Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 35, No. 2, Summer 2025 ORIGINAL ARTICLE

Investigating the effect of micromolecules and growth factors on the proliferation of pancreatic beta cells derived from the proliferation of human induced pluripotent cells

Saeedeh Akhavan[1], Mohammad Hossein Sanati[2], Shiva Irani[1], Zahra-Soheila Soheili[3], Ayyoob Arpanaei[4]
[1] Department of Biology, School of Basic Sciences, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Department of Medical Genetics, National Research Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran
[3] Department of Biochemistry, National Institute of Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran
[4] Department of Industrial and Environmental Biotechnology, National Institute of Genetic, Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran

Abstract

Background: Induced stem cell production technology has made diabetic patients more hopeful for alternative treatment. Recently, it has been shown that the use of growth factor micromolecules can play a role in increasing insulin production.
Materials and methods: In this study, the effect of growth factors (TGF-β, EGF and HGF) and small molecules (harmin and WS6) on insulin production by beta cells was evaluated. Insulin gene expression was evaluated using RT-PCR. Also, the amount of secreted insulin was measured by ELISA. Using the MTT test, the survival rate of beta cells treated with growth factors and micromolecules was evaluated.
Results: The results of ELISA and western blot showed that the use of WS6 and harmine along with the simultaneous use of EGH, HGF and TGF-β increased protein expression and insulin secretion compared to each alone ($p<0.05$). Also, the expression of insulin gene was increased according to them. The survival time of the cells treated with growth factors and micromolecules was suitable, and with the increase in their concentration, cell death of beta cells occurred.
Conclusion: it can be said that the use of micromolecules and growth factors can have a significant effect on the proliferation of beta cells and insulin production.
Keywords: *Small molecules, pancreatic beta cells, pluripotent cells.*

Cited as: Akhavan S, Sanati MH, Irani S, SoheiliZS, Arpanaei A. Investigating the effect of micromolecules and growth factors on the proliferation of pancreatic beta cells derived from the proliferation of human induced pluripotent cells. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2025; 35(2): **129-135.**

Correspondence to: Ayyoob Arpanaei
Tel: *+98 9123372143*
E-mail: article.school2022@gmail.com
ORCID ID: 0000-0003-3872-2933
Received: 13 Jul 2024; **Accepted:** 24 Sep 2024

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-15]

[DOI: 10.61186/iau.35.2.129]

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۵، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۴، صفحات ۱۲۹ تا ۱۳۵

Original Article

بررسی تاثیر ریز ملکول‌ها و فاکتورهای رشد بر روی تکثیر سلول‌های بتا پانکراس مشتق شده از تکثیر سلول‌های پرتوان القا شده انسانی

سعیده اخوان [۱]، محمد حسین صنعتی [۲]، شیوا ایرانی [۱]، زهرا-سهیلا سهیلی [۳]، ایوب آرپنائی [۴]

[۱] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم و فناوری های همگرا، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشکده ملی مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی، تهران، ایران
[۳] گروه بیوشیمی، موسسه ملی مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی، تهران، ایران
[۴] گروه بیوتکنولوژی صنعتی و محیطی، موسسه ملی ژنتیک، مهندسی و بیوتکنولوژی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *فناوری تولید سلول‌های بنیادی القا شده، بیماران دیابتی را به درمان جایگزین امیدوارتر کرده است. اخیرا نشان داده شده که استفاده از ریز ملکول‌ها فاکتورهای رشد می‌تواند در افزایش تولید انسولین نقش داشته باشند.*

روش بررسی: *در این مطالعه تاثیر فاکتور های رشد (TGF-β ، EGF و HGF) و ریز ملکول ها (هارمین و WS6) بر روی تولید انسولین توسط سلول های بتا مورد ارزیابی قرار گرفت. با استفاده از RT-PCR بیان ژن انسولین مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین میزان انسولین ترشح شده توسط الایزا اندازه گیری شد. با استفاده از تست MTT میزان زنده مانی سلول های بتا تیمار شده با فاکتور های رشد و ریز ملکول‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت.*

