کاربرد مایع رویي سلول‌هاي بنيادي مزانشيمي مشتق شده از مایع آمنیوتیک (hAFMSCs) در درمان سرطان

مریم پاشائی اصل[1]، رقیه پاشائی اصل[2]، ملیحه پاک‌نژاد[3*]

تاریخ دریافت ۱۴۰۰/۱۰/۰۵ تاریخ پذیرش ۱۴۰۰/۱۱/۱۹

چکیده

در حال حاضر درمان مبتنی بر جراحی و شیمی‌درمانی اصلی‌ترین استراتژی در درمان بالینی سرطان است. باوجوداینکه داروهای شیمی‌درمانی، سلول‌های سرطانی را از بین می‌برد ولی ممکن است اثرات زیان‌آور داشته و به بافت‌های طبیعی آسیب برساند، در این صورت بیمار با مجموعه‌ای از عوارض که به کیفیت زندگی فرد تأثیرگذار است، روبرو می‌شود. از طرفی مقاومت دارویی ناشی از شیمی‌درمانی در طولانی‌مدت، اثرات درمانی را به‌شدت محدود می‌کند. بنابراین کشف راهکارهای نوین دارویی در بهبود این امر میسر است. در سال‌های اخیر، مطالعات زیادی پتانسیل مهاری احتمالی سلول‌های بنیادی مزانشیمی در پیشرفت سرطان را نشان داده است. سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مایع آمنیوتیک (hAFMSCs) نوع منحصربه‌فردی از سلول‌های بنیادی هستند که مناسب برای درمان برخی از بیماری‌ها در انسان هستند. اخیراً خواص ضد سرطانی این نوع سلول‌ها نیز موردبررسی قرار گرفته است. مایع رویی سلول‌های بنیادی مزانشیمی نسبت به خود سلول‌های مزانشیمی مزایایی دارد، ازجمله اینکه به‌راحتی تولید، بسته‌بندی و فریز می‌شود و حمل‌ونقل آسانی دارد، که می‌تواند منجر به تولید دارو شود. درنتیجه مایع رویی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مایع آمنیوتیک کاندید مناسبی برای درمان سرطان می‌تواند به شمار آید.

کلیدواژه‌ها: مایع آمنیوتیک، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سرطان، مایع رویی

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و دوم، شماره نهم، ص ۶۸۳-۶۷۴، آذر ۱۴۰۰

آدرس مکاتبه: تهران، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تلفن: ۰۲۱۶۴۰۵۳۳۸۵

Email: paknejadma@tums.ac.ir

مقدمه

سرطان مجموعه‌ای از بیماری‌هاست که در آن سلول‌ها به علل مختلفی از قبیل ژنتیک یا در معرض بودن با مواد سمی، مواد شیمیایی و پرتوهای زیان‌آور به‌طور مهار نشده تکثیر می‌شوند (۱). سرطان دومین عامل اصلی مرگ‌ومیر در سطح جهان است. طبق آمار سازمان بهداشت جهانی تقریباً ۷۰ درصد از این افراد در کشورهای با درآمد کم و متوسط هستند (۲). امروزه سرطان به‌عنوان یک چالش مهم در حوزه بهداشت و سلامت جوامع مختلف ازجمله ایران مطرح است. بطوریکه علاوه بر درد ناشی از بیماری، هزینه‌های سرسام‌آور بیماران سرطانی بر معضلات این بیماری در کشورمان نیز می‌افزاید. باوجود روش‌های درمانی رایج برای کنترل پیشرفت بیماری سرطان ازجمله پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، جراحی و برداشت تومور، این درمان‌ها عوارض جانبی داشته و حتی می‌تواند آسیب‌های غیرقابل‌برگشت بر بافت‌های سالم بدن داشته باشد. از طرفی مقاومت دارویی در روند درمان نیز پیش‌آگهی ضعیفی را ایجاد می‌کند (۳) درنتیجه عود مجدد بیماری بعد از درمان وجود دارد. بنابراین نیاز به طراحی داروهای نوین ضروری است. مطالعات انجام‌شده در سال‌های اخیر نشان داده که سلول‌های بنیادی مشتق شده از بافت‌های مختلف مخصوصاً سلول‌های بنیادی مشتق شده از مایع آمنیوتیک دارای اثرات ضد توموری هستند و می‌توانند سرطان را از طرق مختلف مثل افزایش آپوپتوز، کاهش میزان زنده‌مانی سلول‌های سرطانی، افزایش فاکتورهای مؤثر در آپوپتوز، مهار کند(۴). در مقاله مروری حاضر مقالات مربوط به سلول‌های بنیادی و سرطان موجود در پایگاه‌های اطلاعاتی ازجمله https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/ موردمطالعه قرار گرفته و موضوعات سلول‌های بنیادی مشتق شده از آمنیوتیک و اثرات ضد توموری سلول‌های بنیادی مزانشیمی ازجمله مایع رویی سلول‌های

