مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی‌ام/شماره ۲۲۰/هفته دوم اسفند ماه ۱۳۹۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۸/۲۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۱/۱۵

بررسی اثر تستوسترون بر روی فاکتور رشد مشتق از پلاکت و فاکتور مشتق از سلول‌های استرومایی در مغز استخوان رت‌های ویستار نر

زهراالسادات مرتضوی[۱]، دکتر شقایق حق جوی جوانمرد[۲]، مریم موتمر[۱]،
سعیده بحرانی[۱]، فرید نصر اصفهانی[۱]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: از کارامدترین روش‌های ترمیم آسیب‌های بافتی، سلول‌درمانی است. امروزه از سلول‌های MSC (Mesenchymal stem cell) به دلیل قدرت بالای تمایز به انواع سلول‌ها و ترشح فاکتورهای رشد متعددی همچون PDGF (Platelet derived growth factor) و SDF-1α (Stromal cell-derived factors-1alpha) برای این منظور استفاده می‌شود. هورمون‌های جنسی با اثر بر میزان ترشح این فاکتورها، تکثیر و مهاجرت سلول‌ها و فرایندهای ترمیمی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. هدف از این پژوهش، تعیین اثر تستوسترون بر غلظت فاکتورهای PDGF و SDF-1α در مغز استخوان رت‌های نر ویستار بود.

روش‌ها: ۲۴ رت به طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند. گروه اول تحت عمل جراحی Sham قرار گرفت و مقدار ۰/۱ میلی‌لیتر روغن کنجد به عنوان دارونما دریافت کرد. سه گروه دیگر تحت عمل Orchidectomy قرار گرفتند و به ترتیب دوزهای ۰/۱ میلی‌لیتر روغن کنجد (به عنوان دارونما)، روزانه ۱ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تستوسترون محلول در روغن کنجد را به صورت زیر جلدی و به مدت سه هفته‌ی متوالی دریافت نمودند و در نهایت میزان فاکتورها در مغز استخوان استخراج شده از فمور رت‌ها اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میانگین غلظت PDGF در مغز استخوان گروه شاهد به صورت معنی‌داری کمتر از این مقدار در گروه Sham بود و در گروه‌های عقیم دریافت کننده‌ی ۱ میلی‌گرم و ۵ میلی‌گرم تستوسترون افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد دیده شد ($P < ۰/۰۵$). غلظت SDF-1α در گروه Sham نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت. این میزان در گروه عقیم دریافت‌کننده‌ی ۵ میلی‌گرم تستوسترون نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان داد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که تستوسترون موجب افزایش PDGF در مغز استخوان رت‌های نر می‌شود، در حالی که SDF-1α را کاهش می‌دهد.

واژگان کلیدی: تستوسترون، Stromal cell-derived factors-1alpha، Platelet-derived growth factor

ارجاع: مرتضوی زهراالسادات، حق جوی جوانمرد شقایق، موتمر مریم، بحرانی سعیده، نصر اصفهانی فرید. **بررسی اثر تستوسترون بر روی فاکتور رشد مشتق از پلاکت و فاکتور مشتق از سلول‌های استرومایی در مغز استخوان رت‌های ویستار نر.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۱؛ ۳۰ (۲۲۰): ۲۴۱۱-۲۴۰۳

مقدمه

بسیج سلول های بنیادی به سمت بافت های آسیب دیده‌ی بدن می‌تواند در ترمیم جراحت‌های بسیاری از اندام‌ها و بهبودی بیماری‌ها موثر باشد (۱). توانایی تمایز این سلول‌ها به سلول‌هایی همچون کاردیومیوسیت، عضلات صاف دیواره ی عروق و

۱- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی و گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: : دکتر شقایق حق جوی جوانمرد
Email: sh_haghjoo@med.mui.ac.ir

سلول‌های اندوتلیال و همچنین کاربرد این سلول‌ها در جراحت‌های مغزی، عضلانی و قلبی موجب شده است تا این سلول‌ها به طور گسترده در سلول‌درمانی‌ها مورد استفاده قرار گیرند (۴-۲).

امروزه از مهم‌ترین کاربردهای سلول‌تراپی، ترمیم بافت آسیب‌دیده‌ی قلبی است. از سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان (Mesenchymal stem cells یا MSC) و سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال (Endothelial progenitor cells یا EPC) می‌توان برای بازسازی سلول‌ها یا بافت‌های صدمه‌دیده‌ی قلبی استفاده کرد. این سلول‌ها بعد از استخراج از مغز استخوان افراد بیمار، در محیط آزمایشگاه قادر هستند به انواع سلول‌ها از جمله سلول‌های قلبی تمایز یابند.

