Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

The Osteogenic Effect of Zingerone on Human Umbilical Cord Stem Cells via miR-590 and Smad7 Expressions

A. H. Zafari (MSc)[1], Z. Piravar (PhD)[*1], M. Ramezani (PhD)[1]

1.Department of Biology, Faculty of Sciences, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, I.R.Iran.

***Corresponding Author: Z. Piravar (PhD)**
Address: Department of Biology, Faculty of Sciences, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, I.R.Iran.
Tel: +98 (21) 44600187. **E-mail:** Saba.piravar@gmail.com

Article Type
Research Paper

Received:
Dec 21st 2022
Revised:
Mar 5th 2023
Accepted:
May 7th 2023

ABSTRACT

Background and Objective: The Osteoblast differentiation is an essential process that causes bone stability and homeostasis. Zingerone (ZG) 4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone isolated from the ginger plant is involved in many biological processes and can be used to treat diseases as an anti-inflammatory and antidiabetic agent. This study aims to identify ZG potential to bone tissue regeneration by investigating the effect of Zingerone on human umbilical cord stem cells (hUC-MSCs) and their differentiation into osteoblasts.

Methods: In this cross-sectional study, the effect of Zingerone toxicity on 2×10^6 hUC-MSCs cells was investigated in 4 groups; one control group without any ZG and 3 groups threated with 50µM, 100µM and 200µM ZG. Cell viability was evaluated by the MTT method after 24, 48 and 72 hours. The gene expression of miR-590 and Smad7 and differentiation markers such as Osterix (OSX) and runt-related transcription factor 2 (RUNX2) were investigated by quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). The expression level of this enzyme was checked by an alkaline phosphatase (ALP) reaction.

Findings: Zingerone has significant proliferative effects on hUC-MSCs cells in 200µM ($p<0.05$). Zingerone positively affects the differentiation process of osteoblasts by influencing the expression of specific markers such as ALP ($p<0.05$ in 200µM), RUNX2 ($p<0.001$ in 200µM), and OSX ($p<0.001$). The expression of miR-590 is increased in 200µM ($p<0.05$), while that of Smad7 is decreased under the influence of different Zingerone concentrations ($p<0.001$). In fact, miR-590 suppresses Smad7 and helps the differentiation of osteoblast cells.

Conclusion: The results of this study showed that Zingron causes the differentiation of osteoblast cells by increasing the expression of specific markers of osteoblasts (OSX, RUNX2 and ALP). In addition, increasing the expression of miR-590 suppresses Smad7 and helps the differentiation of osteoblast cells.

Keywords: *Zingerone, Osteoblast Differentiation, miR-590, Smad7, ALP.*

Cite this article: Zafari AH, Piravar Z, Ramezani M. The Osteogenic Effect of Zingerone on Human Umbilical Cord Stem Cells via miR-590 and Smad7 Expressions. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2024; 26: e21.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.21]

Copyright © 2024 Babol University of Medical Sciences. Published by Babol University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Noncommercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Journal of
Babol University of Medical Sciences
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل
e-ISSN: 2251-7170 p-ISSN: 1561-4107

اثر استئوژنیک زینگرون بر سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف انسانی و بررسی بیان miR-590 و Smad7

امیرحسین ظفری (MSc)[1]، زینب پیراور (PhD)[*1]، مینا رمضانی (PhD)[1]

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

نوع مقاله
مقاله پژوهشی

دریافت:
۱۴۰۱/۹/۳۰
اصلاح:
۱۴۰۱/۱۲/۱۴
پذیرش:
۱۴۰۲/۲/۱۷

چکیده

سابقه و هدف: تمایز استئوبلاست‌ها فرآیند مهم و حیاتی است که باعث پایداری و هومئوستازی استخوان می‌شود. زینگرون (4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone (ZG) که از گیاه زنجبیل جدا می‌شود در بسیاری از فرآیندهای بیولوژیکی و درمان بیماری‌ها نقش دارد. هدف از این مطالعه بررسی تاثیر زینگرون بر سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف انسانی (hUC-MSCs) و تمایز آن‌ها به استئوبلاست‌ها می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی تاثیر زینگرون بر روی ۲×۱۰^{۶} سلول بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف در ۴ گروه بررسی گردید. ۱ گروه کنترل و ۳ گروه تیمار با غلظت‌های ۵۰ ، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکرومولار مطالعه گردیدند. تاثیر زینگرون بر بقای سلول‌های hUC-MSCs با روش MTT بعد از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بررسی گردید. بیان ژن‌های miR-590 و Smad7 و مارکرهای تمایزی مانند Osterix (OSX) و runt-related transcription factor 2 (RUNX2) به وسیله آزمایش (qRT-PCR) واکنش زنجیره‌ای پلیمراز کیفی بررسی شد. به وسیله واکنش آلکالین فسفاتاز (ALP) میزان بیان این آنزیم بررسی گردید.