[1] گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکي، دانشگاه علوم پزشکي تبریز، تبریز، ایران
[2] گروه بیوشیمي بالیني، دانشکده پزشکي، دانشگاه علوم پزشکي تهران، تهران، ایران
[3] گروه بیوشیمي بالیني، دانشکده پزشکي، دانشگاه علوم پزشکي تهران تهران، ایران (نویسنده مسئول)

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-03-11]

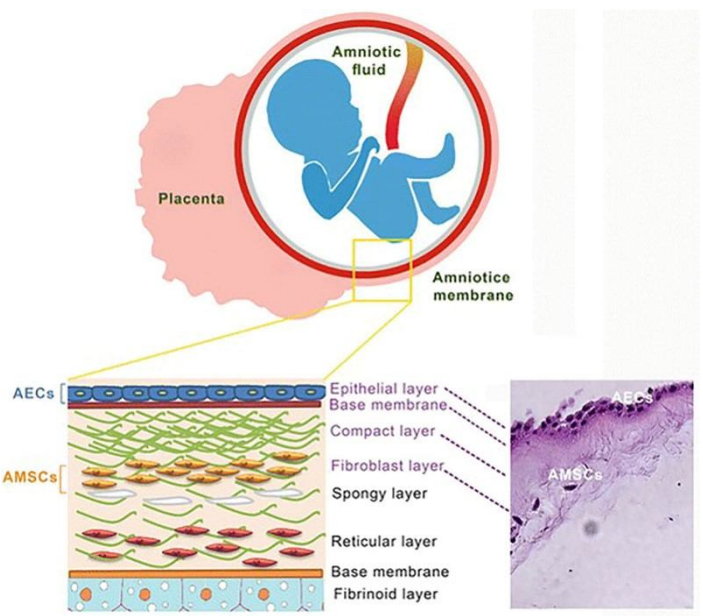
بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مایع آمنیوتیک(hAFMSCs)[1] را در سرطان موردبررسی قرار داده شده است.

سلول‌های بنیادی:

سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایز نیافته و غیرتخصصی هستند که قابلیت خود نوسازی[2]، تکثیر و نیز تمایز به سایر سلول‌های بافتی را دارا می‌باشند. این سلول‌ها در جنین در حال تکوین به سلول‌های تخصصی هر بافت متمایز می‌یابند. این در حالی است که در بافت‌های بالغ، نقش ترمیمی در آسیب‌های بافتی دارند. بر اساس منبع سلول‌های بنیادی، می‌توان آن‌ها را به دو نوع سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های بنیادی بالغ تقسیم‌بندی کرد. همچنین می‌توان سلول‌های بنیادی را با توجه به توان تمایزشان به انواع بافت‌های دیگر به انواع: همه (تمام) توان[3]، پرتوان[4]، چند توان[5] و تک توان[6] تقسیم‌بندی شوند (۵). سلول‌های بنیادی آمنیوتیک خواصی مابین سلول‌های بنیادی جنینی و بالغ دارند.

سلول‌های غشای آمنیوتیک (AM)[7]:

غشای آمنیوتیک (AM)، فاقد هرگونه بافت عروقی بوده و از سه لایه تشکیل‌شده: ۱- لایه اپیتلیال متشکل از سلول‌های اپیتلیال، ۲- لایه غشای پایه و ۳- لایه خارجی که این لایه غنی از سلول‌های بنیادی مزانشیمی بوده و در مجاورت کوریون[8] قرار گرفته است (شکل ۱) (۶). این سه لایه، عصب، عضله، رگ خونی و یا ساختار لنفاوی ندارد و به‌طور مستقیم مواد مغذی را از طریق انتشار از مایع آمنیوتیک به جنین انتقال می‌دهند. سلول‌های اپیتلیال غشای آمنیوتیک، گلیکوپروتئین‌ها، کلاژن‌ها و لامینین‌های تشکیل‌دهنده غشای پایه را ترشح می‌کنند که از جنین محافظت می‌کنند (۷). سلول‌های مزانشیمی موجود در لایه فیبروبلاست، ترشح‌کننده اصلی کلاژن در ساختار اسکلتی غشای آمنیوتیک جنین می‌باشند و سال‌هاست که برای ترمیم زخم در سوختگی‌ها و محافظت در برابر عفونت، بازسازی چشم، و پانسمان در نقص‌های جراحی دهان کاربرد کلینیکی دارند (۸-۱۰).



