

Effects of Bisphenol A on Stem Cell Characteristics

Yasaman Ebrahimikia¹, Shahram Darabi^{2*}, Farzad Rajaei², Hojjat-allah Abbaszadeh³

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

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

تاثیر بیسفنول A بر ویژگی‌های سلول‌های بنیادی

یاسمن ابراهیمی کیا^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 پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۷/۲۴

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۴/۲۶

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 اتوفازی در سلول‌های بنیادی می‌شود و همچنین، سبب تحریک تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های چربی می‌شود.

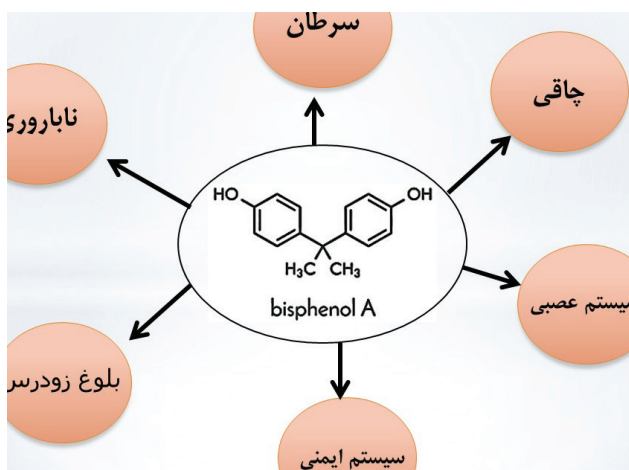
واژگان کلیدی: سلول‌های بنیادی، بیسفنول A، چاقی

مقدمه

است. BPA از جمله مواد شیمیایی مختل‌کننده سیستم اندوکراین (EDCs) است. این مواد گروه بزرگی از عوامل طبیعی و مصنوعی هستند که با اعمال طبیعی سیستم اندوکراین 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).

بیسفنول A که به اختصار (BPA) نامیده می‌شود، ترکیبی شیمیایی با فرمول $(CH_3)_2C(C_6H_4OH)_2$ است (شکل ۱). 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

یافت می‌شوند. در ناحیه زیربطنی SVZ^۲ در بطن‌های طرفی و ناحیه ساب گرانولار SGZ^۴، در هیپوکامپ و همچنین در بولب‌های بویایی نیز وجود دارند. ترویج سلول‌های بنیادی عصبی جنین یا فعال شدن NSC^۵های 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^۶) 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 NPCها به صورت وابسته به غلظت می‌شود. اگر چه مکانیسم‌های 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 NPCها توسط ایمونوسیتوشیمی^۹ BrdU^۹ 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 نوتروفین^۳ (NT-38) تحریک می‌شوند، تغییر نمی‌کند. BPA به ER^۹ 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 کاملاً 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 تأثیر 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 اتوفازی 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 NSCهای ناشی از هیپوکامپ می‌شود که نشان می‌دهد تعداد سلول‌های مثبت β-tubulin و β-III و BrdU کاهش یافته است. اختلال عملکردی میتوکندری توسط BPA به افزایش میزان اکسیژن‌های واکنش پذیر و سطح مالون دی‌الدهید، اختلال در پتانسیل غشای میتوکندری و کاهش ATP^{۱۰} 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 هیپوکامپ تغییر می‌دهد. BPA سبب کاهش سطح β-catenin سلولی و p-GSK-3β^{۱۱}، کاهش



شکل ۱- تأثیر گوناگون 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 تأمین 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 میوبلاست‌ها تمایز می‌یابند. بنابراین یافتن اطلاعات کافی در زمینه تأثیر BPA روی سلول‌های بنیادی اهمیت دارد. در این مطالعه مروری، به بررسی تحقیق‌های مختلف در زمینه تأثیر 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 تأثیر بیسفنول A 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.

تأثیر BPA روی سلول‌های بنیادی عصبی:

سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs^۲) نه تنها در مغز جنین، بلکه در مغز بزرگسالان نیز

subventricular zone	3
subgranular zone	4
progenitor cells	5
Bromodeoxyuridine	6
Platelet-derived growth factor	7
Neurotrophin-3	8
Estrogen receptor	9
Adenosine triphosphate	10
Phospho- Glycogen synthase kinase 3	11

Neural stem cells

2

رونیسی هسته‌ای cyclin-D1، β -catenin و همچنین کاهش فعالیت لوسیفراز^{۱۲} پروموتور^{۱۳} TCF / LEF می‌شود. در نتیجه BPA با انسداد مسیر سیگنالینگ Wnt سبب مهار نورون‌زایی می‌شود (۱۲).