یافته‌ها: زینگرون به صورت معنی‌داری اثر تکثیری بر سلول‌های hUC-MSCs به خصوص درغلظت ۲۰۰ میکرومولار داشت. زینگرون بر تمایز استئوبلاست‌ها اثر معنی‌داری داشته و بر بیان مارکرهای اختصاصی مانند ALP ($p<۰/۰۵$ در ۲۰۰ میکرومولار)، RUNX2 ($p<۰/۰۰۱$ در ۲۰۰ میکرومولار) و OSX ($p<۰/۰۰۱$) تاثیر مثبت نشان داد. تحت تاثیر غلظت‌های مختلف زینگرون miR-590 ($p<۰/۰۵$ در ۲۰۰ میکرومولار) افزایش بیان پیدا کرده در مقابل Smad7 کاهش بیان را نشان داد ($p<۰/۰۰۱$). در واقع miR-590 باعث سرکوب Smad7 شده و به تمایز سلول‌های استئوبلاست کمک می‌کند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که زینگرون با افزایش بیان مارکرهای اختصاصی استئوبلاست‌ها (OSX، RUNX2 و ALP) باعث تمایز سلول‌های استئوبلاست می‌گردد. به علاوه افزایش بیان miR-590 باعث سرکوب Smad7 شده و به تمایز سلول‌های استئوبلاست کمک می‌کند.

واژه‌های کلیدی: زینگرون، تمایز استئوبلاست‌ها، miR590، Smad7، آلکالین فسفاتاز.

استناد: امیرحسین ظفری، زینب پیراور، مینا رمضانی. اثر استئوژنیک زینگرون بر سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف انسانی و بررسی بیان miR-590 و Smad7. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۳؛ ۲۶: e۲۱.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.21]

▣ این مقاله مستخرج از پایان نامه امیر حسین ظفری دانشجوی رشته سلولی و مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر زینب پیراور

آدرس: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، دانشکده علوم پایه، گروه زیست شناسی. تلفن: ۰۲۱-۴۴۶۰۰۱۸۷ رایانامه: Saba.piravar@gmail.com

مقدمه

سلول‌های بنیادی مزانشیمی در افراد بالغ در مغز استخوان، بند ناف، بافت چربی و جفت وجود دارند و ذخایر این بافت‌ها را حفظ می‌کنند (۱). این سلول‌ها پتانسل تمایز به سلول‌های مختلف مانند استئوبلاست‌ها، سلول‌های غضروفی، چربی، عصبی و عضلانی را دارا هستند. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف (UC-MSCs) به دلیل جدا شدن از منبع گسترده و قابل دسترس و نداشتن مولفه‌های مربوط به مسائل اخلاقی، دارای ارزش کاربردی زیادی در زمینه پزشکی به حساب می‌آیند (۲).

استخوان‌ها به عنوان عضو سیستم اسکلتی و تجدید شونده بدن در ایجاد شکل بدن و پشتیبانی کننده فعالیت‌های مکانیکی و حرکتی و محافظتی بدن نقش دارند. به علاوه متعادل کننده یون‌های معدنی و تنظیم کننده متابولیسم هستند (۳). حفظ هموئوستازی استخوان‌ها تضمین کننده عملکردهای متنوع آن است. تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به استئوبلاست‌ها اساس حفظ هومئوستازی استخوان‌ها است از این رو کشف مسیرهای تمایزی و عوامل دخیل در آن ارزش زیادی دارد (۴).

زینگرون (ZG) 4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone به عنوان یک ترکیب غیر فرار در نتیجه خشک کردن زنجبیل به دست می‌آید. گزارش‌های متعددی مبنی بر فواید ZG در سلامتی انسان‌ها وجود دارد (۵). از جمله مهار رشد تومورها، اثرات ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و ضد آسیب‌های ژنتیکی و ضد آپوپتوزی القا شده توسط تابش اشعه را می‌توان به عنوان فواید ZG نام برد (۶). با این حال مطالعات روی اثر ZG بر تمایز به استئوبلاست‌ها بسیار محدود است. به عنوان مثال در مطالعه‌ای اثر مثبت ZG بر تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی موش به استئوبلاست‌ها گزارش شده است. که نقش منحصر به فرد این ترکیب را در طب ترمیمی نشان می‌دهد (۷).