یافته‌ها: *نتایج الایزا و وسترن بلات نشان داد استفاده از WS6 و هارمین در کنار و استفاده همزمان از EGH، HGF و TGF-β هم بیان پروتئین و ترشح انسولین را نسبت به هر کدام به تنهایی افزایش داد ($p<۰/۰۵$). همچنین به تناسب آنها بیان ژن انسولین نیز افزایش یافت. میزان زنده زمانی سلول‌های تیمار شده با فاکتورهای رشد و ریز ملکول ها مناسب بود و با افزایش غلظت آنها مرگ سلولی سلول‌های بتا رخ داد.*

نتیجه‌گیری: *می‌توان گفت استفاده از ریز ملکول‌ها و فاکتورهای رشد می‌تواند تاثیر چشمگیری در تکثیر سلول‌های بتا و تولید انسولین داشته باشد.*

واژگان کلیدی: *ریز ملکول‌ها، سلول‌های بتا پانکراس، سلول‌های پرتوان.*

مقدمه

دیابت شیرین از بیماری‌های متابولیک است که در آن سطوح قند خون بیشتر ار مقادیر نرمال است. دیابت یکی از علل مهم قندخون بالا، افزایش فشار خون، نارسایی کلیه، کوری و مشکلات چشمی است که در موارد پیشرفته منجر به قطع عضو می‌گردد (۱). فقدان پیشرونده سلول‌های بتای فعال منجر به از دست رفتن هموستازی گلوکز می‌گردد که علامت اصلی بیماری دیابت است؛ از این رو تلاش‌های متعددی جهت جایگزینی سلول‌های بتا از منابع خارجی (اگزوژنوس) مانند جزایر کاداوریک یا سلول های بنیادی پرتوان صورت گرفته است (۲). سلول‌های پرتوان القایی انسانی مختص بیمار امیدوارکننده‌ترین سلول‌ها جهت پزشکی بازساختی بدون نگرانی راجع به ناسازگاری ایمنی و یا سایر مسایل بحث برانگیز است. با وجود موفقیت در تولید سلول‌های

آدرس نویسنده مسئول: تهران، موسسه ملی ژنتیک، مهندسی و بیوتکنولوژی، گروه بیوتکنولوژی صنعتی و محیطی، ایوب آرپنائی (email: : article.school2022@gmailcom)
ORCID ID: 0000-0003-3872-2933
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۴/۲۳
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۷/۳

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-15]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.129]

لوزالمعده مشتق از iPSC، چالش عملی هنوز در آماده سازی سلول برای ایجاد سلول درمانی در محیط بالینی باقی مانده است و آن تولید سلول‌های فراوان جهت انتقال به بیماران است.

دیابت معمولا با تزریق روزانه انسولین درمان می‌شود، اگرچه به علت تنظیم نامتعادل قند خون بیماری‌های ثانویه متعددی را ایجاد می‌کند. پیشنهاد جدید درمان دیابت سلول درمانی آن است که بیمار را از تزریق روزانه بی نیاز کند. فناوری تولید سلول‌های بنیادی القا شده بیماران را به درمان جایگزین امیدوارتر کرده است، در حالی که هنوز چالش‌های بی‌شماری از جمله سرکوب سیستم ایمنی، تولید سلول‌های فراوان و ایجاد بستر مناسب شبه پانکراس پیش روی محققین باقی مانده است (۳).

پیوند جزایر پانکراس روش درمانی ایمن و غیرتهاجمی برای درمان دیابت نوع ۱ است. مکان مورد استفاده در پیوند امروزه کبد است که مکانی ایده آل جهت بقا و پایداری جزایر نیست و از آنجایی که بدن انسان برای ایجاد مکان مناسب پیوند محدودیت هایی دارد مکان‌های پیوند مصنوعی پیشنهاد شده‌اند (۴). چنین مکان‌هایی می‌توانند داربست هایی پلیمری باشند که ریزمحیط زیست (microenvironment) پانکراس را شبیه سازی می‌کنند و عملکرد جزایر را پشتیبانی می‌کنند (۵).

