بسم الله الرحمن الرحیم

تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از پایان‌نامه کارشناسی ارشد

خانم ندا حمیدی پور رشته سم شناسی پایان‌نامه کارشناسی ارشد خود را با عنوان :« بررسی مکانیسم های سمیت اورانیل استات با استفاده از مدل سلولی فیبروبلاست پوست انسان » در تاریخ ۱۳۹۰/۷/۳۰ ارائه کردند.

بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این پایان‌نامه را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می‌کنند.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:

دکتر بهرام دارایی	(استاد راهنما)	
دکتر جلال پور احمد	(استاد مشاور)	
دکتر مسعود سلیمانی	(استاد ناظر)	
دکتر محمود قاضی خوانساری	(استاد ناظر)	
دکتر ملیحه سودی	(نماینده تحصیلات تکمیلی)	

آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهشهای علمی

دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهشهای علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرحهای تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه (اثری هنری مانند فیلم، عکس، نقاشی و نمایشنامه) حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرحهای تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده ها، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و براساس آئین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب **ندا حمیدی پور** دانشجوی رشته **سم شناسی** ورودی سال تحصیلی **۱۳۸۷** مقطع **کارشناسی ارشد** دانشکده **علوم پزشکی** متعهد می شوم کلیه نکات مندرج در آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته های علمی مستخرج از پایان نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین نامه فوق الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله براساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدینوسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم».

ندا حمیدی پور
۱۳۹۱/۰۷/۳۰

آئین‌نامه پایان‌نامه (رساله)های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان‌نامه (رساله)های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت‌های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می‌شوند:

ماده ۱ : در صورت اقدام به چاپ پایان‌نامه (رساله)ی خود، مراتب را قبلاً به‌طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲ : در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

" کتاب حاضر، حاصل پایان‌نامه کارشناسی ارشد نگارنده در رشته سم شناسی است که در سال ۱۳۹۰ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی جناب آقای دکتر بهرام دارایی ، مشاوره جناب آقای دکتر جلال پوراحمد از آن دفاع شده است.

ماده ۳ : به منظور جبران بخشی از هزینه‌های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می‌تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴ : در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به‌عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵ : دانشجو تعهد و قبول می‌کند در صورت خودداری از پرداخت‌های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می‌دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تامین نماید.

ماده ۶ : اینجانب ندا حمیدی پور دانشجوی رشته سم شناسی مقطع ارشناسی ارشد تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می‌شوم.

ندا حمیدی پور

۱۳۹۱/۰۷/۳۰

دانشگاه تربیت مدرس
دانشکده علوم پزشکی

پایان‌نامه

دوره کارشناسی ارشد در رشته سم شناسی

عنوان

بررسی مکانیسم‌های سمیت اورانیل استات با استفاده از مدل سلولی فیبروبلاست پوست انسان

نگارش

ندا حمیدی پور

استاد راهنما

دکتر بهرام دارایی

استاد مشاور

دکتر جلال پوراحمد

پاییز ۱۳۹۰

تقدیم به :

مادرم

دریای بی کران فداکاری و عشق که وجودم برایش همه رنج بود و وجودش برایم همه مهر

پدرم

اسوه‌ی گذشت و فداکاری که امروزم ثمره دیروز اوست

همسرم

که سایه مهربانیش سایه سار زندگیم می‌باشد، او که اسوه صبر و تحمل بوده و مشکلات مسیر را برایم تسهیل نمود

روح پاک استاد بزرگوارم جناب آقای مؤذنی

که عالمانه به من آموخت تا چگونه در عرصه زندگی، ایستادگی را تجربه نمایم

و به تمام آزادمردانی که نیک می‌اندیشند و عقل و منطق را پیشه خود نموده و جز رضای الهی و پیشرفت و سعادت جامعه، هدفی ندارند. دانشمندان، بزرگان و جوانمردانی که جان و مال خود را در حفظ و اعتلای این مرز و بوم فدا نموده و می‌نمایند.