microRNA ها توالی‌های تک رشته‌ای غیر کد شونده ۱۸ تا ۲۲ نوکلئوتیدی هستند که در عملکردی رقابتی با ناحیه 3'UTR در mRNA هدف ترکیب می‌شوند (۸). مطالعات مختلف نقش miRNA های مختلفی را در تمایز و حفظ بافت استخوانی نشان داده‌اند. به عنوان مثال miR-96 در تمایز و شکل گیری بافت استخوان موش از طریق مسیر سیگنالینگ Wnt نقش دارد (۹). همچنین بیان زیاد miR-214 تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی به استئوبلاست‌ها را از طریق سرکوب بتا کتنین و تضعیف مسیر Wnt/β catenin مهار می‌کند (۱۰).

اخیراً مطالعات نشان داده که Smad7 باعث مهار TGF-β از طریق تاثیر بر گیرنده آن می‌شود (۱۱). نقش Smad7 همچنین در تومورزایی و متاستاز سرطان کولورکتال، سرطان سینه، ملانوما و اندومتریال کارسینوما مشخص شده است (۱۲). به علاوه می تواند واسطه پاسخ‌های التهابی و خود ایمنی التهابی TGF-β باشد. از طرف دیگر Smad7 می‌تواند در تمایز استدوبلاست‌ها مشارکت داشته باشد هر چند نقش این فاکتور در تمایز استئوژنیک و مکانیسم‌های تنظیمی آن هنوز کاملاً مشخص نشده است (۱۳). سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف می‌توانند به سلول‌های مختلفی مانند استئوبلاست‌ها، کندروسیت‌ها، آدیپوسیت‌ها و سلول‌های دیگری تمایز یابند و با روش سلول درمانی در درمان بیماری‌های مختلف نقش داشته باشند. این مطالعه با هدف مشخص کردن تاثیر استئوژنیک زینگرون و بیان miR-590 و Smad7 در سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف انسانی انجام شد.

مواد و روش ها

این مطالعه علمی–تجربی در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی با کد اخلاق IR.IAU.CTB.REC.1400.042 تایید شد. سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف انسانی از بانک سلولی پژوهشگاه رویان خریداری شده و در محیط کشت DMEM/F12 همراه با مکمل ۱۰٪ FBS در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و اتمسفر CO2 ۵٪ و ۹۵٪ هوا انکوبه شدند. القای استئوژنیک سلول‌ها با غلظت‌های مختلف زینگرون انجام شد. سلول‌های hUC-MSCs با غلظت‌های ۵۰ µM، ۱۰۰ µM و ۲۰۰ µM زینگرون به مدت ۷۲ ساعت انکوبه شدند. گروه بدون زینگرون به عنوان کنترل در نظر گرفته شد.

بررسی تاثیر زینگرون بر تکثیر سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف با روش MTT: تست MTT به منظور بررسی سمیت سلولی ZG انجام شد. به منظور انجام این تست حدود 5×10^3 سلول در پلیت‌های ۹۶ حفره کشت شده و با غلظت‌های مورد نظر زینگرون به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار شدند. سپس محیط رویی خارج شده و ۲۰۰ میکرولیتر محلول ۰/۰۵٪ MTT (Sigma-Aldrich) به هر چاهک اضافه شد. پس از انکوبه شدن به مدت ۱ ساعت در دمای اتاق محیط رویی خارج شده و دی متیل سولفاکسید (DMSO, Sigma-Aldrich) برای حل کردن کریستال‌های فورمازون به هر چاهک اضافه شد. در نهایت دانسیته نوری (OD) در ۵۷۰ nm توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر (ترمو فیشر) اندازه گیری شد.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.21]

بررسی بیان ژن‌های اختصاصی استئوبلاست‌ها با روش واکنش زنجیره‌ای پلیمراز: کل RNA سلول‌های hUC-MSCs تیمار شده با غلظت‌های مختلف زینگرون به مدت ۷۲ ساعت، با استفاده از محلول تریزول (Sigma-Aldrich) جدا سازی شد. سنتز cDNA با استفاده از cDNA reverse transcription kit شرکت پارس توس صورت گرفت. واکنش qRT-PCR با استفاده از SYBR Green PCR Master Mix شرکت Amplicon انجام شد. بیان نسبی ژن‌ها با استفاده از فرمول $۲^{-\Delta\Delta ct}$ محاسبه گردید. از ژن بتا اکتین به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. پرایمرهای مورد استفاده در این پژوهش در جدول ۱ لیست شده‌اند.