ریز مولکول‌ها موادی با وزن مولکول نسبتا کم (معمولا کمتر از ۱۰۰۰ دالتون) هستند و عمدتا از طریق فرآیندهای شیمیایی ساخته می‌شوند. برخی ریز مولکول‌های زیستی با وزن مولکولی بالاتر مثل پپتیدها و اسیدهای نوکلئیک از طریق فرآیند های زیستی تولید می‌شوند (۶). اثر آنها بر سیستم‌های زیستی با تغییر غلظت قابل تنظیم است. ریز مولکول‌ها را می‌توان به عنوان تنظیم کننده مسیرهای انتقال پیام و افزایش بازسازی بافت در مطالعات درون بدن (In Vivo) به کار برد (۷).

فاکتورهای رشد پروتئین‌هایی هستند که جنبه‌های متفاوتی از رفتار سلولی (تکثیر، تمایز، بقا و مهاجرت) را کنترل می‌کنند. این فاکتورهای محلول پاسخ‌های سلولی را از طریق رسپتورهای تراغشایی در سطح سلول هدف کنترل می‌کنند (۸).

در این تحقیق سعی شد با کاربرد هم افزایی ریز ملکول‌های هارمین و WS6 و فاکتورهای رشد (HGF ، EGF و TGF-β) شرایط مناسب‌تری برای تکثیر مقدار کافی سلول های مولد انسولین برای روش‌های سلول درمانی فراهم کنیم.

مواد و روشها

کشت سلول

سلول‌های بتا مورد استفاده در این تحقیق از موسسه ملی مهندسی ژنتیک و بیوتکنولوژی تهیه شدند. بعد از آماده سازی، سلول‌ها در محیط کشت حاوی سرم آلبومین گاوی (۱۰ ٪)، پنی سیلین/استرپتومایسین (۱ ٪)، ۲ مرکاپتو اتانول (۵۰ میکرومولار)، و محلول هپس (۲۵ میلی مولار) کشت داده شدند. فلاسک‌های حاوی سلول‌های کشت داده شده در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی گراد، CO_2دار و در شرایط مرطوب انکوبه شدند.

آزمون سمیت شناسی MTT

در این مطالعه به منظور سمیت ریز ملکول ها و فاکتورهای رشد بر روی سلول‌های بتا از آزمون MTT استفاده گردید.

وسترن بلات

برای انجام وسترن بلات ابتدا استخراج پروتئین‌ها با استفاده از روش سدیم دودسیل سولفات-پلی آکریل آمید الکتروفورز ژل ۸ درصد انجام شد. در مرحله بعد پروتئین‌ها به غشا پلی وینیلیدین دی فلوراید انتقال داده شدند. از شیر بدون چربی ۵ درصد برای بلاک کردن غشا استفاده شد. در مرحله بعد غشا به همراه آنتی بادی اولیه Insulin Rβ به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۴ درجه سانتی گراد انکوبه شدند. سپس به مدت ۲ ساعت غشا به همراه آنتی بادی ثانویه m-IgGk BP-HRP انکوبه شدند. در نهایت، باندها با استفاده از سیستم ChemiDoc XRS+ با استفاده از نرم افزار Image Lab آشکار شدند (بایو راد، آمریکا).

واکنش زنجیره ای پلیمراز کمی

استخراج RNA از سلول‌ها با استفاد از کیت شرکت یکتا تجهیز آزما بر اساس دستورالعمل آن انجام شد. سپس سنتز DNA مکمل از RNA های استخراج شده نیز منطبق بر دستورالعمل کیت مربوطه (شکرت یکتا تجهیز آزما، ایران) انجام گرفت. چرخه دما شامل دناتوراسیون اولیه به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۱۵ ثانیه در دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد و ۱ دقیقه در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد با ۴۰ چرخه در ۲۰ میکرولیتر از مخلوط اصلی PCR بود. مخلوط PCR شامل ۱۰ میکرولیتر مستر میکس سایبرگرین، نیم میکرولیتر پرایمر فوروارد، نیم میکرولیتر پرایمر ریورز، ۱ میکرولیتر DNA مکمل و ۸ میکرولیتر آب دیونیزه بود. از بتا کاتنین به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. از روش 2^{-dCt} برای محاسبات بیان نسبی استفاده شد.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-15]

[DOI: 10.61186/iau.35.2.129]

الایزا

ابتدا محیط سلول‌های β به مدت ۳۰ دقیقه در معرض گلوکز قرار گرفت. پس از قرار گرفتن در معرض گلوکز، محیط ۱۰ بار رقیق شد. ۵ میکرولیتر از محیط رقیق شده با ۷۵ میکرولیتر آنزیم کانژوگه مخلوط شد. محیط رقیق شده به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق انکوبه شد. پس از شستشو، ۱۰۰ میکرولیتر بستر سوبسترا تترا متیل بنزیدین اضافه شد و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شد. سپس ۱۰۰ میکرولیتر محلول متوقف کننده واکنش اضافه شد. جذب در ۴۵۰ نانومتر با الایزا ریدر خوانده شد.