تشکر و قدردانی

پروردگارا تو را سپاس می‌گویم به خاطر هر آنچه که بخشیدی و اینک بار دیگر شکرگذار درگاهت می‌شوم به خاطر فرصتی که برای انجام این تحقیق به من عطا نمودی. اینک که به یاری خداوند پایان نامه خود را در مقطع کارشناسی ارشد به پایان رسانده‌ام، وظیفه خود می‌دانم که از کلیه عزیزانی که به هر نحو مرا در انجام این پژوهش راهنمایی و کمک کردند، تشکر نمایم.

با نهایت احترام از جناب آقای دکتر بهرام دارایی و استاد گرانقدرم جناب آقای دکتر جلال پوراحمد که در امور پایان نامه با نظارت دقیق و مستمر مرا یاری و راهنمایی نموده و در دشواری‌های تحقیق مرا امید و یاری بخشیدند، تشکر می-کنم.

از اساتید محترم آقایان دکتر مهدی هدایتی، دکتر مسعود سلیمانی، دکتر علامه، دکتر محسنی فر و سرکار خانم دکتر سودی که افتخار شاگردی ایشان را داشتم و از محضرشان بی نهایت بهره بردم کمال تشکر را دارم. از اساتید محترم آقای دکتر مسعود سلیمانی و خانم دکتر سودی که زحمت خواندن و داوری این پایان نامه را بر عهده گرفتند کمال تشکر را دارم.

از مسئولین محترم آزمایشگاه سرکار خانم آقازاده و سرکار خانم افشار و همچنین از آقایان دکتر خرم آبادی و دکتر دانشمندی تشکر می‌نمایم.

از همکاران محترم جناب آقای دکتر سید جمال حسینی و سرکار خانم دکتر شکی که در تهیه مقاله مرا یاری نمودند بی نهایت سپاسگزارم.

از همسر مهربانم جناب آقای محمد حسین مؤذنی و پدر و مادر عزیزم که در فراز و نشیب زندگی و تحصیل تکیه گاه و پشتیبان محکم من بودند و همواره راهنمای دلسوزم و آرامش بخش لحظات زندگیم هستند، تشکر می‌کنم و از خداوند متعال سلامتی آنها را خواستارم.

در نهایت از تمام دوستان و همکلاسی‌های عزیزم که در طول این دوره از لطف و مساعدت‌شان بهره بردم و در کنارشان روزهای زیبایی را تجربه کردم، کمال تشکر و سپاسگذاری را دارم.

چکیده

سمیت اورانیوم ضعیف شده به عنوان یکی از محصولات جانبی ساخت تسلیحات هسته‌ای در چند دهه اخیر مورد توجه دانشمندان بوده است. این ترکیب بیش از یک ماده پرتوزا به عنوان یک سم شیمیایی مطرح است و تلاش‌ها در جهت شناسایی مسیرهای ایجاد سمیت آن همچنان در جریان است.در این مطالعه که با استفاده از سلول‌های فیبروبلاست پوست انسان انجام شده بود، سمیت سلولی اورانیل بیکربنات مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاکی از افزایش فعالیت متابولیکی سلول در ۲۴ ساعت اولیه تماس و کشندگی وابسته به دوز و زمان در گروه‌های تیمار شده به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بود. افت معنی دار گلوتاتیون و افزایش لیپید پراکسیداسیون نشانگر نقش تولید رادیکال‌های آزاد در سمیت اورانیل بیکربنات بود. علاوه بر این داده‌های این مطالعه نشان می‌دهد که مرگ سلولی القا شده به واسطه اورانیل بیکربنات ابتدا به صورت آپاپتوز بوده و با افزایش زمان و دوز به سمت نکروز پیش رفته است. همچنین اثرات مثبت NAC در کاهش میزان کشندگی و افزایش چشمگیر میزان مرگ در گروه‌های پیش تیمار شده با BSO نیز نشانگر نقش کلیدی سیستم گلوتاتیون در سمیت این ترکیب می باشد.علاوه بر این تداخلات اورانیل بیکربنات در محیط کشت و همچنین میزان جذب و نشر فلورسنت این ترکیب در محدوده طول موج ۶۰۰-۴۰۰ نیز مورد بررسی قرار گرفت.