سلول‌های MSC در بسیاری از ارگان‌ها و بافت‌ها از جمله مغز استخوان، خون محیطی، عروق خونی، ماهیچه‌های اسکلتی، قلب و کبد یافت می‌شود. گروهی از این سلول‌ها تحت عنوان Pericytes لایه‌ی خارجی عروق کوچک را تشکیل می‌دهند و برای مدت طولانی تقسیم نمی‌شوند تا در صورت نیاز فعال شوند و تکثیر یابند. به طور عمده تعداد کمی از این سلول‌ها در هر بافت یافت می‌شود که در صورت خارج شدن از بدن توانایی تقسیم آن‌ها محدود می‌شود. MSCها در صورت نیاز فعال و متحرک می‌شوند و این عمل با کارایی پایین صورت می‌گیرد به همین دلیل روند بهبود زخم‌ها بسیار آهسته است. اگر این سلول‌ها به کمک روش خاصی فعال شوند، موجب تسریع روند بهبودی می‌شوند. افزایش غلظت این سلول‌ها در محلی که به سلول برای ترمیم نیاز است، به درمان بهتر کمک می‌کند که تزریق و جایگزینی مستقیم این سلول‌ها به سایر روش‌ها ترجیح داده می‌شود (۱).

این سلول‌ها علاوه بر تمایز به سلول‌های میوسیت، با اثر پاراکرین خود (تولید فاکتورهای رشد و سایتوکین‌ها)، از طریق افزایش طول عمر سلول‌های میوسیت و فعال کردن سلول‌های پیش‌ساز برای تمایز به سلول‌های میوسیت، موجب بهبودی فعالیت میوکارد قلب می‌شوند (۵). امروزه مطالعات بسیاری از این فرضیه حمایت می‌کنند که مکانیسم‌های پاراکرین به واسطه‌ی آزادسازی فاکتورها از سلول‌های MSC، نقش اصلی را در روندهای ترمیم ایفا می‌کنند (۶).

فاکتورهای متعددی از جمله SDF-1α (Stromal cell-derived factors-1alpha)، bFGF (Basic fibroblast growth factor)، PDGF (Platelet derived growth factor) از سلول‌های بنیادی مغز استخوان ترشح می‌شوند. آزاد شدن پاراکرین فاکتور SDF-1α به واسطه‌ی تحریک ناشی از ترشح فاکتور (Vascular endothelial growth factor) VEGF، موجب به کارگیری بهتر سلول‌های بنیادی می‌شود. VEGF بیان شده توسط MSC موجب افزایش SDF-1α و گیرنده‌ی VEGF می‌شود که حرکت و لانه گزینی سلول‌های بنیادی را به طور وسیعی افزایش و با هدایت سلول‌ها به شیار قدامی بطن در قلب دچار انفارکتوس، وسعت ناحیه‌ی آسیب دیده را کاهش می‌دهد (۷). همچنین در یک مطالعه نشان داده شد که تزریق درون پوستی SDF-1α طی دوره‌ای به پوست موش‌ها به طور قابل توجهی رگ‌زایی را به همراه افزایش لکوسیت‌ها به دنبال دارد (۸).

PDGF روی رشد، مهاجرت و عملکرد سلول‌های مزانشیمی در شرایط In vitro نقش دارد (۹) و رشد

و بلوغ رگ را در طی ایسکمی قلب تحریک می‌کند. VEGF که توسط بسیاری از سلول‌ها ترشح می‌شود و به وسیله‌ی بسیاری از سیتوکین‌ها مانند PDGF تنظیم می‌گردد، در فعال کردن تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و تشکیل مویرگ نقش دارد (۱۰).

کاربردهای فراوان سلول‌درمانی در ترمیم جراحت‌های بافتی موجب شده است که امروزه طیف گسترده ای از مطالعات بالینی و پایه به بررسی ابعاد مختلف این روش بپردازند. از آن جمله مطالعه پیرامون سلول های بنیادی و عوامل مؤثر بر رشد و تکثیر این سلول‌ها است. تاکنون مطالعات متعدد به بررسی اثر عوامل گوناگون بر رشد، تکثیر، مهاجرت و جایگزینی سلول‌های بنیادی پرداخته‌اند. هورمون‌های جنسی از جمله فاکتورهای مؤثر بر این سلول‌های بنیادی هستند. در بسیاری از موارد، این هورمون‌ها به طور مستقیم از طریق اثر بر رگ‌زایی و با واسطه‌ی مکانیسم‌های Vasoreactivity اثر می‌گذارند (۱۱).