تحلیل آماری

تحلیل های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۲ انجام شد. نمودارها با استفاده از نرم افزار PRISMA طراحی شدند. برای توصیف متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار و برای توصیف متغیرهای کیفی از فراوانی و درصد استفاده شد. P<۰/۰۵ سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

ارزیابی کشت سلول‌های بتا

سلول‌های بتا ابتدا در فلاسک‌های مخصوص محیط کشت، کشت داده شدند. بعد از رشد و رسیدن به تعداد کافی پاساژ داده شدند. سپس در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی گراد به منظور رشد انکوبه شدند. در شکل ۱ نمایی از سلول‌های بتا در حین تیمار با گلوکز نشان داده شده است (شکل ۱).

ارزیابی سمیت ریز ملکول‌ها و فاکتورهای رشد بر روی سلول‌های بتا

تست MTT برای ارزیابی اثر سیتوتوکسیک احتمالی ریز ملکول‌ها (هارمین و Ws6) و فاکتورهای رشد (EGF، HGF و TGF-β) روی سلول‌های بتا استفاده شد. غلظت ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر هارمین و ۲۰۰ نانوگرم بر میلی لیتر HGF به طور قابل توجهی زنده ماندن سلول های بتا را در مقایسه با سایر غلظت ها کاهش داد. در مقابل، استفاده از غلظت‌های مختلف Ws6، EGF و TGF-β بر زنده‌مانی سلول‌های بتا تأثیری نداشت (شکل۲).

ارزیابی بیان سطح انسولین با استفاده از واکنش زنجیره ای پلیمراز کمی

WS6 و هارمین بیان ژن انسولین را در سلول‌های بتا تیمار شده افزایش دادند. ترکیب هارمین و WS6 منجر به افزایش قابل توجهی در بیان ژن انسولین در مقایسه با شرایطی شد که سلول‌ها به تنهایی با هر یک از ریز ملکول‌ها تیمار شده بودند (P<۰/۰۵). در مورد فاکتورهای رشد، نتایج نشان داد که HGF بیان انسولین را نسبت به EGF و TGF-β افزایش می‌دهد. همچنین مشخص شد که ترکیب EGF + TGF-β در مقایسه با EGF + HGF و HGF + TGF-β منجر به کاهش بیان انسولین شد. از سوی دیگر، ترکیب سه فاکتور رشد فوق بیان انسولین را در مقایسه با شرایطی که هر یک از آنها به تنهایی با سلول‌های بتا تیمار می‌شدند، افزایش دادند (P<۰/۰۵) (شکل ۳).

ارزیابی تولید انسولین توسط سلول‌های بتا از طریق الایزا

نتایج نشان داد که هارمین منجر به ترشح انسولین بیشتر در مقایسه با WS6 شد. همچنین، ترکیب هارمین و WS6 اثر هم افزایی قابل توجهی بر ترشح انسولین نشان دادند. در مورد فاکتورهای رشد، نتایج نشان داد که ترکیب HGF + TGF-β و EGF + HGF + TGF-β باعث افزایش ترشح

شکل۱. تیمار سلول های بتا با استفاده از گلوکز. بزرگنمایی تصویر 100x

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-15]