کلمات کلیدی: اورانیل بیکربنات، سمیت سلولی، سلول فیبروبلاست پوست انسان

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته ۱

۱-۱ .استفاده از کشت سلول به عنوان یکی از روشهای جایگزین در سم شناسی ۲

۱-۱-۱. توضیحی بر روشهای جایگزین در سم شناسی ۲

۱-۱-۲. استفاده از کشت سلول در پیش بینی سمیت حاد in vivo ۲

۱-۱-۳. سلول های فیبروبلاست ۳

۱-۱-۴. منبع سلول های فیبروبلاست ۵

۱-۱-۵. عملکردسلولهای فیبروبلاست ۶

۱-۱-۶. انتخاب محیط کشت مناسب برای سلولها ۷

۱-۲. سمیت فلزات سنگین ۸

۱-۲-۱. اورانیوم طبیعی ۹

۱-۲-۲. خواص فیزیکی و شیمیایی ۹

۱-۲-۳. اورانیوم ضعیف شده ۱۱

۱-۲-۴. منابع تماس محیطی ۱۳

۱-۲-۵. مکانیسمهای سمیت اورانیم ۲۰

۱-۲-۵-۱.توکسیوکوکینتیک ۲۱

۱-۲-۵-۲. توکسیکودینامیک ۲۲

۱-۳. مروری بر مطالعات انجام شده ۲۴

۱-۳-۱. استفاده از سلولهای فیبروبلاست در بررسی مکانیسمهای سمیت ۲۴

۱-۳-۲. بررسی مکانیسمهای سمیت اورانیوم ضعیف شده در مطالعات پیشین ۲۴

۱-۴. هدف مطالعه ۲۵

فصل دوم: مواد و روش ها ۲۷

۲-۱. کشت سلول ۲۸

۲-۱-۱. انجماد سلولهای فیبروبلاست مشتق از پوست ۲۸

۲-۱-۲. دفریز کردن و پاساژ سلولها ۳۰

۲-۱-۳. شمارش سلولی ۳۰

۲-۱-۴. تعیین درصد زنده بودن سلول ها ۳۱

۲-۲. شتشوی وسایل مورد نیاز ۳۱

۲-۳. طرز تهیه محلولها و معرفها ۳۲

۲-۳-۱. محیط کشت DMEM ۳۲

۲-۳-۲. محیط کشت α-MEM ۳۲

۲-۳-۳. سرم جنین گاوی ۳۲

۲-۳-۴. بافر PBS ۳۳

۲-۳-۵. محلول اورانیل بیکربنات ۳۳

۲-۳-۶. محلول MTT ۳۴

۲-۳-۷. رنگ تریپان بلو (۰/۴ درصد) ۳۵

۲-۴. تیمار سلول‌های فیبروبلاست با غلظت‌های مختلف اورانیوم ۳۵

۲-۵. فیلتراسیون ۳۵

۲-۶. بررسی بقای سلولها در محدوده غلظت ۱۰۰۰-۰ میکرومولار و رسم منحنی دوز-پاسخ ۳۶

۲-۶-۱. بررسی کشندگی با استفاده از تست MTT ۳۶

۲-۶-۲. بررسی کشندگی با استفاده از اندازهگیری نشت آنزیم لاکتات دهیدروژناز(LDH) ۳۷

۲-۷. اندازه گیری آپوپتوز ۳۷

۲-۸. اندازه گیری لیپیدپراکسیداسیون ۳۸
۲-۹. اندازه گیری سطح گلوتاتیون ۳۸
۲-۱۰. بررسی تأثیر پیش تیمار با بوتیونین سولفوکسامین (BSO) و ان- استیل سیستئین (NAC)..... ۴۰
۲-۱۱. بررسی سمیت DU در حالت مقاومت سلول به رادیکالهای آزاد اکسیژن درونزاد ۴۰
۲-۱۲. اندازه گیری فعالیت میتوکندری ۴۱
فصل سوم نتایج ۴۲
۳-۱. منحنی دوز-پاسخ سلولهای فیبروبلاست در حضور اورانیل بیکربنات ۴۳
۳-۲. مقایسه کشندگی به دو روش نشت آنزیم لاکتات دهیدروژناز و سنجش MTT ۴۴
۳-۳. روند القای آپاپتوز و نکروز در سلولهای تیمار شده با اورانیل بیکربنات ۴۵
۳-۴. افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در گروههای تیمار شده با اورانیل بیکربنات ۴۷
۳-۵. کاهش سطح گلوتاتیون در گروههای تیمار شده با اورانیل بیکربنات ۴۹
۳-۶. تأثیر پیش تیمار با NAC بر بقای سلول‌های فیبروبلاست تیمار شده با اورانیل بیکربنات ۵۱
۳-۷. تأثیر پیش تیمار با BSO بر بقای سلولهای فیبروبلاست تیمار شده با اورانیل بیکربنات ۵۲
۳-۷-۱. مدل اول..... ۵۲
۳-۷-۲. مدل دوم ۵۳
۳-۸. فعال شدن میتوکندری پیش از بروزکشندگی ۵۴
فصل چهارم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها..... ۵۵
منابع ۷۱
چکیده انگلیسی..... ۷۹