شیوع بیشتر بیماری های قلبی- عروقی در مردان نسبت به زنان می‌تواند ناشی از تأثیر متفاوت هورمون های جنسی بر این سیستم در این دو جنس باشد. مکمل ۱۷- استرادیول به طور مؤثری باعث افزایش تکثیر MSC انسان بعد از ۴ تا ۶ روز پس از تلقیح در حالت In vitro می‌شود (۱۲). این افزایش در مردان بیشتر از زنان است (۱۳) و همچنین دوز مؤثر استرادیول در دو جنس متفاوت است. این تفاوت ناشی از تفاوت در گیرنده های مرد و زن است. مکمل استرادیول در کنار افزایش تکثیر MSC، خصوصیات این سلول را از جمله مارکرهای سطحی و خاصیت تمایز آن‌ها به سلول‌های استخوانی و چربی را حفظ می‌کند (۱۴).

مطالعات در خصوص اثرات تستوسترون درون زاد و برون‌زاد بر این سلول‌ها، نتایج متفاوتی را نشان می‌دهد. در حالی که مشاهداتی نشان دهنده‌ی اثر حفاظت عروقی تستوسترون است. مطالعات دیگری از کاهش فاکتورهای رشدی در نتیجه‌ی تزریق هورمون تستوسترون یاد می‌کنند. تستوسترون اگزوژن در خرگوش‌های نر عقیم تصلب شرایین را مهار می‌کند (۱۴) و همچنین کاهش تستوسترون پلاسما همراه با افزایش سختی عروق در مردان است (۱۵). همین طور تجویز خوراکی تستوسترون در مردان مبتلا به بیماری های قلبی، پاسخ اتساع عروقی شریان بازویی را افزایش می‌دهد (۱۶). در حالی که عقیم سازی، رگ‌زایی را به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد، تکثیر سلول های اندوتلیال و رشد مجدد عروق به واسطه‌ی تستوسترون تحریک می‌شود (۱۷). با این وجود در یک مطالعه نشان داده شده است که تستوسترون باعث کاهش ترشح VEGF شده است و از طریق عقیم‌سازی می‌توان از اثرات مخرب ناشی از تستوسترون جلوگیری کرد (۱۸).

با وجود این که سلول‌های بنیادی، گیرنده‌ی آندروژن را در سطح خود بیان می‌کنند (۱۹)، ولی اطلاعات کمی در مورد مکانیسم اثر آندروژن‌ها بر روی سلول های بنیادی وجود دارد و فاکتورهای محرک رگ‌زایی وابسته به تستوسترون هنوز ناشناخته هستند.

با توجه به این که تأثیرات محرک های رشدی تستوسترون فقط به سلول های پیش‌ساز بالغ محدود می‌شود، بنابراین احتمال می‌رود که تستوسترون اثرات کمتری نسبت به استرادیول در خصوص تکثیر سلول‌های بنیادی داشته باشد (۲۰).

با توجه به محدودیت اطلاعات در زمینه‌ی

تأثیرات آندروژن‌ها بر روی MSC، در این مطالعه درصدد یافتن اثرات تستوسترون بر میزان فاکتور های رشدی ترشح شده از سلول های MSC بودیم تا از این طریق بتوان ضمن بررسی اثر این هورمون بر سلول های MSC، نوع فاکتورهای مؤثر در این مسیر را نیز شناسایی کرد. پس از کشت مغز استخوان موش های تیمار شده با تستوسترون، به منظور ارزیابی تأثیر این هورمون میزان فاکتورهای PDGF و SDF-1α با استفاده از کیت ELISA اندازه‌گیری شد.

روش‌ها

این مطالعه‌ی تجربی در گروه فیزیولوژی مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بر روی تعداد ۲۴ رت نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۶۰ تا ۱۸۰ گرم انجام شد. رت‌ها از انستیتو پاستور تهران خریداری و به مدت دو هفته در لانه ی حیوانات گروه فیزیولوژی دانشکده‌ی پزشکی، طبق رژیم استاندارد غذادهی و در شرایط مناسب دمایی نگهداری شدند (۲۱). پروتکل اجرایی به طور کامل با راهنمای استفاده از حیوانات آزمایشگاهی منطبق بود (۲۲).

رت‌ها به صورت تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی تقسیم شدند و پس از سه هفته نگهداری، گروه اول تحت عمل جراحی Sham و سایر گروه‌ها تحت عمل Orchidectomy قرار گرفتند. ابتدا رت‌ها با تزریق داخل صفاقی ترکیب کتامین ۱۰ درصد (۷۰-۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، Alfasan) و لوزین ۲ درصد (۱۳-۵ میلی گرم بر کیلوگرم، Alfasan) بیهوش شدند (۲۳).

