلف صبح و شب قبل و روز چهارم پس از تزریق دارو به روش الایزا بررسی شد. نتایج حاصل حاکی از آن بود که میزان ترشح آدرنالین در صبح و شب گروه کنترل به‌طور معناداری (p value: ۰,۰۴) در صبح بیشتر از شب و نیز در روز چهارم پس از تزریق نیز (p value:۰,۰۳) به‌طور معناداری صبح بیشتر از شب است. در مورد ترشح نور آدرنالین نیز این روند صادق است. میزان ترشح این هورمون در صبح گروه کنترل به‌طور معناداری (p value: ۰,۰۰) بیشتر از شب بوده است و در گروه هدف نیز صبح بیشتر از شب است.(p value:۰,۰۴).

تمامی موجودات واجزای جهان ریتم منظم و هماهنگی دارند. بدن انسان برای بقا و حفظ حیات باید با تمامی شرایط محیط پیرامون خود از جمله تغییرهای فصلی، دما، شبانه روزیو.... سازگار شود. بنابراین بدن انسان دارای یک ریتم داخلی به نام ریتم شبانه روزی است که به طور متوسط دارای چرخش ۲۴ ساعته است(۱۱) و به این ترتیب تمامی پروسه‌های فیزیولوژیک شامل درجه حرارت بدن، فشار خون، ضربان قلب، ترشح هورمون‌ها، فعالیت سیستم ایمنی و ترشح سایتوکاین‌ها، سیکل سلولی، تکثیر و تمایز سلولی، ترمیم بافت‌ها در اثر جراحت‌های مختلف و... تحت تاثیر این ریتم قرار می‌گیرند. در ساعت‌های مختلف شبانه‌روز، پاسخ پروسه‌های مختلف بدن به شرایط محیطی متغیر بوده و به این ترتیب در ساعت‌هایی از شبانه‌روز به حداکثر و در ساعت‌هایی به حداقل خود میرسد(۱۲, ۱۳).

اختلال در ریتم شبانه روزی بدن به اختلال‌های خواب، خستگی، از دست دادن اشتها، افسردگی، دیابت و بیماری‌های مختلف سیستمیک و بدخیمی‌ها منجر می‌شود.

مهم‌ترین عامل تنظیم‌کننده ریتم شبانه‌روزی بدن نور است. این علایم از طریق گیرنده‌های چشم به ناحیه سوپراکیاسماتیک هیپوتالاموس در مغز فرستاده می‌شود. هسته‌های سوپراکیاسماتیک در مغز مسئول اصلی درک و پردازش متغیرهای محیطی و تنظیم ریتم‌های شبانه‌روزی بدن هستند(۱۶).

تغییرهای ریتم شبانه‌روزی که به واسطه ناحیه هیپوتالاموس مغز دریافت می‌شود، از طریق تاثیر بر میزان ترشح نوروترانسمیترهایی همچون آدرنالین و نورآدرنالین می تواند بر تغییرهای سیکل سلولی موثر باشد.

افزایش ترشح نورآدرنالین و آدرنالین در ساعت‌های آغازین روز از طریق گیرنده‌های ß2-adrenergic بر فضای مغز استخوان تاثیر گذاشته و به تحریک سلول‌های پیش‌ساز خون‌ساز و القای فرآیند تقسیم و تکثیر سلولی و افزایش جریان سلول‌های خونی از جمله گلبول‌های سفید و سلول‌های بنیادی به داخل جریان خون منجر می‌شود. این اطلاعات بیان‌کننده آن است که تغییرهای شبانه‌روزی نوروترانسمیترها می تواند بر تعداد و گردش سلول‌های خونی موثر باشد.