شکل (۱): نمایی از لایه‌های غشای آمنیوتیک (۱۱)

سلول‌های بنیادی غشای آمنیوتیک (AMSCs)[1]:

سلول‌های بنیادی غشایی آمنیوتیک (AMSCs) دو نوع هستند: سلول‌های اپیتلیال آمنیوتیک (AECs)[2] و سلول‌های بنیادی مزانشیمی غشا آمنیوتیک (AM-MSC)[3]، که به ترتیب از لایه‌های اپیتلیالی و مزانشیمی غشای آمنیوتیک مشتق شده‌اند (۱۲، ۱۳). برای دستیابی به هر دو نوع سلول نیاز به جداسازی مکانیکی از غشای جفتی و هضم آنزیمی است.

[1] Human Amniotic Fluid Mesenchymal Stem cells
[2] Self-renewal
[3] Totipotent
[4] Pluripotent
[5] Multipotent
[6] Unipotent

[7] Amniotic Membrane
[8] Chorion
[1] Amniotic Mesenchymal Stem cells
[2] Amniotic Epithelial Cells
[3] Amniotic Membrane Mesenchymal Stem cells

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-03-11]

مـایع آمنیوتیـک و سـلول‌های بنیادی مایع آمنیوتیک (AFSCs)[4]:

در سـال‌های اخیر سـلول‌های بنیادی مشـتق شـده از مایع آمنیوتیـک (AF)[5] کـانـدیـد مناسـبی برای درمان‌های مبتنی بر سـلول‌های بنیادی در نظر گرفته شـده‌اند. مایع آمنیوتیک، فضـای داخل آمنیون را پر می‌کند که منبع مهمی از سلول‌های جداشده از جنین حین تکوین و همچنین سـلول‌های جداشـده از غشـای آمنیوتیک می‌باشـد (۷). سـلول‌های بنیادی اپتلیالی آمنیوتیک (AECs) را می‌توان از مایع آمنیوتیک یا غشـای آمنیوتیک هنگام تولد نوزاد به دسـت آورد. این سـلول‌ها دارای مارکرهای پروتئینی سـطح سـلولی موجود در سـلول‌های بنیادی از قبیل: SSEA-3, SSEA-4, TRA 1-60, TRA 1-81, Thy-1 و ckit هسـتند. همچنین آن‌هـا مـارکرهـای مولکولی لازم برای پرتوانی و تکثیر از قبیـل Nanog، SOX2 و OCT4 را دارند (۴، ۷). این سـلول‌ها توانایی تبدیل به سه لایه جنینی را دارند و بنابراین قادرند به بافت چربی، سـلول‌های عصـبی، اسـتخوان، سلول‌های میوژنیک قلبی و اسکلتی و غیره تمایز یابند (۶). سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از غشـای آمنیوتیـک (AM-MSC) سـطوح بـالایی از پروتئین OCT4 را نسبت به سلول‌های بنیادی مشتق از مغز استخوان بیان می‌کنند و درنتیجه این سـلول‌ها توانایی تکثیر و تمایز بالاتری نیز دارنـد (۱۴). همچنین حـاوی مـارکرهـای CF، SOX2،Nanog، NESTIN و REX1 هستند (۱۵).

همچنین، این نوع سـلول‌ها دارای ویژگی‌های منحصـربه‌فردی نیز هستند، ازجمله اینکه:

۱- این سـلول‌ها سـطوح پائینی از آنتی‌ژن‌های کمپلکس‌های سـازگاری نسـجی (MHC)[6] را بیان می‌کند که ممکن است اثرات ضـدالتهابی و ایمنی‌زایی پائینی در پیوند به دیگران داشـته باشـد (۱۶، ۱۷).

۲- تهیه آن‌ها نسبت به سلول‌های بنیادی جنینی محدودیت اخلاقی نـدارد، چون مایع آمنیوتیک از مادران باردار هنگام ارزیابی ناهنجاری‌های جنینی در سـه‌ماهه دوم بارداری (بین هفته‌های ۱۴ - ۱۶) جهت آمنیوسـنتز و یا حین زایمان نمونه‌گیری می‌شود. در ضمن دسترسی آسانی هم داشته و نیاز به هضم مکانیکی یا آنزیمی نیست (۱۸).