فهرست جداول

جدول ۱-۱- فعالیت برخی مواد رادیواکتیو در مقایسه با اشکال مختلف اورانیوم..... ۱۰

جدول ۱-۲-خواص ایزوتوپهای اورانیوم ۱۰

جدول ۱-۳- فعالیت‌های ایزوتوپ‌های موجود در DU ۱۲

جدول ۱-۴- آزمایشات روی افراد ناتو و کشورهای غیر ناتو مشارکت‌کننده در ماموریت‌های ناتو ۱۶

جدول ۱-۵- غلظت اورانیوم در برخی سیستم‌ها و مواد..... ۲۰

جدول ۳-۱- مقایسه کشندگی به دو روش نشت LDH و MTT ۴۴

جدول ۳-۲- روند القای آپاپتوز در سلولهای تیمار شده با اورانیل بیکربنات ۴۶

جدول ۳-۳-میزان تولید مالون دی آلدهاید درگروه کنترل وسلولهای تیمار شده با اورانیل بیکربنات ۴۸

جدول ۳-۴-تغییرات سطح گلوتاتیون در سلولهای تیمار شده با اورانیل بیکربنات ۴۹

فهرست نمودارها

نمودار ۳-۱- منحنی دوز پاسخ اورانیل بیکربنات در ۲۴ ساعت اول.....۴۳

نمودار ۳-۲- مقایسه کشندگی به دو روش نشت LDH و MTT ۴۵

نمودار ۳-۳- میزان تولید MDA درگروه کنترل وسلول‌های تیمار شده با اورانیل بیکربنات ۴۷

نمودار ۳-۴- تغییرات سطح گلوتاتیون در سلول‌های تیمار شده با اورانیل بیکربنات..... ۵۰

نمودار ۳-۵- تغییرات درصد بقای سلولهای تیمار شده در حضور و عدم حضور NAC ۵۱

نمودار ۳-۶- تغییرات درصد بقا در گروه های تیمار شده در حضور و عدم حضور BSO ۵۲

نمودار ۳-۷- مقایسه تأثیر حضور(+)CM و عدم حضور(-)CM محیط پیشین ۵۳

نمودار ۳-۸- تغییرات فعالیت میتوکندری پس از تیمار سلول‌ها با اورانیل بیکربنات..... ۵۴