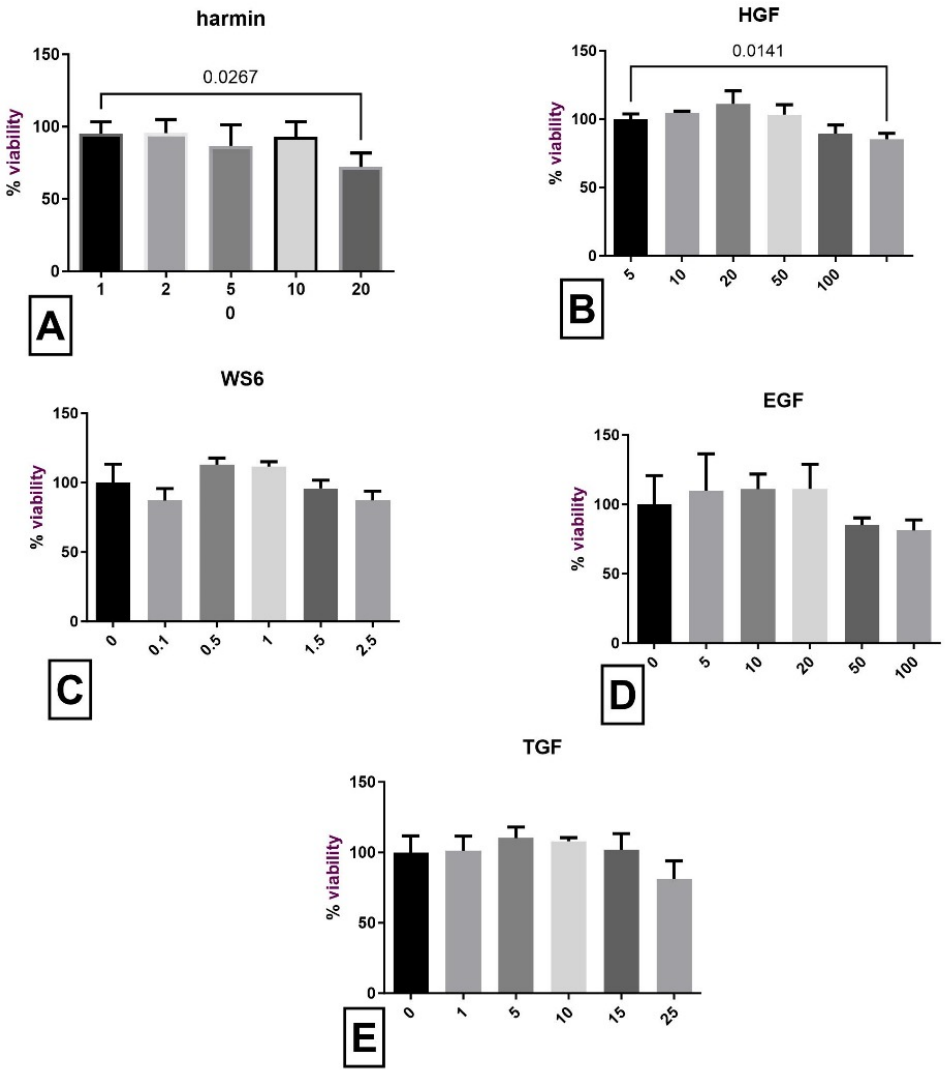
[DOI: 10.61186/iau.35.2.129]

انسولین در مقایسه با هر یک از فاکتورها به تنهایی شد (P<۰/۰۵) (شکل ۴).

نتایج نشان داد که بیان پروتئین انسولین در سلول‌های β که توسط WS6 و هارمین تیمار شده بودند در مقایسه با WS6 و هارمین به طور مستقل بیشتر بود (P<۰/۰۵). در مورد فاکتورهای رشد، نتایج نشان داد که بیان پروتئین انسولین در سلول‌های بتا تیمار شده با EGF + TGF-β + HGF در مقایسه با شرایطی که هر یک از عوامل به تنهایی به‌کار گرفته شدند، بیشتر بود (P<۰/۰۵) (شکل ۵).