جدول ۱. پرایمرهای استفاده شده در تمایز سلول‌های hUC-MSCs به استئوبلاست تحت تیمار با زینگرون

ژن‌ها	پرایمرهای F و R
RUNX2	CCCAGTATGAGAGTAGGTGTCC GGGTAAGACTGGTCATAGGACC
OSTERIX (OSX)	ACCCGTTGCCTGCACTCTC CACAATGTTCTCTCCCCAAGCT
miRNA-590	GGGGGAGCTTATTCATAAAA CAGTGCGTGTCGTGGAGT
Smad 7	TGTCCAGATGCTGTGCCTTCCT CTCGTCTTCTCCTCCCAGTATG
β-actin	GGCATCCTCACCCTGAAGTA TGAGTGTAAGGACCCATCGGA

آزمون سنجش آلکالین فسفاتار: پس از گذشت ۱۴ روز از تیمار سلول‌های hUC-MSCs با غلظت‌های مختلف زینگرون، سلول‌ها چند بار با PBS شستشو داده شدند و توسط بافر لیز کننده NP4O لیز شدند و محلول فوق در ۱۲۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد. سوپرناتانت (محلول رویی) جدا شده و با استفاده از کیت آلکالین فسفاتاز (پارس آزمون، ایران) فعالیت آلکالین فسفاتازی در طول موج ۴۵۰ nm با روش رنگ سنجی با استفاده از اسپکتروفتومتر مورد آزمایش قرار گرفت.

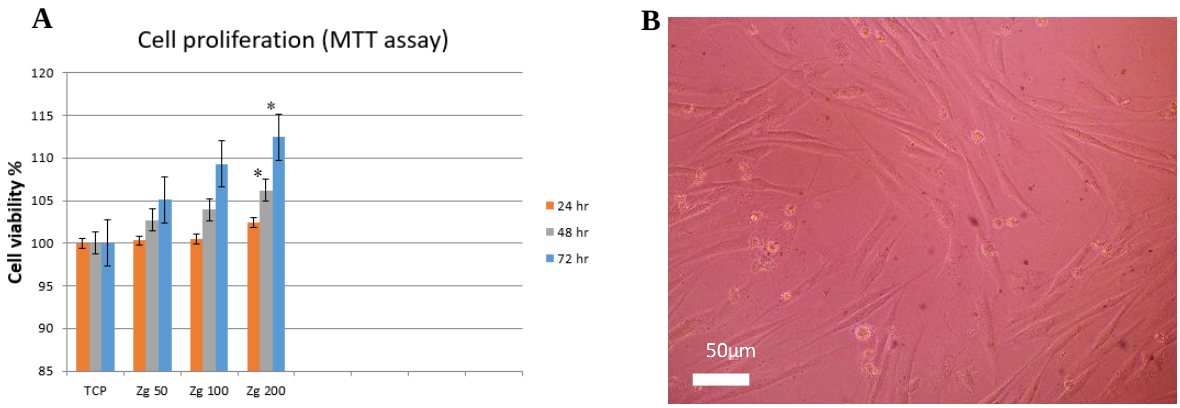
تمام آزمایشات به صورت سه بار تکرار انجام شد. داده‌های به دست آمده در نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ به صورت Mean±SD با استفاده از تست ANOVA یک طرفه و تست Tukey Kramer post hoc آنالیز شدند و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