فهرست شکل‌ها

شکل۱-۱ نمایی ازسلول فیبروبلاست ۵

شکل ۱-۲- نمایی از منابع و عملکردهای سلولهای فیبروبلاست ۶

شکل ۱-۳- چگونگی تولید DU ۱۳

شکل ۱-۴- مسیرهای Du در محیط‌های ورود به سیستم‌های بیولوژیکی و انسان ۱۸

شکل ۲-۱- نمایی از سلولهای فیبروبلاست کشت داده شده با بزرگنمایی۴۰..... ۲۹

شکل ۴-۱- مسیرهای افزایش بقا و رشد سلولها در حضورNAC ۶۴

شکل ۴-۲- تصویر میکروسکوپ فلورسانس ۶۹

شکل۴-۳- میزان نشر اندازه گیری شده برای چهار ترکیب اورانیل ۶۹

فصل اول

مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته

۱-۱. استفاده از کشت سلول به عنوان یکی از روش‌های جایگزین در سم شناسی

۱-۱-۱. توضیحی بر روشهای جایگزین در سم شناسی

در سال ۲۰۰۷، کمیته تحقیقات ملی امریکا گزارشی را با عنوان " تست‌های سم شناسی در قرن ۲۱: یک دیدگاه و یک استراتژی" به منظور ایجاد انقلابی در تست‌های بررسی سمیت آلاینده‌های محیطی منتشر ساخت. بیان این دیدگاه بر این اساس بود که عوامل محیطی از طریق ایجاد اختلال در مسیرهای مسئول حفظ سلامت انسان باعث بروز نتایج نامطلوب می شوند. بر اساس این دیدگاه یک تغییر پایه ای در نحوه بررسی سمیت عوامل محیطی ایجاد شد بدین صورت که هدف سمیت از مشاهده اثر نهایی در حیوانات آزمایشگاهی به سمت شناسایی دقیق مسیرهای مسئول بروز اثر سمی سوق پیدا کرد. شناسایی دقیق مسیرهای ایجاد سمیت، مستلزم استفاده از روش های in vitro و همچنین کمی سازی دوز- پاسخ با استفاده از روش‌های محاسباتی بود[۱, ۲]. ناگفته پیداست که شناسایی دقیق تمام مسیرهای سمیت نیازمند تلاش همه جانبه دانشمندان و همکاری بخش‌های مختلف جامعه علمی است و ممکن است ۱۰ تا ۲۰ سال نیز به طول بیانجامد. یکی از بخش های مهم این پروژه، ایجاد روش‌های غربالگری سریع in vitro با استفاده از بافت و یا رده‌های سلولی انسانی به منظور شناسایی دقیق مسیرهای اختلال ایجاد شده به وسیله عوامل محیطی است[۱, ۲].

۱-۱-۲. استفاده از کشت سلول در پیش بینی سمیت حاد *in vivo*

استفاده از روش‌های آزمایشگاهی کشت سلولی به عنوان جایگزینی در پیش بینی سمیت in vivo قریب به ۵۰ سال است که مورد توجه دانشمندان قرار گرفته است. از اواسط دهه ۱۹۸۰، بررسی سمیت

in vitro با پیشرفت سریعی همراه بوده و در حیطه‌های مختلف علوم از جمله بررسی سمیت‌های محیطی، دارویی، شیمیایی و آرایشی- بهداشتی کاربرد داشته است. در همین زمینه بررسی‌های فراوانی انجام شده است که حاکی از همبستگی قابل قبول نتایج آزمایش‌های in vitro و داده‌های in vivo می‌باشد. پیش بینی می‌شود که تست‌های بررسی سمیت in vitro، به همراه مجموعه ای از تست‌های تکمیلی بتواند جایگزین مناسبی برای پروتکل‌های حیوانی در غربالگری مواد شیمیایی خطرناک باشد[۱, ۲]

۱-۱-۳. سلول فیبروبلاست

سلول‌های فیبروبلاست سلول‌هایی دوکی شکل‌اند که در اکثر بافت‌ها و اندام‌های بدن یافت می شوند و با ملکول‌های ماتریکس خارجی[1]همراه‌اند[۳].در واقع فیبروبلاست‌ها سلول‌هاییغیر التهابی،غیر اپیتلیال و غیر واسکولار می‌باشند که تشکیل دهنده جزء سلولی اصلی بافت ارتباطی هستند و در کامل کردن ساختار آنها نقش مهمی دارند[۳]. آنهادر بافت همبند تکامل یافته، اجزای خارج سلولی یعنی رشته‌ها و ماتریکس را می سازند[۳].از ویژگی‌های آن‌ها بیان ویمنتامین[2](این رشته ها نوع عادی فیلامین های بینابینی اند و به عنوان شاخص سلول های مشتق شده از مزانشیم رویانی محسوب می شوند) در حالت فقدان دسمین و اکتین عضلات صاف آلفا می‌باشد[۴]. بعضی بافت شناس‌ها شکل نسبتاً غیر فعال این سلول‌ها را فیبروسیت [3] می‌نامند. اما این سلول‌ها در بافت همبند بالغ در طی تکامل دارای ظرفیت فیبروژنزیس هستند. بدین خاطر برخی ترجیح می دهند از اصطلاح فیبروبلاست در تمام وضعیت‌ها استفاده کنند. شکل این سلول‌ها در شرایط مختلف تغییر می‌کند. آن‌ها معمولاً بین نوارهای رشته کلاژن ردیف می شوند و در برش‌ها، سلول‌های بیضی با استطاله انتهایی باریک و بلند هستند. در سایر وضعیت‌ها سلول‌هایی پهن، ستاره‌ای شکل با چندین زائده بلند و باریک هستند. هسته سلول های فیبروبلاست اغلب