بحث

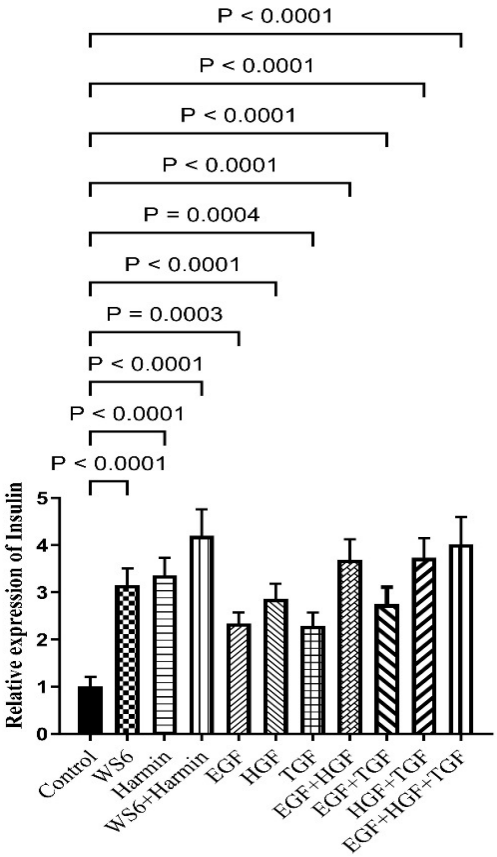
تمایز سلول‌های بتا از iPSC یکی از درمان‌های جدیدی است که امروزه برای بیماران دیابتی به کار برده می‌شود. هر چند این روش در مقایسه با تزریق انسولین برای بیماران بهتر است، با این حال تکثیر سلول‌های بتا به منظور ترشح انسولین کافی یکی از چالش‌های اساسی است. بر اساس مطالعات اخیر نشان داده شده که استفاده از ریز ملکول‌ها و فاکتورهای رشد می‌تواند در تکثیر و رشد سلول‌ها نقش داشته باشد. با این حال مطالعات بسیار کمی در ارتباط با تاثیر این فاکتورها بر روی ترشح انسولین از سلول‌های بتا انجام شده است.



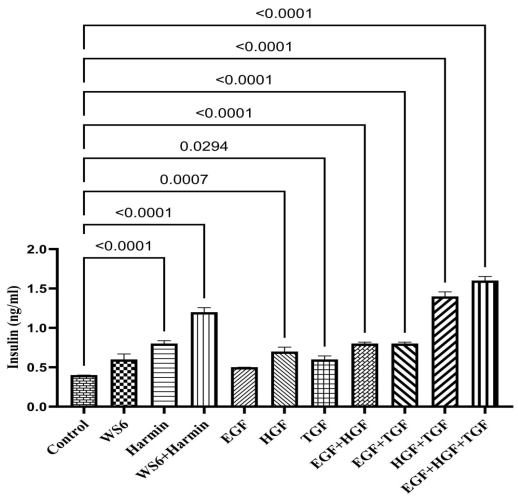
شکل ۲. میزان زنده مانی سلول های بتا (درصد). تیمار سلول ها با غلظت های مختلف ریز ملکول ها و فاکتور های رشد (نانوگرم بر میلی لیتر). A: هارمین، B: HGF، C: WS6، D: EGF ، و E: TGF-β.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-15]

[DOI: 10.61186/iau.35.2.129]

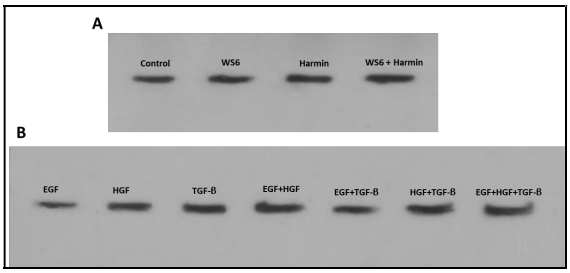


شکل ۳. میزان بیان انسولین از سلول‌های بتا در شرایط تیمار با ریزمولکول‌ها و فاکتورهای رشد مختلف



شکل ۴. میزان انسولین ترشح شده از سلول‌های بتا در شرایط تیمار با ریزمولکول ها و فاکتورهای رشد مختلف

در مطالعه حاضر نتایج نشان داد استفاده از هارمین و WS6 با یکدیگر در مقایسه با هر یک از از آنها به تنهایی باعث افزایش بیان ژن انسولین شد. علاوه بر این مشخص شد استفاده هم‌زمان از EGH, HGF and TGF-β در مقایسه با زمانی که هر یک به تنهایی مورد استفاده قرار گرفت باعث افزایش بیان انسولین شد.