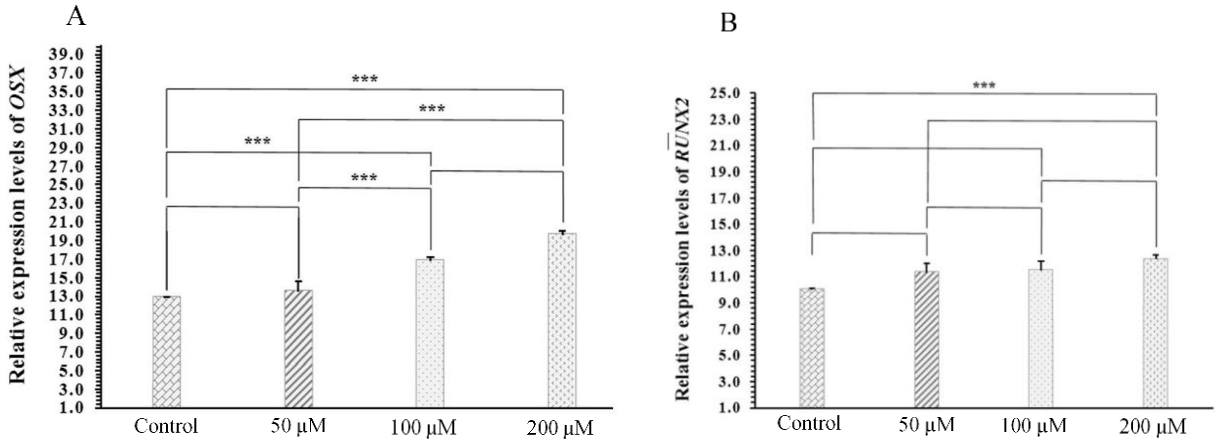
زینگرون اثر تکثیری بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف دارد: نتایج تست MTT در غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکرومولار زینگرون بر سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بند ناف نشان دهنده اثر تکثیری این ماده بر رشد و تکثیر سلول‌ها است به ویژه در غلظت ۲۰۰ میکرومولار این افزایش معنی‌دار است ($p<۰/۰۵$) (شکل ۱A). مورفولوژی سلول‌ها پس از تیمار با زینگرون بعد از ۷۲ ساعت دوکی شکل بوده و در شرایط مطلوبی از نظر رشد سلولی قرار داشتند (شکل ۱B).

تیمار سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف با زینگرون باعث تمایز سلول‌ها به استئوبلاست‌ها می‌شود: برای تعیین اثر استئوژنیک ZG بر سلول‌های hUC-MSCs بیان ژن‌های RUNX2 و Osterix در سطح mRNA با روش qRT-PCR بررسی شد. نتایج نشان داد بعد از ۷۲ ساعت تیمار سلول‌ها در غلظت‌های مختلف ZG (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکرومولار)، بیان ژن RUNX2 نسبت به کنترل افزایش بیان داشته به طوری که در غلظت ۲۰۰ µM تفاوت معنی داری نسبت به کنترل نشان می‌دهد ($p<۰/۰۰۱$). بیان ژن OSX نیز نسبت به کنترل با افزیش غلظت ZG افزایش می‌یابد ($p<۰/۰۰۱$) (شکل ۲).

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.21]



شکل ۱. اثر زینگرون بر بقا و تکثیر سلول‌های hUC-MSCs. A: نتایج تست MTT تاثیر غلظت‌های مختلف ZG بر سلول‌ها بعد از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت، B: مورفولوژی سلول‌های hUC-MSCs بعد از تیمار با ZG بعد از ۷۲ ساعت.

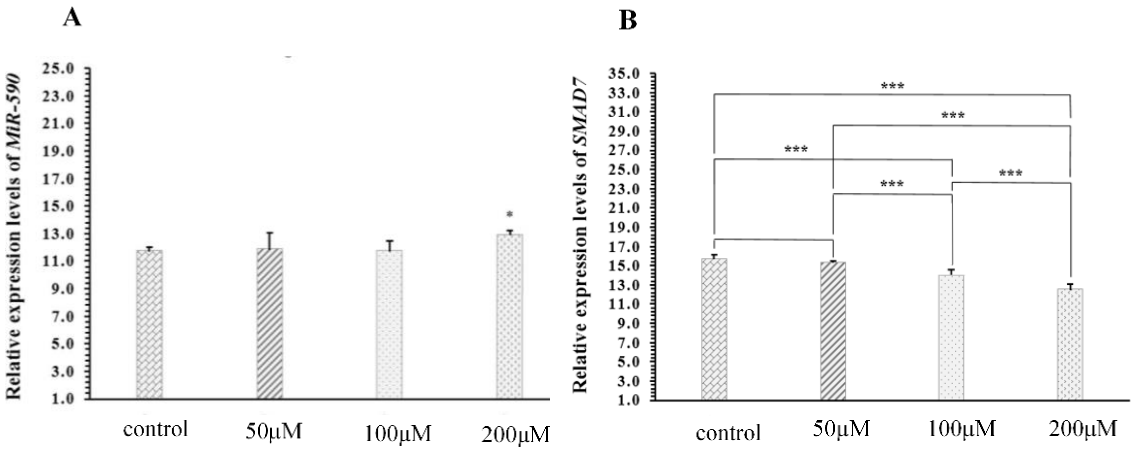


شکل ۲. اثر استئوژنیک زینگرون بر سلول‌های hUC-MSCs در سطح mRNA بعد از ۷۲ ساعت. A: بیان ژن OSX در غلظت‌های مختلف زینگرون (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکرومولار)، نسبت به کنترل افزایش بیان معنی‌داری نشان می‌دهد. B: بیان ژن RUNX2 نیز در غلظت‌های مختلف زینگرون افزایش بیان را نسبت به کنترل نشان می‌دهد. در غلظت µM ۲۰۰ تفاوت معنی‌داری نسبت به کنترل مشاهده می‌شود ($p<۰/۰۵^{***}$).