تاثیر BPA روی سلول‌های بنیادی جنینی:

سلول‌های بنیادی جنینی (ESC^{۱۴}) از توده داخلی بلاستوسیت (امبریولاست)، پیش از لانه‌گزینی 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 بی‌نهایت تکثیر داده می‌شوند (۱۴). بنابراین، ESCها می‌توانند در تست‌های ارزیابی سمیت مواد استفاده شوند. مواد شیمیایی مخرب اندوکرینی تأثیرات 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، هموستازی 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، Oct-3/4، E-cadherin، connexin در تمایز EB^{۱۵} 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 ویژگی‌های 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). بین 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 بلاستوسیت، در زمان تشکیل از زایگوت تک سلولی تا تشکیل بلاستوسیت، مشاهده شد. بنابراین، در می‌یابیم که BPA فرآیند تمایز اولیه را تغییر می‌دهد و به کاهش تعداد بلاستومرها در هر بلاستوسیت 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 لانه‌گزینی 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^{۱۷}) به طور مستقیم در بلوغ هماتوپوئیتیک (مربوط به سلول‌های خون‌ساز) سلول‌های بنیادی و مهاجرت آن‌ها به گردش خون دخالت دارند (۱۸). 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 تأثیرگذار 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 خودنوسازی 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 نشان دهنده 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 گلوکاتایون (GSH^{۱۸}) 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 منجر شوند (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 SOD^{۱۹}، CAT^{۲۰} و کاهش GSH شده، در حالی که سطوح LPO^{۲۱} 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 سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان می‌شود. 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 BMSCها 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 ER α و ER β سبب مهار خودتجدیدی سلول‌ها و افزایش تحریک تمایز آدیپوژنیک سلول‌ها می‌شود. BPA یکی از چندین استروژن محیطی است که توانایی اتصال به GPER^{۲۳} و فعال کردن آبشارهای انتقال سیگنال در گیر و واکنش‌های بیولوژیک سلول‌ها را دارد. یکی از این آبشارهای انتقال سیگنال، مسیر سیگنالینگ MAPK است. مطالعه‌های پیشین نقش مهمی را برای سیگنالینگ MAPK^{۲۳} 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 ۶۰ درصد از کل چربی بدن در زنان را تشکیل می‌دهد، اما در مردان به میزان ۲۰ درصد 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 پیش‌آدیپوسیت‌های 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

Glutathione	18
Superoxide dismutase	19
Choline acetyltransferase	20
Lipid peroxidation	21
G protein-coupled estrogen receptor	22
Mitogen-activated protein kinase	23

luciferase	12
(Promoter) نژ ز اندنا هار	13
T-cell factor/lymphoid enhancer factor	14
embryonic stem cells	15
Embryoid body	16
Bone marrow stem cells	17

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^{۳۷}) در موش‌های صحرایی به میزان سه برابر می‌شود. افزایش pWAT به نسبت هاپیروتروپی آدیپوسیت‌ها بوده است. موش‌های ماده‌ای که در معرض BPA قرار داشتند، به طور قابل توجهی آدیپوسیت‌های بزرگ‌تری داشتند (۳۹). BPA توانایی ASC^{۳۸}‌های انسانی را نیز برای تمایز به آدیپوسیت‌ها افزایش می‌دهد و سبب افزایش القای ER و ژن‌های آدیپوژنیک، PPAR γ 29، C/EBP α ، DLK، IFI^{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 استرویت‌ها 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 (TNF α) به صورت عمده در ماکروفاژهای فعال شده تولید و آزاد می‌شود (هرچند توسط لنفوسیت‌های CD4⁺، سلول‌های کشنده طبیعی، نوتروفیل‌ها، ماست سل‌ها، نوزینوفیل‌ها و نورون‌ها نیز می‌تواند تولید شود). نقش اصلی TNF در تنظیم سلول‌های 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 تأثیر می‌گذارند را اثبات می‌کند. هر دو ER α و ER β در بافت چربی بیان می‌شوند. اگرچه سطح آدیپونکتین سرم در زنان نسبت به مردان نسبتاً بالاتر است. هیچ شواهدی برای تفاوت جنسیتی در میزان IL-6 یا TNF α در انسان وجود ندارد. دوزهای مختلف BPA باعث سرکوب آدیپونکتین و افزایش آزادسازی IL-6 و TNF α 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