۳-این سـلول‌ها توانایی رشـد و گسترش بالا در محیط کشت داشته و درنتیجه به‌راحتی استخراج و ذخیره‌سازی می‌شوند.

۴- بعـد از پیوند در بدن فرد ایجاد تومور یا تراتوم نمی‌کنند. این سـلول‌ها حد واسط بین سلول‌های جنینی و سلول‌های بنیادی بالغ هسـتند. سـلول‌های بنیادی مشـتق شـده از آمنیون OCT4 (مـارکر سـلول‌های بنیادی) را بیان می‌کنند، همچنین مارکرهای مزانشیمی از قبیل CD90، CD105، CD73، CD44، CD166 را دارا بوده امـا مـارکرهـای هماتوپویتیک را ندارند (۱۹). بیشـترین سـلول‌های چسـبنده در نمونه‌های مایع آمنیوتیک (۸۰ الی ۹۰ درصـد) مربوط به سـلول‌های مزانشـیمی است (۲۰). این سلول‌ها برای مارکرهای مزانشـیمی از قبیل CD90 (Thy-1)، CD105 (SH2, Endoglin)،CD73 (SH3, SH4)، CD166، CD29 و CD49 مثبـت و برای مـارکرهـای هماتوپویتیک از قبیل CD45، CD34، CD14 منفی هستند (۲۰-۲۲).

ویژگی‌های ایمنی‌زایی پائین سـلول‌های بنیادی مشـتق شده از مایع آمنیوتیک (AFMSCs):

سـلول‌های بنیادی مزانشـیمی می‌توانند بر سـیسـتم ایمنی از طریق ارتباط مسـتقیم سـلول با سـلول و یا به‌طور غیرمسـتقیم به‌واسـطه آزادسـازی فاکتورهای ترشـحی از قبیل IL-10، IL-6، HLA-G5، PGE2، TNF- β و NO تأثیر بگذارد (۲۳-۲۶). طبق مطـالعـات قبلی، AFMSCs برای آنتی‌ژن‌هـای HLA-ABC (MHC class I) مثبت و تنها بخش کوچکی از این سلول‌ها، برای آنتی‌ژن HLA-DR (MHC class II) مثبت هسـتند (۲۰، ۲۱). این سـلول‌ها مقاوم به رد پیوند هسـتند زیرا فاکتورهای سـرکوبگر ایمـنـی از قـبـیـل CD59 (protectin) و HLA-G را بـیـان می‌کند.HLA-G نقش مهمی در تحمل ایمنی بارداری داشته و در جفـت بیـان می‌شـود (۲۰). همچنین، به دلیل تطابق ایمنی این سـلول‌ها با بدن جنین، احتمال رد پیوند در آن‌ها کمتر بوده و از طرفی پائین بودن سـطح سـلول‌ها با مولکول‌های سازگاری نسجی سبب تحریک کمتر سیستم ایمنی می‌شود (۲۱، ۲۷).

عدم تومور زایی سـلول‌های بنیادی مشـتق شـده از آمنیوتیک:

از آنجـائی کـه سـلول‌هـای بنیـادی قـادر به خود تکثیری و زنده‌مانی طولانی‌مدت هستند، تومورزایی می‌تواند نگرانی اصلی در اسـتفـاده از آن‌هـا در اهـداف درمـانی باشـد. مطالعات مختلف، تومورزایی بعد از تزریق سـلول‌های بنیادی پرتوان مثل سـلول‌های بنیادی بالغ موش و یا انسـان به مدل حیوانی را نشـان داده اسـت (۲۸-۳۱). بنابراین باوجود پتانسـیل بالای سـلول‌های بنیادی بالغ انسان در پزشکی ترمیمی، تومورزایی این سلول‌ها مانع عمده‌ای در به‌کارگیری آن‌ها به شـمار می‌رود. ولی در مورد سـلول‌های بنیادی