سلول‌های بنیادی به طورتقریبی در تمامی بافت‌ها شناسایی‌شده‌اند. سلول‌های مورد نظر در این بافت‌ها مسئول بازسازی و احیای پاتولوژیکی و طبیعی بوده ودر فرآیندهای ترمیمی شرکت می‌کنند. سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک مغزاستخوان به دلیل ویژگی‌های خاص خود بسیار مورد توجه پژوهشگران هستند. سلول‌های بنیادی خون‌ساز سلول‌های مزودرمی هستند که به طورعمده در مغز استخوان وجود داشته و در شرایط ثابت به تعداد بسیار کم طی جریان موبیلیزاسیون بین خون محیطی و مغز استخوان در جریان هستند(۱۷). بنابراین برای بسیج این سلول‌ها از مغز استخوان به خون محیطی برای کاربردهای بالینی و درمانی، از داروها و فاکتورهای مختلفی استفاده می‌شود. فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی[1] دارای توانایی حرکت سلول‌های مغز استخوان به خون محیطی است. این فاکتور برای بسیج سلول‌های بنیادی خون‌ساز به خون محیطی داستفاده می‌شود(۱۸). نحوه عملکرد دقیق داروهای القاکننده مهاجرت سلول‌های بنیادی هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است، اما ممکن است تحریک سلول‌های تشکیل‌دهنده استخوان توسط سیگنال‌های ناشی از ریتم‌های شبانه‌روزی وتأثیر بر سیستم اعصاب سمپاتیک پاسخ این سوال باشد. در مورد نقش سیستم عصبی در موبیلیزاسیون سلول‌های بنیادی خون‌ساز به خون محیطی تحقیق‌های متعددی انجام‌شده است. این داده‌ها مطرح می‌کنند سیگنال‌های سیستم عصبی برای حرکت سلول‌های بنیادی از مغز استخوان به خون محیطی ضروری بوده و در موش‌هایی که سیستم عصبی آن‌ها از بین رفته است، موبیلیزاسیون سلول‌های بنیادی به خون محیطی رخ نمی‌دهد. این مطالعه‌ها نقش آنزیم‌های پروتئولیتیک را به‌عنوان عامل اصلی که G-CSF از طریق آن عمل می‌کند را رد کرده و نشان داده‌اند در شرایط نقص این آنزیم‌ها نیز،موبیلیزاسیون این سلول‌ها به خون محیطی اتفاق می‌افتد(۱۹-۲۱).

فاکتور محرک کلنی گرانولوسیتی[2]، گلیکوپروتئینی ترشحی با وزن ۲۰ کیلو دالتون است. این ماده به‌عنوان فاکتور رشد خون‌ساز که تکثیر و تمایز پروژنیتورهای میلوئیدی را تحریک می‌کند، شناخته می‌شود(۲۲). علاوه بر این G-CSF

1 G-CSF

2 G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 6:32 +0330 on Monday September 23rd 2019

دارای توانایی حرکت سلول‌های مغز استخوان به خون محیطی است. به‌خوبی مشخص‌شده است که G-CSF می‌تواند غلظت سلول‌های بنیادی خون‌ساز خون محیطی را به حدی افزایش دهد که با مغز استخوان برابری کند. این عملکرد G-CSF برای بیماران مبتلا به لکوپنی و اهداکنندگان سلول‌های بنیادی خون‌ساز از خون محیطی برای پیوند مغز استخوان کاربرد دارد(۲۳, ۲۴). سایتوکاین G-CSF رایجترین داروی موبیلیزاسیون برای سلولهای بنیادی خونساز در مطالعه‌های تجربی و همچنین شرایط بالینی است. این‌گونه فرض شده است که G-CSF باعث رهاسازی پروتئازهای ویژه شده و از این طریق به تجزیه و تخریب مولکول‌های چسبندگی و کموکاین‌ها منجر می‌شود. به‌ویژه، CXCL-12 (SDF-1) و رسپتور آن (CXCR4)، که به‌عنوان لیگاند/رسپتور کلیدی مسئول نگهداری سلول‌های بنیادی خونساز در مغز استخوان در نظر گرفته می‌شوند(۲۵, ۲۶). اثری که این محرک (G-CSF) می‌تواند روی مکانیسم موبیلایز اعمال کند به‌صورت غیرمستقیم است و در بعضی مطالعه‌ها اصلی‌ترین عامل برای حرکت سلول‌ها به خون محیطی را نوروترانسمیترها می‌دانند به‌طوری‌که نبود رشته‌های عصبی در مغز استخوان به اختلال در آزادسازی سلول‌های بنیادی مغز استخوان به خون محیطی منجرخواهد شد(۲۷). امروزه تأکید زیادی روی نقش سیستم عصبی به‌عنوان عامل اصلی مهاجرت شده است. جالب‌توجه آنکه G-CSF به‌صورت اختصاصی دارای رسپتور روی نورون‌هاست و می‌تواند به افزایش کاته‌کولامین‌ها در مغز استخوان منجرشود(۲۷). مطالعه‌ها در زمینه سلول‌های هماتوپوئتیک نشان می‌دهد که G-CSF به افزایش رسپتورهای بتا آدرنرژیک روی این سلول‌ها منجرمی‌شود(۲۸). بنابراین امروزه در علم پزشکی، فرآیند موبیلیزاسیون توسط داروهای سایتوتوکسیک یا سایتوکاین‌هایی همچون G-CSF تشدید می‌شود؛ اگرچه موبیلیزاسیون و پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز به‌طور گسترده در درمان بالینی مدرن به کار می‌رود، بااین‌حال مکانیسم‌های دقیقی که به‌واسطه آن‌ها سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک از نیچ خود خارج شده یا بعد از پیوند به نیچ برمی‌گردند هنوز به‌طور کامل روشن نشده است(۲۹).