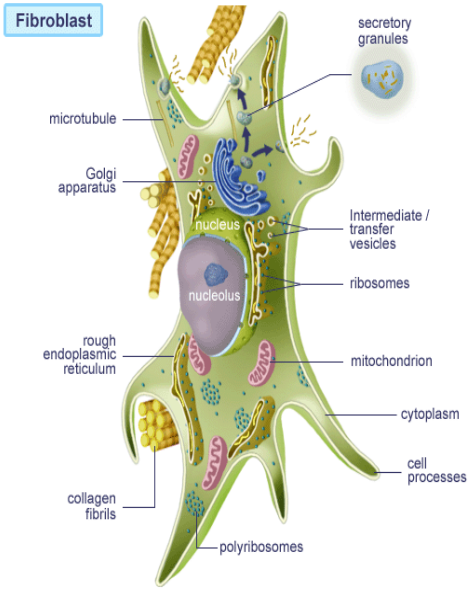
[1] - Exteracellular matrix molecules(ECM)
[2]-Vimentamin
[3]-fibrocyte

طویل به نظر می رسند. وقتی که سلول ها نسبتاً غیر فعالند سیتوپلاسم آنها به همراه رشته های کلاژن مجاورش ائوزینوفیل به نظر می رسد[۳].

فیبروبلاست‌ها سلول اصلی بافت همبند می باشند. این سلول‌ها نقش مهمی در ترمیم بافتی دارند. اما در عفونت‌های مزمن می توانند فیبروز و اسکار[1]ایجاد کنند. فیبروبلاست ها با ترشح سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها فعالانه در پاسخ های التهابی شرکت می کنند. به علاوه این سلول‌ها در موضع التهاب تحت تاثیر سیتوکین‌های دیگر می توانند ملکول‌های چسبان متعددی را بیان کنند که به طور مستقیم با لنفوسیت‌ها و سلول‌های ایمنی در بافت ملتهب واکنش بدهند. در میکروگراف‌های الکترونی هسته بیضی شکل کشیده آنها، حاوی یک یا دو هستک و توده های کوچک کروماتین در کنار غشاء هسته می‌باشد. یک سانتریول زوج و یک گلژی و میتوکندری و رتیکولوم اندوپلاسمیک[۷] در نزدیکی هسته استقرار یافته است. شبکه اندوپلاسمیک خشن در فیبروبلاست‌های غیر فعال، پراکنده و کم هستند ولی در بافت‌های همبند در حال تراکم فراوان هستند(شکل ۱-۱). فیبروبلاست‌های فعال حاوی رتیکلوم اندوپلاسمی فراوان و ترشحات ماتریکس خارج سلولی (ECM [2]) از جمله کلاژن‌ها و پروتئوگلایکان‌ها وفیبرونکتین‌ها هستند. پروتئین‌های اسکلت سلولی همراه با اینتگرین‌های سطح سلول و ECM منجر به تسریع توانایی حرکت سلول ها و تولید نیروی انقباضی مهمی میشود که در درمان زخم ها نقش دارد[۳]. به علاوه این سلول ها میزان ECM را به وسیله تولید متالوپروتئینازها تنظیم می‌کنند و در تنظیم التهاب و درمان زخم‌ها شرکت دارند. در اندام‌های سالم فیبروبلاست‌ها دارای شاخص‌های تکثیری پائینی می باشند و دارای حداقل ظرفیت متابولیکی می باشند ولیکن در طول بهبودی زخم‌ها فیبروبلاست ها شروع به تکثیر نموده و میزان بیشتری از اجزاء ECM را تشکیل می دهند، این فیبروبلاست‌ها را به اصطلاح فعال شده گویند که توانایی تولید کموکاین‌های مختلفی را دارند که به تقویت حضور سلول‌های گلبول سفید خون به محل زخم منجر

[1] Scar
[2] Extra cellular matrix

می‌شود و بعد از بهبودی بافت آسیب دیده یک کاهش در تعداد فیبروبلاست های فعال مشاهده می شود[۳].