شکل ۵. ارزیابی میزان پروتئین انسولین ترشح شده از سلول‌ها توسط وسترن بلات. A: ریز ملکول‌ها و B: فاکتورهای رشد

در مطالعه بوئرنر و همکارانش نشان داده شد که WS6 باعث تکثیر تکثیر سلول های آلفا و بتا انسانی شد، با این حال تاثیری در بیان ژن انسولین نداشت که همسو با نتایج مطالعه حاضر نبود. این می‌تواند به واسطه دوزهای مورد استفاده به همراه نوع سلول استفاده شده باشد (۹). همچنین در مطالعه شن و همکارانش نیز مشخص شد که WS6 ازطریق مسیر Erb3/IkBباعث تکثیر سلول‌های بتا شد (۱۰).

در مطالعه بارزوفسکا و همکارانش مشخص شد که هارمین به واسطه مهار کیناز DYRK1A باعث افزایش تکثیر سلول‌های بتا و ترشح انسولین شد (۱۱). همچنین در مطالعه کسرایی و همکارانش مشخص شد که در کوتاه مدت با افزایش دوز هارمین تکثیر سلول‌های بتا و ترشح انسولین افزایش می‌یابد. با این حال در بلند مدت باعث کاهش تکثیر سلول‌های بتا شد (۱۲). در مطالعه حاضر نیز نتایج نشان داد که استفاد از دوز ۲۰ نانوگرم بر میلی لیتر هارمین میزان زنده مانی سلول‌های بتا کاهش یافته بود.

در نهایت می توان گفت استفاده هم زمان از هارمین و WS6 به واسطه اثرات سینرژیسم می‌تواند باعث افزایش تکثیر سلول‌های بتا و در نهایت ترشح انسولین گردد. علاوه بر این افزایش میزان دوز ریز ملکول‌ها می‌تواند اثرات سایتوتوکسیک بر روی سلول-های بتا داشته و باعث مرگ آنها شود.

فاکتورهای رشد یکی دیگر از فاکتورهایی است که نشان داده شده در تکثیر سلول‌های بتا و ترشح انسولین نقش دارند. بر اساس مطالعات مشخص شده که این فاکتورها می‌توانند در درمان بیماران دیابتی به واسطه ترشح انسولین موثر باشند.

در مطالعه حاضر نتایج نشان داد که استفاده از فاکتورهای رشد EGF+ HGF+ TGF-β در مقایسه با زمانی که هر یک به تنهایی استفاده می‌شدند باعث افزایش بیان ژن انسولین و در نهایت منجر به ترشح انسولین ازسلول‌های بتا شد. در مطالعه

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-15]
[DOI: 10.61186/iau.35.2.129]

اندرامی و همکارانش نشان داده شد که استفاده از پلاسمای غنی از پلاکت منجر به تمایز سلول‌های بتا از iPSC و ترشح انسولین شد (۱۳). پلاسمای غنی از پلاکت حاوی فاکتورهای رشد از جمله EGF، HGF، VEGF، PDGF و بسیاری از فاکتورهای دیگر است. بنابراین این فاکتورها نقش مهمی در ترشح انسولین داشتند. در مطالعه لی نشان داده شد که microRNA181c-5p به واسطه تحریک مسیر TGF-β / Smad باعث افزایش تمایز سلول‌های بتا و ترشح انسولین شد (۱۴). در مطالعه گائو نشان داده شد که TGF-β به واسطه فاکتورهای Ngn3، miR-375 و miR-26a باعث تمایز سلول‌های بتا از سلول‌های بنیادی و ترشح انسولین شد (۱۵). در مطالعه منصور نیز نشان داده شد که استفاده از EGF و FGF می‌تواند باعث تمایز و تکثیر سلول‌های بتا گردد (۱۶).

به طور کلی می‌توان گفت استفاده از فاکتورهای رشد می‌تواند در تکثیر سلول های بتا و تولید انسولین نقش داشته باشند. به عبارت دیگر، ترکیب آنها با یکدیگر می‌تواند اثر سینرژیسم در تولید انسولین داشته باشد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد استفاده از ریز ملکول‌ها و فاکتورهای رشد می‌توانند تاثیر چشمگیری در تکثیر سلول‌های بتا و تولید انسولین داشته باشند. به عبارت دیگر ترکیب آنها با یکدیگر می‌تواند اثر سینرژیسم داشته باشد. هم چنین استفاده از آنها خاصیت توکسیستی بر روی سلول‌ها ندارد.