با توجه به استفاده رو به رشد پیوند سلول‌ها و بافت‌های مختلف برای درمان بیماری‌های مختلف به‌دست آوردن زمان مناسب برای بیشترین میزان تکثیر سلولی و نیز عوامل موثر بر تنظیم آن از اهمیت بالایی برخوردار است.(۸, ۹).

نتیجه‌گیری:

با توجه به نتایج تحقیق حاضر و داده‌هایی که تاکنون پیرامون سیستم عصبی در مغز استخوان به‌دست‌آمده و این نکته که سیستم عصبی در رأس سلسله‌مراتب تنظیمی سلول‌های بنیادی واقع‌شده که آثار مستقیم و غیرمستقیم روی سلول‌های بنیادی، سیستم ایمنی، استخوان، عروق مغز استخوان و ریزمحیط استرومال مغزاستخوان اعمال می‌کند، G-CSF نیز با اثر بر سیستم عصبی به‌طور غیرمستقیم حرکت سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در واقع این‌گونه فرض می‌شود که G-CSF روی سلول‌های عصبی اثر گذاشته و باعث افزایش رهاسازی نوروترانسمیترها از پایانه‌های عصبی موجود در مغز استخوان می‌شود. نوروترانسمیترها نیز بااتصال به رسپتور خود در سطح سلول‌های بنیادی، مسیرهای انتقال پیام داخل سلولی را راه‌اندازی می‌کنند. این مسیرها درنهایت باعث فعال شدن فاکتورهای رونویسی و یا اجزای دیگر سلولی شده که بیان ژن‌های خاص دخیل در موبیلیزاسیون و به احتمال چسبندگی سلول‌های هماتوپوئتیک را تحت تأثیر قرار می‌دهد(۳۰, ۳۱). در مطالعه حاضر به وضوح مشاهده شد که با تغییرهای شبانه‌روز و اثرگذاری ریتم‌های ۲۴ ساعته شبانه‌روزی، میزان ترشح هورمون‌های آدرنالین و نورآدرنالین در صبح بیشتر از شب بوده، از طرفی شمارش سلول‌های بنیادی در گردش خون و شمارش تام لکوسیتی نیز به وضوح تغییرهای ریتمیک را نشان داد. با توجه به عصب‌دهی سیستم اعصاب سمپاتیک در ساختار فضای مغز استخوان و ترشح و تاثیر آدرنالین و نورآدرنالین بر گیرنده‌های اختصاصی خود در مغزاستخوان، می‌توان اظهار کردکه تاثیر ریتم‌های شبانه‌روزی بر سیستم عصبی و تغییرهای ترشح نوروترانسمیترها به تغییرهای شبانه روزی در موبیلیزاسیون و تعداد سلول‌های در گردش منجر می‌شود.

منـابع:

1. Smolensky MH, D'Alonzo GE. Medical chronobiology: concepts and applications. The American review of respiratory disease. 1993;147(6 Pt 2):S2-19.

2. Kleine B, Rossmanith WG. Hormones Derived by Amino Acid Conversion. Hormones and the Endocrine System: Springer; 2016. p. 237-45.

3. Gaddum JH, Holzbauer M. Adrenaline and Noradrenaline. Vitamins & Hormones. 1957;15:151-203.

4. Windle R, Wood S, Shanks N, Lightman S, Ingram C. Ultradian rhythm of basal corticosterone release in the female rat: dynamic interaction with the response to acute stress. Endocrinology. 1998;139(2):443-50.

5. Hart F, Bond M. Action research for health and social care: A guide to practice: McGraw-Hill Education (UK); 1995.

6. Winkler IG, Wiercinska E, Barbier V, Nowlan B, Bonig H, Levesque J-P. Mobilization of hematopoietic stem cells with highest self-renewal by G-CSF precedes clonogenic cell mobilization peak. Experimental hematology. 2016;44(4):303-14. e1.

7. Welte K, Platzer E, Lu L, Gabrilove JL, Levi E, Mertelsmann R, et al. Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1985;82(5):1526-30.