عمل جراحی Sham به صورت ایجاد برش ۱ سانتی متری در ناحیه ی اسکلروتوم و خارج ساختن بیضه و اپی‌دیدیم و بازگرداندن آن‌ها، بدون دست کاری خاص صورت گرفت. در عمل جراحی Orchidectomy پس از ایجاد برش جراحی، بیضه به همراه قسمتی از وازدفران از اسکلروتوم خارج شد (۲۴). پس از عمل در سه نوبت ۲۰۰ میلی‌لیتر پنی‌سیلین ۸۰۰۰۰۰ واحد در میلی‌لیتر به ترتیب در روز عمل، سه روز پس از عمل و سه روز پس از نوبت دوم برای جلوگیری از عفونت به صورت داخل صفاقی به رت ها داده شد.

پس از گذشت دو هفته از عمل جراحی و از بین رفتن منبع تستوسترون داخلی، رت‌ها به مدت سه هفته‌ی متوالی با محلول‌های تزریقی تیمار شدند. گروه Sham ۰/۱ میلی‌لیتر روغن کنجد (Sigma) به عنوان دارونما و سه گروه دیگر که تحت عمل Orchidectomy قرار گرفته بودند، به ترتیب ۰/۱ میلی‌لیتر روغن کنجد (به عنوان دارونما)، ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تستوسترون (Sigma) محلول در روغن کنجد را روزانه به صورت زیر جلدی، در ناحیه‌ی کمر، دریافت کردند (۲۵).

رت ها پس از ۲۱ روز دریافت محلول های تزریقی، ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق، با کتامین ۱۰ درصد (Alfasan) و زایلازین ۲ درصد (Alfasan) داخل صفاقی بیهوش و با جابجایی نخاع گردنی کشته شدند (۲۶). برای جداسازی مغز استخوان، هر دو استخوان تیبیای رت‌ها جدا و اپی‌فیزهای آن قطع شد. استخوان‌ها به مدت ۲۰ دقیقه با دور ۲۵۰۰ سانتریفوژ گردید. بعد از سانتریفوژ، مغز استخوان به همراه ۶۰۰ میکرولیتر PBS (Phosphate-buffered saline) به داخل میکروتیوب فلاش و به طور مجدد به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۳۰۰۰ سانتریفوژ انجام شد.

سپس فاکتورهای PDGF و SDF-1α نمونه‌ی مغز استخوان استخراج شد و با استفاده از کیت ELISA (R&D system) اندازه‌گیری گردید.

نتایج توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) و با استفاده از آزمون‌های One way ANOVA و سپس LSD مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت. اختلاف در سطح احتمال با $P < ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

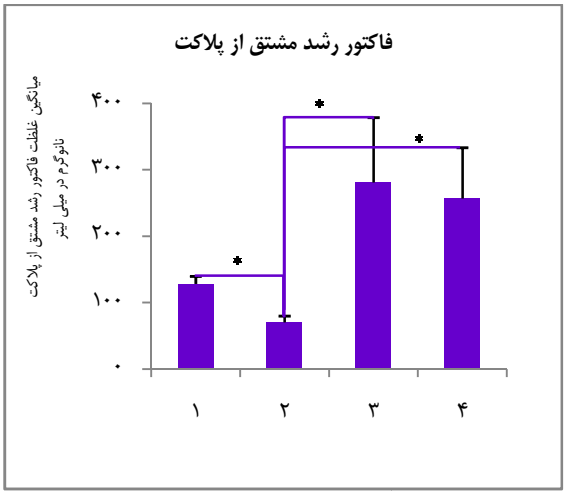
یافته‌ها

نتایج به دست آمده از اندازه‌گیری غلظت PDGF در گروه‌های دریافت کننده‌ی هورمون تستوسترون و گروه شاهد در شکل ۱ نشان داده شده است.

همان طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، میانگین غلظت PDGF در مغز استخوان گروه شاهد ارکیدکتومی شده (۲۱/۰۴ ± ۷۰/۲۸ نانوگرم در دسی لیتر) به صورت معنی‌داری کمتر از این مقدار در گروه Sham (۲۵/۲۹ ± ۱۲۸/۲۲ نانوگرم در دسی‌لیتر) بود ($P < ۰/۰۵$).

همچنین غلظت این فاکتور در گروه هایی که تحت گنادکتومی قرار گرفتند و میزان ۱ و ۵ میلی‌گرم تستوسترون دریافت کردند، به ترتیب برابر با ۱۹۵/۰۲ ± ۲۸۱/۰۹ و ۱۷۱/۲۶ ± ۲۵۶/۶۱ نانوگرم در دسی‌لیتر بود که افزایش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد داشت ($P < ۰/۰۵$). تفاوت در غلظت فاکتور PDGF در رت هایی که میزان ۱ میلی‌گرم تستوسترون دریافت کرده بودند نسبت به گروه دریافت کننده ی ۵ میلی‌گرم تستوسترون معنی‌دار نبود ($P < ۰/۰۵$).