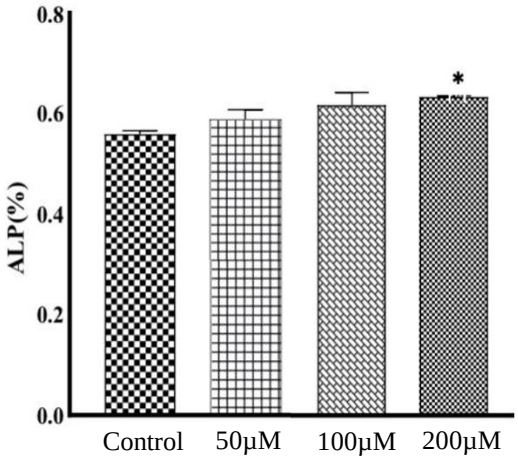
در سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف تیمار شده با غلظت‌های مختلف زینگرون miR-590 افزایش بیان پیدا کرده در حالی که Smad7 کاهش بیان پیدا می‌کند: برای تشخیص تاثیر زینگرون بر بیان miR-590 تست qRT-PCR انجام شد. نتایج نشان داد miR-590 به صورت وابسته به دوز زینگرون نسبت به کنترل افزایش بیان داشت. به خصوص این افزایش بیان در غلظت µM ۲۰۰ نسبت به کنترل معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$) (شکل ۳A) . برای تشخیص تاثیر غلظت‌های مختلف ZG بر میزان پروتئین Smad7 تست وسترن بلات انجام شد. سطح Smad7 با افزایش غلظت ZG در همه دوزها نسبت به کنترل کاهش بیان معنی‌داری را نشان داد ($p<۰/۰۰۱$) (شکل ۳B و ۳C). این داده‌ها نشان می‌دهند که miR-590 و Smad7 در سلول‌های UC-MSCs القا شده توسط زینگرون تغییر می‌کنند.

بیان آکالین فسفاتاز در سلول‌های UC-MSCs تیمار شده با غلظت‌های مختلف زینگرون: اثر استئوژنیک غلظت‌های زینگرون بر سلول‌های hUC-MSCs بعد از ۱۴ روز کشت نشان داد که با افزایش غلظت زینگرون بیان آنزیم آلکالین فسفاتاز افزایش می‌یابد به طوری که این افزایش بیان در غلظت µM ۲۰۰ در مقایسه با کنترل معنی‌دار می باشد ($p<۰/۰۵$) (شکل ۴).

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.21]



شکل ۳. تحت تاثیر ZG، miR-590 افزایش بیان پیدا کرده در صورتی که Smad7 کاهش بیان پیدا می‌کند. A: بیان miR-590 در سلول‌های hUC-MSCs تیمار شده با غلظت‌های مختلف زینگرون (۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکرومولار)، B: بیان Smad7 در سلول‌های hUC-MSCs تیمار شده با غلظت‌های مختلف ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکرومولار زینگرون. (p<۰/۰۵* و p<۰/۰۰۱*)**



شکل ٤. افزایش بیان ALP تحت تاثیر افزایش غلظت زینگرون در سلول‌های hUC-MSCs بعد از ١٤ روز. در غلظت ۲۰۰ میکرومولار زینگرون افزایش بیان آلکالین فسفاتاز معنی‌دار بوده است (p<۰/۰۵*)