REFERENCES

1. Enderami SE, Kehtari M, Abazari MF, Ghoraeian P, Nouri Aleagha M, Soleimanifar F, et al. Generation of insulin-producing cells from human induced pluripotent stem cells on PLLA/PVA nanofiber scaffold. Artif Cells Nanomed Biotechnol 2018;46:1062-1069.
2. Aamodt KI, Powers AC. Signals in the pancreatic islet microenvironment influence β-cell proliferation. Diabetes Obes Metab 2017;19:124-36.
3. Strand BL, Coron AE, Skjak-Braek G. Current and future perspectives on alginate encapsulated pancreatic islet. Stem Cells Transl Med 2017;6:1053-8.
4. Bellin MD, Dunn TB. Transplant strategies for type 1 diabetes: whole pancreas, islet and porcine beta cell therapies. Diabetologia 2020;63:2049-56.
5. Paez-Mayorga J, Lukin I, Emerich D, de Vos P, Orive G, Grattoni A. Emerging strategies for beta cell transplantation to treat diabetes. Trends Pharmacol Sci 2022;43:221-33.
6. Zhong L, Li Y, Xiong L, Wang W, Wu M, Yuan T, et al. Small molecules in targeted cancer therapy: advances, challenges, and future perspectives. Signal Transduct Target Ther 2021;6:1-48.
7. Balboa D, Barsby T, Lithovius V, Saarimäki-Vire J, Omar-Hmeadi M, Dyachok O, et al. Functional, metabolic and transcriptional maturation of human pancreatic islets derived from stem cells. Nat Biotechnol 2022;40:1042-55.
8. Ying W, Fu W, Lee YS, Olefsky JM. The role of macrophages in obesity-associated islet inflammation and β-cell abnormalities. Nat Rev Endocrinol 2020;16:81-90.
9. Boerner BP, George NM, Mir SU, Sarvetnick NE. WS6 induces both alpha and beta cell proliferation without affecting differentiation or viability. Endocr J 2015;62:379-86.
10. Shen W, Tremblay MS, Deshmukh VA, Wang W, Filippi CM, Harb G, et al. Small-molecule inducer of β cell proliferation identified by high-throughput screening. J Am Chem Soc 2013;135:1669-72.
11. Barzowska A, Pucelik B, Pustelny K, Matsuda A, Martyniak A, Stępniewski J, et al. DYRK1A Kinase inhibitors promote β-cell survival and insulin homeostasis. Cells. 2021;10(9):2263. doi: 10.3390/cells10092263
12. Title AC, Karsai M, Mir-Coll J, Grining ÖY, Rufer C, Sonntag S, et al. Evaluation of the Effects of Harmine on β-cell Function and Proliferation in Standardized Human Islets Using 3D High-Content Confocal Imaging and Automated Analysis. Front Endocrinol (Lausanne) 2022;13:854094.
13. Enderami SE, Mortazavi Y, Soleimani M, Nadri S, Biglari A, Mansour RN. Generation of insulin-producing cells from human-induced pluripotent stem cells using a stepwise differentiation protocol optimized with platelet-rich plasma. J Cell Physiol 2017;232:2878-86.
14. Li N, Jiang D, He Q, He F, Li Y, Deng C, et al. microRNA-181c-5p promotes the formation of insulin-producing cells from human induced pluripotent stem cells by targeting smad7 and TGIF2. Cell Death Dis 2020;11:462.
15. Gao Y, Zhang R, Dai S, Zhang X, Li X, Bai C. Role of TGF-β/Smad pathway in the transcription of pancreas-specific genes during beta cell differentiation. Front Cell Dev Biol 2019;7:351.
16. Mansour RN, Barati G, Soleimani M, Ghoraeian P, Nouri Aleagha M, Kehtari M, et al. Generation of high-yield insulin producing cells from human-induced pluripotent stem cells on polyethersulfone nanofibrous scaffold. Artif Cells Nanomed Biotechnol 2018;46:S733-39.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-15]

[DOI: 10.61186/iau.35.2.129]