شکل ۲ غلظت SDF-1α را در گروه‌های مختلف نشان می دهد. غلظت این فاکتور در مغز استخوان



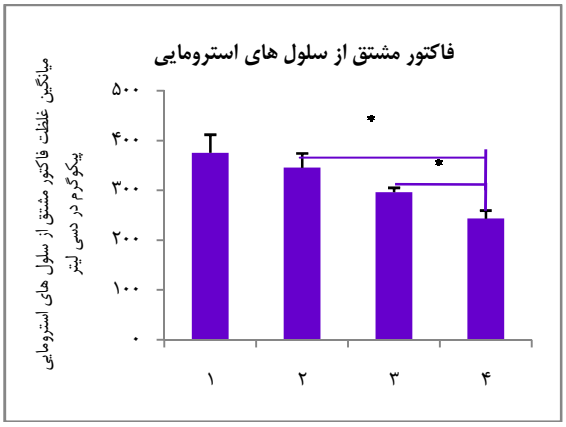
شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین غلظت PDGF (Platelet derived growth factor) در مغز استخوان

گروه‌های مختلف آزمایش:

۱- تحت جراحی Sham با تزریق روغن کنجد، ۲- تحت جراحی گنادکتومی با تزریق روغن کنجد، ۳- تحت جراحی گنادکتومی با تزریق روزانه ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تستوسترون محلول در روغن کنجد و ۴- تحت جراحی گنادکتومی با تزریق ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تستوسترون محلول در روغن کنجد

***: $P < ۰/۰۵$**

گروه Sham (۸۱/۷۴ ± ۳۷۵/۳۸ پیکوگرم در دسی‌لیتر) نسبت به گروه شاهد (۷۰/۱۰ ± ۳۴۵/۵۲ پیکوگرم در دسی‌لیتر) تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($P < ۰/۰۵$). با این وجود این میزان در گروه گنادکتومی شده‌ی دریافت‌کننده‌ی ۵ میلی گرم بر کیلوگرم تستوسترون (۳۹/۶۲ ± ۲۴۳/۳۵ پیکوگرم در دسی‌لیتر) نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P < ۰/۰۵$). اگر چه کاهش غلظت این فاکتور در گروه گنادکتومی‌شده‌ی دریافت‌کننده‌ی ۱ میلی گرم بر کیلوگرم تستوسترون نسبت به گروه شاهد نیز دیده شد، اما از نظر آماری معنی دار نبود ($P > ۰/۰۵$). همچنین کاهش غلظت SDF-1α بین دو گروه دریافت کننده‌ی هورمون معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۵$).



شکل ۲. مقایسه‌ی میانگین غلظت SDF-1α (Stromal cell-derived factors-1alpha) در مغز استخوان گروه‌های مختلف آزمایش:

۱- تحت جراحی Sham با تزریق روغن کنجد، ۲- تحت جراحی گنادکتومی با تزریق روغن کنجد، ۳- تحت جراحی گنادکتومی با تزریق روزانه ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم تستوسترون محلول در روغن کنجد و ۴- تحت جراحی گنادکتومی با تزریق ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تستوسترون محلول در روغن کنجد
***:P < ۰/۰۵**

بحث

فاکتورهای رشدی مترشحه از سلول های بنیادی، نقشی محوری در مهاجرت، استقرار و تجمع این سلول‌ها در بافت‌های آسیب دیده از جمله بافت ایسکمی قلبی بر عهده دارند (۲۷). هورمون های جنسی از طریق اثر بر غلظت این فاکتورهای رشدی، مکانیسم‌های ترمیمی را تحت تأثیر قرار می‌دهند.

در پژوهش حاضر، تزریق ۱ و ۵ میلی‌گرم تستوسترون به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن، منجر به افزایش میانگین غلظت PDGF در مغز استخوان رت ها گردید؛ در حالی که میزان این فاکتور در رت‌های عقیم شده‌ای که هورمون دریافت نکردند، کاهش چشمگیری را نشان داد.