8. Méndez-Ferrer S, Lucas D, Battista M, Frenette PS. Haematopoietic stem cell release is regulated by circadian oscillations. Nature. 2008;452(7186):442.

9. Laerum OD. Hematopoiesis occurs in rhythms. Exp Hematol. 1995;23(11):1145-7.

10. Thomas HE, Redgrave R, Cunnington MS, Avery P, Keavney BD, Arthur HM. Circulating endothelial progenitor cells exhibit diurnal variation. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2008;28(3):e21-e2.

11. Czeisler CA, Gooley J, editors. Sleep and circadian rhythms in humans. Cold Spring Harbor symposia on quantitative biology; 2007: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

12. Bass J. Circadian topology of metabolism. Nature. 2012;491(7424):348.

13. Cajochen C, Kräuchi K, Wirz-Justice A. Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. Journal of neuroendocrinology. 2003;15(4):432-7.

14. Adamovich Y, Aviram R, Asher G. The emerging roles of lipids in circadian control. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids. 2015;1851(8):1017-25.

15. Marcheva B, Ramsey KM, Buhr ED, Kobayashi Y, Su H, Ko CH, et al. Disruption of the clock components CLOCK and BMAL1 leads to hypoinsulinemia and diabetes. Nature. 2010;466(7306):627.

16. Khalsa SBS, Jewett ME, Cajochen C, Czeisler CA. A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. The Journal of physiology. 2003;549(3):945-52.

17. Ohishi M, Schipani E. Bone marrow mesenchymal stem cells. Journal of cellular biochemistry. 2010;109(2):277-82.

18. Kawada H, Fujita J, Kinjo K, Matsuzaki Y, Tsuma M, Miyatake H, et al. Nonhematopoietic mesenchymal stem cells can be mobilized and differentiate into cardiomyocytes after myocardial infarction. Blood. 2004;104(12):3581-7.

19. Levesque J-P, Liu F, Simmons PJ, Betsuyaku T, Senior RM, Pham C, et al. Characterization of hematopoietic progenitor mobilization in protease-

Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir at 6:32 +0330 on Monday September 23rd 2019

deficient mice. Blood. 2004;104(1):65-72.

20. Sugiyama A, Yujiri T, Tanaka M, Tanaka Y, Nakamura Y, Tanizawa Y. Altered expression of circadian clock genes during peripheral blood stem cell mobilization induced by granulocyte colony-stimulating factor. Chronobiology international. 2015;32(7):934-41.

21. Cancelas JA, Williams DA. Stem cell mobilization by β2-agonists. Nature medicine. 2006;12(3):278-9.

22. Duhrsen U, Villeval J-L, Boyd J, Kannourakis G, Morstyn G, Metcalf D. Effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on hematopoietic progenitor cells in cancer patients. Blood. 1988;72(6):2074-81.

23. Jansen J, Hanks S, Thompson JM, Dugan MJ, Akard LP. Transplantation of hematopoietic stem cells from the peripheral blood. Journal of cellular and molecular medicine. 2005;9(1):37-50.

24. Link DC, editor Mechanisms of granulocyte colony-stimulating factor-induced hematopoietic progenitor-cell mobilization. Seminars in hematology; 2000: Elsevier.

25. Thomas J, Liu F, Link DC. Mechanisms of mobilization of hematopoietic progenitors with granulocyte colony-stimulating factor. Current opinion in hematology. 2002;9(3):183-9.

26. Velders GA, Fibbe WE. Involvement of Proteases in Cytokine-Induced Hematopoietic Stem Cell Mobilization. Annals of the New York Academy of Sciences. 2005;1044(1):60-9.

27. Katayama Y, Battista M, Kao W-M, Hidalgo A, Peired AJ, Thomas SA, et al. Signals from the sympathetic nervous system regulate hematopoietic stem cell egress from bone marrow. Cell. 2006;124(2):407-21.

28. Brouard N, Driessen R, Short B, Simmons PJ. G-CSF increases mesenchymal precursor cell numbers in the bone marrow via an indirect mechanism involving osteoclast-mediated bone resorption. Stem cell research. 2010;5(1):65-75.

29. Fu S, Liesveld J. Mobilization of hematopoietic stem cells. Blood reviews. 2000;14(4):205-18.

30. Kelly RB. Storage and release of neurotransmitters. Cell. 1993;72:43-53.

31. Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, Lahav M, Peled A, Habler L, et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4. Nature immunology. 2002;3(7):687.-