آدیپوژن‌ها. ماکروفاژهای استرما با آزاد کردن آدیپوسیتوکین‌ها مانند TNF α و IL-625 به تمامی فعالیت‌های متابولیکی بافت چربی کمک می‌کنند. بافت چربی موظف به تولید و ترشح تعدادی از هورمون‌های تولید کننده چربی است. این هورمون‌ها شامل تنظیم‌کننده اشتها، تنظیم‌کننده گلوکز و لپتین، آدیپونکتین و همچنین سیتوکین‌های التهابی، TNF α 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 PPAR γ 26 از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است، زیرا BPA می‌تواند توسط آنتاگونیست PPAR γ 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 تأثیری بر تخریب‌کننده‌های 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 باردار که در معرض BPA قرار گرفته شده بودند، انجام گرفت. مطالعه‌های زیادی در مورد تأثیر 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 فوتوپیت تا بزرگسالی موش‌ها ادامه پیدا کرد (۲۷). در یکی از مطالعه‌ها، موش‌های باردار در روزهای ۱۱ و ۱۷ حاملگی با دوز BPA 4/2 ($\mu\text{g/kg bw}$) تعدیه 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 تأثیر BPA روی بافت چربی به این صورت بود، آزمایشگاه Somm به دنبال تعیین تأثیری که BPA در ذخیره سازی اولیه چربی در بدن موش

White adipose tissue	27
Adipose stem cell	28
CCAAT/enhancer binding protein α	29
Insulin-like growth factor 1	30
Lipoprotein lipase	31

Tumor necrosis factor alpha	24
Interleukin 6	25
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	26

جدول ۱: تأثیر BPA بر انواع سلول‌های بنیادی با مقادیر مختلف بیسفنول A در زمان‌های متفاوت

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

افزایش زیاد LPO و MDA تحریک استرس اکسیداتیو در سلول‌ها و کاهش میزان SOD و GSH	۶ روز	۰/۰۱ و mg 5 mg/kg/ bw از طریق گلوژ	موش صحرایی نر Holtzman	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان	تیواری و همکاران (۲۱)
سلول‌های بنیادی انسانی تمایز ادیوژنی بیشتری نسبت به سلول‌های موش نشان دادند. کاهش در کلسیفیکاسیون سلول‌های موش	۱۴ روز و ۲۱ روز	۱ Nm و ۱۰۰ μM	موش و انسان	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان	چامورو ماریسا و همکاران (۳۴)
تاثیر کوتاه‌مدت: کاهش شدید BrdU و عدم تغییرات اپاتوزی تاثیر بلندمدت: افزایش PRL و IGFBP1 mRNA ۱ و ۱۰Mm بیسفنول سبب افزایش بیان ESR1 در MSC شد کاهش PRL و IGFBP1 mRNA و پروتئین در MSC تحت دوزهای بالاتر (۱۰، ۱۰۰Mm)	۴۸ ساعت آزمایش ۱۴ روز کشت سلول	۱، ۱۰، ۱۰۰ Mm	مغز استخوان انسان	سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان	اقاجانوا و همکاران (۳۵)
افزایش قابل توجه سلول‌های BrdU مثبت افزایش تولید الیگوندروسیست	۲۴ ساعت آزمایش ۱۴ روز کشت سلول	۱۰ ^{-۵} M	تالانسفال موش صحرایی ۱۵ روزه	سلول‌های بنیادی عصبی	اکادا و همکاران (۳۶)
کاهش p-GSK-3β و β-catenin آثار مهاری قابل توجهی در تکثیر و تمایز NSC در موش صحرایی از طریق مسیر سیگنال Wnt / β-catenin	از روز ۶ حاملگی تا ۲۱ روز پس از زایمان	۴،۴۰،۴۰۰ μg BPA/ kg خوراکی	مغز موش صحرایی حامله WiStar	سلول‌های بنیادی عصبی	تیواری و همکاران (۱۲)
غلظت بالا BPA = ۱۰۰ Mm (>۱۰۰ 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.	۲۴ ساعت آزمایش ۲۱ روز کشت سلول	۱ Nm و ۵۰۰Mm	مخچه موش نوزاد	سلول‌های بنیادی عصبی	کیم و همکاران (۸)
کاهش تمایز سلول‌های بنیادی جنینی به سلول‌های عصبی. کاهش متیلاسیون DNA، کاهش	۱۱ روز	۱۰ Nm	جنین انسان	سلول‌های بنیادی جنینی	دو ال و همکاران (۳۷)
تغییری ناگهانی در مورفولوژی سلول‌ها یا رشد آن‌ها وجود نداشت. RNAseq تعداد کمی از ژن‌های معیوب را نشان داد.	۲۸ روز	۱۵-۱۰Nm	جنین میمون	سلول‌های بنیادی جنینی	اروس مدیک و همکاران (۳۸)
غلظت ۱ Nm تمایز سلول‌ها به پروستات را افزایش و غلظت ۱۰ Nm تمایز آن‌ها را کاهش داده است.	۲۰ روز	۱۰-۱ nM	جنین انسان	سلول‌های بنیادی جنینی	کالدرون گیرزال و همکاران (۳۹)