تاکنون در خصوص اثرات هورمون های جنسی بر میزان فاکتور های رشدی از جمله PDGF مطالعات محدودی صورت گرفته است. نتیجه‌ی این پژوهش اثر افزایشی تستوسترون را در ترشح PDGF تأیید می‌کند و با یافته‌های به دست آمده از مطالعات دیگر نیز منطبق است. در مطالعه‌ی Antus و همکاران نشان داده شد که تزریق تستوسترون در رت های عقیم دریافت‌کننده‌ی پیوند کلیه، با افزایش سطح mRNA زنجیره های فاکتور PDGF-A، باعث افزایش میزان این فاکتور می‌شود؛ در حالی که هورمون استروژن با کاهش بیان mRNA، میزان فاکتور های فوق را کاهش می‌دهد؛ این یافته نشان‌دهنده‌ی نقش اساسی هورمون‌های جنسی در تکامل نفروپاتی آلوگرافت مزمن است (۲۸). البته پژوهشی که توسط Kolodgie و همکاران انجام شد، نشان داد که افزایش هورمون تستوسترون دارای تأثیراتی بر اندوتلیوم عروقی است که این اثر از طریق مکانیسم مهاجرت سلولی القا شده به واسطه‌ی افزایش PDGF نمی‌باشد (۲۹).

یافته های ما در خصوص اثر غلظت های مختلف تستوسترون بر میزان فاکتور SDF-1α نشان داد که این هورمون در غلظت ۵ میلی گرم تستوسترون به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن موجب کاهش سطح این فاکتور در مغز استخوان رت‌ها می‌شود. مطالعه‌ای با نتایج مشابه چنین گزارش کرد که افزودن ۵- دی هیدروکسی تستوسترون به محیط‌های کشت سلول های بنیادی استخراج شده از مغز استخوان رت‌های نر، موجب کاهش میزان SDF-1α می‌شود که نشان از اثر تنظیمی منفی هورمون بر ساخت فاکتور SDF-1α از مغز استخوان دارد.

آنالیزهای دیگر نشان داد که بیان mRNA فاکتور SDF-1α نیز با افزودن ۵ آلفا- دی هیدروکسی تستوسترون کاهش می یابد. از آن جایی که این فاکتور نقشی اساسی در تکثیر و بقای سلول های پیش ساز

خونی دارد، دی‌هیدرو تستوسترون می‌تواند این رشد و بقا را سرکوب کند.

اثر متناقص بین آندروژن‌ها و SDF-1α می‌تواند بخشی از مکانیسم تنظیمی برای هموستاز سلول های خونی باشد (۳۰). با این وجود، نتایج تحقیقات Chen و همکاران نشان داد که عقیم‌سازی موجب کاهش چشمگیر میزان SDF-1α در ایسکمی های قلبی می‌شود و همچنین بیان کرد که در مراحل اولیه‌ی انفارکتوس قلبی، تستوسترون ناکافی موجب کاهش مهاجرت و استقرار سلول‌های بنیادی $CD34^+$ از طریق کاهش میزان SDF-1α می شود. این آثار با درمان جایگزین تستوسترون برطرف می‌شود و رگ‌زایی در محل صورت می‌گیرد (۲۷).

مطالعه‌ی دیگری گزارش می‌دهد که رت‌های عقیمی که دچار حمله ی قلبی شده‌اند، اختلال عملکرد قلبی بیشتر و رگ زایی کمتری نسبت به رت های سالم نشان دادند و درمان با تستوسترون موجب افزایش رگ زایی و بهبود عملکرد قلبی از طریق افزایش فاکتور SDF-1α می‌شود (۳۱). با توجه به محدود بودن اطلاعات و پژوهش‌ها در این زمینه، تعمیم نتایج به مطالعات بیشتر نیازمند است.

نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر نشان می‌دهد که دریافت هورمون تستوسترون به صورت برون‌زاد موجب افزایش فاکتور رشدی PDGF در مغز استخوان رت های نر ویستار می‌شود، در حالی که این هورمون میزان فاکتور SDF-1α را کاهش می‌دهد.

ازدیاد فاکتور PDGF ناشی از هورمون تستوسترون در آسیب‌های بافتی، ممکن است از طریق افزایش آنژیوژنز روندهای بهبودی را تسریع بخشد، در حالی که با توجه به کاهش فاکتور SDF-1α، این احتمال وجود دارد که بر مکانیسم‌های مرتبط با واسکولوژنز بی‌تأثیر باشد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق بر اساس طرح پژوهشی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و با حمایت مالی این دانشگاه به انجام رسیده است. بر خود لازم می‌دانیم از راهنمایی‌های آقایان فریدون حق‌دوست و علیرضا زندی فر که راهگشای ما در مراحل پژوهش بودند و همچنین همکاری صمیمانه‌ی پرسنل محترم مرکز تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، تشکر به عمل آوریم.