شکل۱-۱ نمایی ازسلول فیبروبلاست[۳]

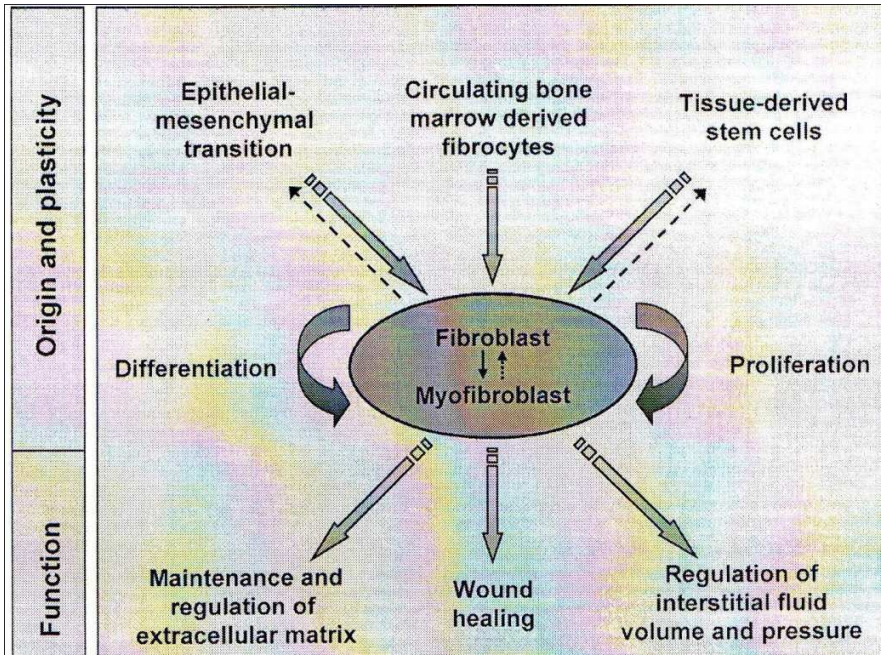
۱-۱-۴. منبع سلول های فیبروبلاست

سلول‌ها از لحاظ رویان شناسی دارای منشأ مزانشیمی هستند و از حالت فیبروبلاست‌های غیر انقباضی تا میوفیبروبلاست‌های انقباضی متغیر می باشند. فیبروبلاست‌ها می توانند به میوفیبروبلاست‌ها متمایز شوند و این فرایند قابل برگشت می‌باشد. جمعیت فیبروبلاست‌ها می تواند از گذار اپیتلیال به مزانشیمی[۱]، فیبروسیت های مشتق شده از مغز استخوان و سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت، حفظ و تکثیر یابند[۳].

[1]-Epithelial-mesenchymal transition

۱-۱-۵. عملکردسلول‌های فیبروبلاست

یکی از مهمترین کاربردهای سلول‌های فیبروبلاست تولید وحفظ ECM در بافت و اندامی است که در آن حضور دارد. این سلول‌ها از لحاظ متابولیکی سلول‌های بسیار فعالی هستند و توانایی سنتز و ترشح اکثر ترکیبات ECM از جمله کلاژن‌ها، پروتئوگلایکان‌ها و لامینین و فیبرونکتین را دارند. فیبروبلاست‌ها به طور مداوم باعث سنتز پروتئین‌های ECM می شودو تخمین زده شده که هر سلولی می تواند به طور تقریبی ۳/۵ میلیون ملکول پروکلاژن در روز تولید نماید. از عملکردهای دیگر سلول‌های فیبروبلاست تنظیم حجم مایع بین بافتی می باشد(شکل ۱-۲) [۳].



شکل۱-۲- نمایی از منابع و عملکردهای سلول فیبروبلاست[۳]