نویا بین 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 مونت	۱۰۰ Pm ۱۰ Mm	۲۱ روز	غلظت ۱ Mm بیسفنول آدیپوژنیز را افزایش داد. رونویسی ESR1 افزایش یافت. افزایش موقت، CEBPA، IGF1، MAP3K12، LPL و PPARγ
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 ⁻¹⁰ Mm)، بیان mRNA و فعالیت آنزیمی 11β-HSD1 را افزایش داد. افزایش بیان PPAR-γ و mRNA LPL 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)

تحقیقات ادعا می‌کنند که قرار گرفتن در معرض BPA می‌تواند باعث اختلال در فرایند تمایز سلول‌های بنیادی شود. به عنوان مثال، در مطالعه‌ای که توسط وانگ و همکاران (۴۱) انجام شد، BPA در غده‌های جنین موش باعث کاهش بیان PPARγ و mRNA LPL شد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که BPA می‌تواند فرایند تمایز سلول‌های بنیادی چربی را مختل کند. در مطالعه‌ای دیگر، بوچر و همکاران (۴۲) نشان دادند که BPA در سلول‌های بنیادی چربی موش باعث کاهش بیان PPARγ و mRNA LPL می‌شود. این یافته‌ها نیز نشان می‌دهد که BPA می‌تواند فرایند تمایز سلول‌های بنیادی چربی را مختل کند. در مطالعه‌ای دیگر، اهلستین و همکاران (۵) نشان دادند که BPA در سلول‌های بنیادی چربی انسان باعث کاهش بیان PPARγ و mRNA LPL می‌شود. این یافته‌ها نیز نشان می‌دهد که BPA می‌تواند فرایند تمایز سلول‌های بنیادی چربی را مختل کند. در مطالعه‌ای دیگر، احمد اس و همکاران (۴۰) نشان دادند که BPA در سلول‌های بنیادی چربی موش باعث کاهش بیان PPARγ و mRNA LPL می‌شود. این یافته‌ها نیز نشان می‌دهد که BPA می‌تواند فرایند تمایز سلول‌های بنیادی چربی را مختل کند.

نتیجه‌گیری:

مانند BPA در محیط و حضور آن در سرم انسان‌ها در سراسر جهان، سرکوب آدیپونکتین و افزایش آزاد شدن IL-6 و 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^{۳۳} منجر می‌شود (۵).

بیسفنول A (BPA) سبب افزایش القای اتوفازی 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

ظروف پلاستیکی غذا، بطری آب و سایر محصولات مصرفی استفاده می‌کنند احتمال چاقی را افزایش نمی‌دهند و عوارض جانبی کمتری به بدن و سلول‌ها 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 و قدردانی:

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

اندازه‌گیری ترشح گلیسرول اغلب برای تشخیص عملکرد و وضعیت فیزیولوژیک آدیپوسیت‌ها استفاده می‌شود. سلول‌های تحت درمان با BPA تجمع تری گلیسیرید 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 آدیپوژن و استئوژن را افزایش می‌دهد که با افزایش بیان mRNA از گلوکز ترانسفر (GLUT4)، لیپوپروتئین لیپاز (LpL)، گاما گیرنده پرولیفراتور پرولیفراتیک (PPAR γ)، 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 اتوفازی 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. همکارانش با القای بیسفنول A روی سلول‌های بنیادی چربی مشتق از فیروبللاست جنین موش، مشاهده کردند که تمایز آدیپوسیت 3T3-L1 به صورت وابسته به دوز در سلول‌ها افزایش یافت. همچنین سطح بیان PPAR γ با افزایش زیادی همراه بود (۴۰). برخی تولیدکنندگان مدعی هستند که مواد شیمیایی که برای ساخت

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.

منابع:

- 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.
- Alonso-Magdalena P, Rivera FJ, Guerrero-Bosagna C. Bisphenol-A and metabolic diseases: epigenetic, developmental and transgenerational basis. *Environmental Epigenetics*. 2016;2(3):dvw022.
- 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.
- Gopinath SD, Rando TA. Stem cell review series: aging of the skeletal muscle stem cell niche. *Aging cell*. 2008;7(4):590-8.
- Ohlstein JF, Strong AL, McLachlan JA, Gimble JM, Burrow ME, Bunnell BA. Bisphenol A enhances adipogenic differentiation of human adipose stromal/stem cells. *Journal of molecular endocrinology*. 2014;53(3):345-53.
- 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.
- Drapeau E, Nora Abrous D. Stem Cell Review Series: Role of neurogenesis in age-related memory disorders. *Aging cell*. 2008;7(4):569-89.
- Kim K, Son TG, Kim SJ, Kim HS, Kim TS, Han SY, et al. Suppressing effects of bisphenol A on the proliferation of neural progenitor cells. *Journal of Toxicology and Environmental*

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, Vandenberg 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- κ B 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, Mahdihyeh 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-Garcia 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.

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 11 β -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.