References

1. Gnecchi M, Danieli P, Cervio E. Mesenchymal stem cell therapy for heart disease. Vascular Pharmacology 2012; 57: 48-55.
2. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cell therapy for human brain disorders. Kidney Int 2005; 68(5): 1937-9.
3. Lindvall O, Kokaia Z, Martinez-Serrano A. Stem cell therapy for human neurodegenerative disorders-how to make it work. Nat Med 2004; 10(Suppl): S42-S50.
4. Stamm C, Westphal B, Kleine HD, Petzsch M, Kittner C, Klinge H, et al. Autologous bone-marrow stem-cell transplantation for myocardial regeneration. Lancet 2003; 361(9351): 45-6.
5. Liu KD. Molecular mechanisms of recovery from acute renal failure. Crit Care Med 2003; 31(8 Suppl): S572-S581.
6. Mirotsou M, Jayawardena TM, Schmeckpeper J, Gnecchi M, Dzau VJ. Paracrine mechanisms of stem cell reparative and regenerative actions in the heart. J Mol Cell Cardiol 2011; 50(2): 280-9.
7. Tang JM, Wang JN, Zhang L, Zheng F, Yang JY, Kong X, et al. VEGF/SDF-1 promotes cardiac stem cell mobilization and myocardial repair in the infarcted heart. Cardiovasc Res 2011; 91(3): 402-11.
8. Hiasa K, Ishibashi M, Ohtani K, Inoue S, Zhao Q, Kitamoto S, et al. Gene transfer of stromal

cell-derived factor-1alpha enhances ischemic vasculogenesis and angiogenesis via vascular endothelial growth factor/endothelial nitric oxide synthase-related pathway: next-generation chemokine therapy for therapeutic neovascularization. Circulation 2004; 109(20): 2454-61.
9. Lindahl P, Karlsson L, Hellstrom M, Gebre-Medhin S, Willetts K, Heath JK, et al. Alveogenesis failure in PDGF-A-deficient mice is coupled to lack of distal spreading of alveolar smooth muscle cell progenitors during lung development. Development 1997; 124(20): 3943-53.
10. Fan Y, Yang GY. Therapeutic angiogenesis for brain ischemia: a brief review. J Neuroimmune Pharmacol 2007; 2(3): 284-9.
11. Dignat-George F, Sampol J. Circulating endothelial cells in vascular disorders: new insights into an old concept. Eur J Haematol 2000; 65(4): 215-20.
12. Fadini GP, Albiero M, Cignarella A, Bolego C, Pinna C, Boscaro E, et al. Effects of androgens on endothelial progenitor cells in vitro and in vivo. Clin Sci (Lond) 2009; 117(10): 355-64.
13. Hong L, Colpan A, Peptan IA, Daw J, George A, Evans CA. 17-Beta estradiol enhances osteogenic and adipogenic differentiation of human adipose-derived stromal cells. Tissue Eng 2007; 13(6): 1197-203.
14. Wei W, Wan Y. Thiazolidinediones on PPARgamma: The Roles in Bone Remodeling. PPAR Res 2011; 2011: 867180.
15. Dockery F, Bulpitt CJ, Donaldson M, Fernandez S, Rajkumar C. The relationship between androgens and arterial stiffness in older men. J Am Geriatr Soc 2003; 51(11): 1627-32.
16. Kang SM, Jang Y, Kim J, Chung N, Cho SY, Chae JS, et al. Effect of oral administration of testosterone on brachial arterial vasoreactivity in men with coronary artery disease. Am J Cardiol 2002; 89(7): 862-4.
17. Littleton-Kearney M, Hurn PD. Testosterone as a modulator of vascular behavior. Biol Res Nurs 2004; 5(4): 276-85.
18. Ray R, Herring CM, Markel TA, Crisostomo PR, Wang M, Weil B, et al. Deleterious effects of endogenous and exogenous testosterone on mesenchymal stem cell VEGF production. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2008; 294(5): R1498-R1503.
19. Foresta C, Caretta N, Lana A, de Toni L, Biagioli A, Ferlin A, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells in hypogonadal men. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(11): 4599-602.
20. Franck-Lissbrant I, Haggstrom S, Damber JE, Bergh A. Testosterone stimulates angiogenesis and vascular regrowth in the ventral prostate in castrated adult rats. Endocrinology 1998; 139(2): 451-6.
21. Shamberger RC, Thistlethwaite PA, Thibault LE, Talbot TL, Brennan MF. The effect of testosterone propionate on wound healing in normal and castrate rats. J Surg Res 1982; 33(1): 58-68.
22. Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council. Guide for the care and use of laboratory animals. Washington DC: National Academies Press; 1996.
23. Hart CY, Burnett JC, Jr., Redfield MM. Effects of avertin versus xylazine-ketamine anesthesia on cardiac function in normal mice. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 281(5): H1938-H1945.
24. Chai JK, Blaha V, Meguid MM, Laviano A, Yang ZJ, Varma M. Use of orchiectomy and testosterone replacement to explore meal number-to-meal size relationship in male rats. Am J Physiol 1999; 276(5 Pt 2): R1366-R1373.
25. Pluchino N, Ninni F, Casarosa E, Lenzi E, Begliuomini S, Cela V, et al. Sexually dimorphic effects of testosterone administration on brain allopregnanolone in gonadectomized rats. J Sex Med 2008; 5(12): 2780-92.
26. Guillot E, de Mazancourt P, Durigon M, Alvarez JC. Morphine and 6-acetylmorphine concentrations in blood, brain, spinal cord, bone marrow and bone after lethal acute or chronic diacetylmorphine administration to mice. Forensic Sci Int 2007; 166(2-3): 139-44.
27. Chen Y, Fu L, Han Y, Teng Y, Sun J, Xie R, et al. Testosterone replacement therapy promotes angiogenesis after acute myocardial infarction by enhancing expression of cytokines HIF-1a, SDF-1a and VEGF. Eur J Pharmacol 2012; 684(1-3): 116-24.
28. Antus B, Yao Y, Song E, Liu S, Lutz J, Heemann U. Opposite effects of testosterone and estrogens on chronic allograft nephropathy. Transpl Int 2002; 15(9-10): 494-501.
29. Kolodgie FD, Jacob A, Wilson PS, Carlson GC, Farb A, Verma A, et al. Estradiol attenuates directed migration of vascular smooth muscle cells in vitro. Am J Pathol 1996; 148(3): 969-76.
30. Kim SW, Hwang JH, Cheon JM, Park NS, Park SE, Park SJ, et al. Direct and indirect effects of androgens on survival of hematopoietic progenitor cells in vitro. J Korean Med Sci 2005; 20(3): 409-16.
31. Dahlqvist R, Lange R, Cheymol G, Orme M, Sjöqvist F. European Journal of Clinical Pharmacology becomes the official organ of European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. European Journal of Clinical Pharmacology 1995; 48(5): 317-8.