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه افزایش بیان miR-590 و کاهش بیان Smad7 در سلول‌های القا شده توسط زینگرون مشاهده شد. با توجه به نقش این دو مارکر در پروسه تمایز استئوبلاست‌ها، این داده‌ها مکانیسم‌های احتمالی که زینگرون باعث تمایز سلول‌های استئوبلاستی می‌شود را آشکار می‌کنند (۱۴). با توجه به تغییر سبک زندگی مردم تمایل بیشتری به استفاده از ترکیبات طبیعی برای درمان بیماری‌ها دارند (۱۵). زینگرون ترکیب طبیعی است که طی پروسه خشک کردن از زنجبیل جدا می‌شود (۱۶). زینگرون عملکردهای بیولوژیکی زیادی مانند اثرات ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و ضد اسهال دارد (۱۷). به ویژه زینگرون اثرات مثبتی بر تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمی موشی به استئوبلاست‌ها در سطح سلولی و مولکولی داشته است (۱۸). به طور مشابه مطالعه ما نشان داد ZG در تمایز سلول‌ها به استئوبلاست با تحریک بیان مارکرهای تمایزی مانند RUNX2، OSX و ALP در سلول‌های hUC-MSCs نقش دارد. RUNX2 که در استئوبلاست‌ها و کندروسیت‌ها بیان می‌شود، به عنوان القا کننده تمایز این سلول‌ها گزارش شده است (۱۹). ALP به عنوان مارکر کلیدی در مراحل اولیه تمایز استئوبلاست‌ها در نظر گرفته می‌شود (۲۰). OSX فاکتور رونویسی حاوی انگشت روی (Zinc finger) است که برای تشکیل استخوان و تمایز استئوبلاست‌ها

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.21]

ضروری است (۲۱). همسو با مطالعات گذشته این مقاله عملکرد تمایزی زینگرون را به استئوبلاست‌ها آشکار کرد و این عملکرد از طریق بیان miR-590 تقویت می‌شود (۲۲). miRNA ها با هدف قرار دادن RUNX2 نقش مهمی در تنظیم تمایز استئوبلاست‌ها دارند. به عنوان مثال در مطالعه‌ای miR-30c در طول تمایز استئوبلاست‌ها افزایش بیان داشت (۲۳). مطالعات جدید نشان می‌دهد miR-590-5p باعث پیشبرد تمایز استئوبلاست‌ها شده و به طور غیر مستقیم با هدف قرار دادن SMAD7 ، باعث حفظ و پایداری RUNX2 می‌گردد (۲۴). در این مطالعه تیمار سلول‌های hUC-MSCs با زینگرون باعث افزایش بیان miR-590 شد که نشان دهنده نقش احتمالی آن در تنظیم Smad7 و حفاظت از RUNX2 در تمایز استئوبلاست‌ها است. Smad7 نقش تنظیمی منفی در تنظیم سیگنالینگ TGF-β1 و شکل گیری استخوان دارد (۲۵). بیان بیش از حد Smad7 در سلول‌های پره استئوبلاست‌های موشی باعث کاهش معنی‌داری در تشکیل استخوان می‌شود. تاثیر منفی Smad7 بر تمایز استئوبلاست‌ها به دلیل کاهش RUNX2 با واسطه Smurf2 بیان شده است. نتایج ما نشان دهنده تاثیر زینگرون بر تمایز سلول‌های hUC-MSCs به استئوبلاست‌ها از طریق تاثیر miR-590 بر Smad7 و حفاظت از RUNX2 است. با توجه به داده‌های به دست آمده مسیر تمایزی این سلول‌ها را می‌توان مرتبط با مسیر تنظیمی miR-590/Smad7 در نظر گرفت. بنابراین پتانسیل کاربردی برای ترمیم استخوان را خواهد داشت.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی و خانم دکتر زهرا شاهی پرسنل فعال و پر تلاش آزمایشگاه سلولی گروه زیست شناسی قدردانی می‌گردد.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.21]

References

1.Hurtado MD, Vella A. What is type 2 diabetes?. Medicine (United Kingdom). 2019;47(1):10-5.

2.Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. Lancet. 2017;389(10085):2239-51.

3.Wei F, Yang S, Guo Q, Zhang X, Ren D, Lv T, et al. MicroRNA-21 regulates Osteogenic Differentiation of Periodontal Ligament Stem Cells by targeting Smad5. Sci Rep. 2017;7(1):16608.

4.Eskildsen T, Taipaleenmäki H, Stenvang J, Abdallah BM, Ditzel N, Nossent AY, et al. MicroRNA-138 regulates osteogenic differentiation of human stromal (mesenchymal) stem cells in vivo. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011;108(15):6139-44.

5.Liu T, Wu Y, Huang T, Zhang X, Cai Y. miR-590 promotes the proliferation of HUMSCs and induces ECM synthesis by targeting Smad7. Oncol Lett. 2017;14(4):3941-6.

6.Vimalraj S, Selvamurugan N. MicroRNAs: Synthesis, Gene Regulation and Osteoblast Differentiation. Curr Issues Mol Biol. 2013;15:7-18.

7.Yoshizuka M, Nakasa T, Kawanishi Y, Hachisuka S, Furuta T, Miyaki S, et al. Inhibition of microRNA-222 expression accelerates bone healing with enhancement of osteogenesis, chondrogenesis, and angiogenesis in a rat refractory fracture model. J Orthop Sci. 2016;21(6):852-8.