Journal of Isfahan Medical School

Vol. 30, No. 220, 2nd Week, March 2013

Received: 13.11.2012

Accepted: 03.02.2013

The Effect of Testosterone on the Amount of Platelet Derived Growth Factor and Stromal Cell-Derived Factors-1Alpha in Bone Marrow of Male Wistar Rats

Zahra Sadat Mortazavi[1], Shaghayegh Haghjooy Javanmard MD, PhD[2], Maryam Motamer[1], Saeideh Bahrani[1], Farid Nasr Esfahani

Original Article

Abstract

Background: One of the most efficient methods of damaged tissue regeneration and repairment is cell therapy; nowadays is used from mesenchymal stem cells (MSC) because of high capacity of these cells for self-renewal and multi-lineage differentiation and secretion of different growth factors, like platelet derived growth factor (PDGF) and stromal cell-derived factors-1alpha (SDF-1α). Sexual hormone which affect the secretion of these factors, regulate proliferation and migration of stem cells and also, repairment processes. The purpose of this study was to determinate the effect of exogenous testosterone on the amount of PDGF and SDF-1α in bone marrow of male Wistar rats.

Methods: In this experimental study, 24 male Wistar rats randomly were divided into four groups. The first group underwent sham operation and received 0.1 ml of sesame oil as a placebo. The other three groups underwent orchidectomy operation and after two weeks received 0.1 ml of sesame oil (as a placebo), 1 and 5 mg/kg/day of testosterone dissolved in sesame oil respectively, subcutaneously each day for 3 weeks. Then, the amount of factors was measured in extracted femoral bone marrow using ELISA method.

Findings: The average concentration of PDGF in bone marrow of control group was significantly less than these amounts in sham group ($P < 0.05$). In castrated group received 1 and 5 mg/kg/day of testosterone, these factors increased significantly in comparison with control group ($P < 0.05$). The average concentration of SDF-1α in bone marrow of sham group did not show significant differences comparing the control group. This amount showed significant decrease in castrated group received 5 mg/kg/day testosterone comparing the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: The results showed that testosterone leads to increase the amount of PDGF in bone marrow of male rats but decrease the amount of SDF-1α.

Keywords: Platelet derived growth factor, Stromal cell-derived factor-1alpha, Testosterone, Bone marrow, Rat

Citation: Mortazavi ZS, Haghjooy Javanmard Sh, Motamer M, Bahrani S, Nasr Esfahani F. **The Effect of Testosterone on the Amount of Platelet Derived Growth Factor and Stromal Cell-Derived Factors-1Alpha in Bone Marrow of Male Wistar Rats.** J Isfahan Med Sch 2013; 30(220): 2403-11

1- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine AND Physiology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Associate Professor, Physiology Research Center AND Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Shaghayegh Haghjooy Javanmard MD, PhD, Email: sh_haghjoo@med.mui.ac.ir