8.Vishal M, Vimalraj S, Ajeetha R, Gokulnath M, Keerthana R, He Z, et al. MicroRNA-590-5p Stabilizes Runx2 by Targeting Smad7 During Osteoblast Differentiation. J Cell Physiol. 2017;232(2):371-80.

9.Vimalraj S, Partridge NC, Selvamurugan N. A positive role of microRNA-15b on regulation of osteoblast differentiation. J Cell Physiol. 2014;229(9):1236-44.

10.Preethi Soundarya S, Sanjay V, Haritha Menon A, Dhivya S, Selvamurugan N. Effects of flavonoids incorporated biological macromolecules based scaffolds in bone tissue engineering. Int J Biol Macromol. 2018;110:74-87.

11.Kornicka K, Kocherova I, Marycz K. The effects of chosen plant extracts and compounds on mesenchymal stem cells-a bridge between molecular nutrition and regenerative medicine- concise review. Phytother Res. 2017;31(7):947-58.

12.PranavKumar Shadamarshan R, Balaji H, Rao HS, Balagangadharan K, Viji Chandran S, Selvamurugan N. Fabrication of PCL/PVP Electrospun Fibers loaded with Trans-anethole for Bone Regeneration in vitro. Colloids Surf B Biointerfaces. 2018;171:698-706.

13.Ahmad B, Rehman MU, Amin I, Arif A, Rasool S, Bhat SA, et al. A Review on Pharmacological Properties of Zingerone (4-(4-Hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone). Sci World J. 2015;2015:816364.

14.Mueckler M, Thorens B. The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. Mol Aspects Med. 2013;34(2-3):121-38.

15.Menon AH, Soundarya SP, Sanjay V, Chandran SV, Balagangadharan K, Selvamurugan N. Sustained release of chrysin from chitosan-based scaffolds promotes mesenchymal stem cell proliferation and osteoblast differentiation. Carbohydr Polym. 2018;195:356-67.

16.de Girolamo L, Lucarelli E, Alessandri G, Avanzini MA, Bernardo ME, Biagi E, et al. Mesenchymal stem/stromal cells: a new "cells as drugs" paradigm. Efficacy and critical aspects in cell therapy. Curr Pharm Des. 2013;19(13):2459-73.

17.Thorens B. GLUT2, glucose sensing and glucose homeostasis. Diabetologia. 2015;58(2):221-32.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.21]

18.Balagangadharan K, Trivedi R, Vairamani M, Selvamurugan N. Sinapic acid-loaded chitosan nanoparticles in polycaprolactone electrospun fibers for bone regeneration in vitro and in vivo. Carbohydr Polym. 2019;216:1-16.
19.Horcajada MN, Offord E. Naturally plant-derived compounds: role in bone anabolism. Curr Mol Pharmacol. 2012;5(2):205-18.
20.Arumugam B, Balagangadharan K, Selvamurugan N. Syringic acid, a phenolic acid, promotes osteoblast differentiation by stimulation of Runx2 expression and targeting of Smad7 by miR-21 in mouse mesenchymal stem cells. J Cell Commun Signal. 2018;12(3):561-73.
21.Leena RS, Vairamani M, Selvamurugan N. Alginate/Gelatin scaffolds incorporated with Silibinin-loaded Chitosan nanoparticles for bone formation in vitro. Colloids Surf B Biointerfaces. 2017;158:308-18.
22.Janani C, Ranjitha Kumari BD. PPAR gamma gene--a review. Diabetes Metab Syndr. 2015;9(1):46-50.
23.Zhou T, Meng X, Che H, Shen N, Xiao D, Song X, et al. Regulation of Insulin Resistance by Multiple MiRNAs via Targeting the GLUT4 Signalling Pathway. Cell Physiol Biochem. 2016;38(5):2063-78.
24.Hou X, Tian J, Geng J, Li X, Tang X, Zhang J, et al. MicroRNA-27a promotes renal tubulointerstitial fibrosis via suppressing PPARγ pathway in diabetic nephropathy. Oncotarget. 2016;7(30):47760-76.
25.Chen T, Zhang Y, Liu Y, Zhu D, Yu J, Li G, et al. MiR-27a promotes insulin resistance and mediates glucose metabolism by targeting PPAR-γ-mediated PI3K/AKT signaling. Aging (Albany NY). 2019;11(18):7510-24.

[DOI: 10.22088/jbums.26.1.21]