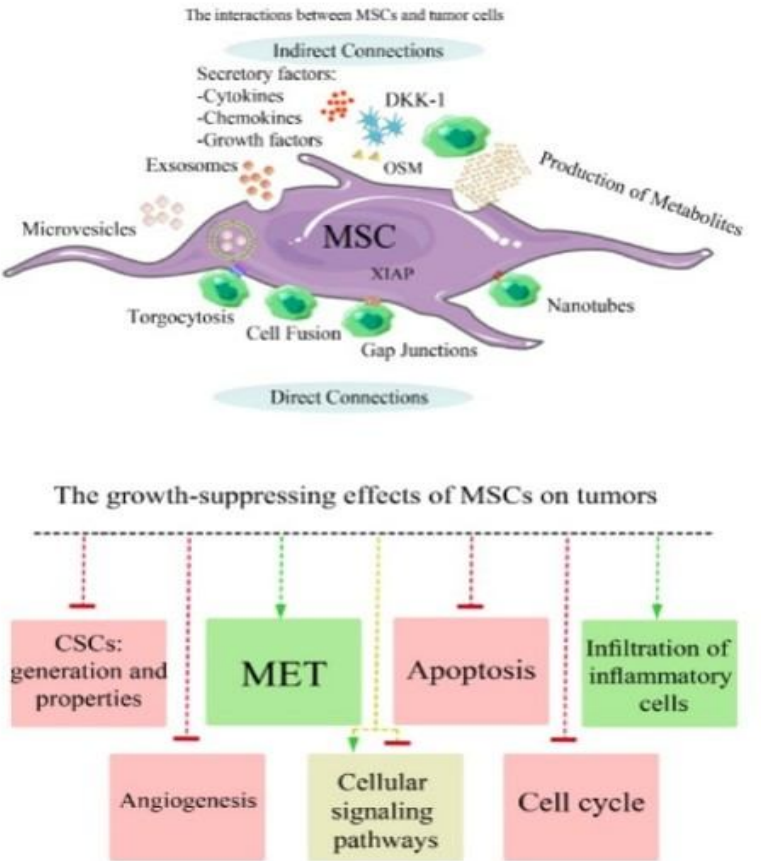
[4] Amniotic Fluid Stem cells
[5] Amniotic Fluid
[6] Major histocompatibility Complex

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-03-11]

مشـــتق شـــده از آمنیوتیک، تومورزایی یا تشـــکیل تراتوما بعد از استفاده از این سلول‌ها در بدن انسان گزارش نشده است (۲۱، ۳۲). Phermthai و همکارانش ثبات کروموزوم سلول‌های بنیادی مشتق شده از آمنیوتیک hAFS را با آنالیز کاریو تایپ نشان دادند (۳۳). سلول‌های hAFS بعد از چندین پاساژ دارای کاریوتایپ کروموزومی ثـابـت و فـاقـد جهش بودند که نشـــان‌دهنده غیر تومورزایی این ســـلول‌ها می‌باشـــد. همچنین Secchiero و همکارانش کاریوتایپ ســـلول‌های بنیادی مزانشـــیمی مشـــتق شـــده از مایع آمنیوتیک (AFMSCs) را در پـاســـاژهـای مختلف انجام داده و غیرتوموری بودن آن‌ها را نشـــان دادند (۳۴). بنابراین می‌توان گفت hAFS و AFMSCs به علت خاصـیت غیر تومورزایی کاندید مناسـبی برای درمان‌های کلینیکی می‌توانند باشند.

سلول‌های بنیادی در درمان سرطان:

امروزه مطالعات متعددی روی اثرات ضـد سـرطانی سلول‌های بنیادی مهندسی‌شده و غیره مهندسی‌شده، انجام گرفته است. برای مثال Ayuzawa و همکارانش اثرات ضـد تومور پیوند سـلول‌های بنیادی مشتق شده از بند ناف انسان را روی سرطان پستان گزارش دادند. آن‌ها نشـان دادند که کشـت همزمان سـلول‌های بنیادی با سـلول‌های سـرطان پسـتان MDA 231، سـبب کاهش رشـد سـلول‌های سـرطانی در شرایط *in vivo* و *in vitro* شده و به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای سـنتز DNA در سلول‌های MDA 231 مهار شد. آن‌ها مدعی بر این شدند که سلول‌های بنیادی مشتق از بند ناف با تولید فاکتورهایی همچون نیتریک اکسـاید و برخی سایتوکاین‌ها با اثر بر چرخه سلولی، سبب کاهش رشد سلول‌های سرطانی می‌شوند (۳۵). همچنین مطالعات روی سلول‌های بنیادی مزانشیمی پوست جنین نشـان داد که ترشـح فاکتور dkk-1 از سـلول‌های بنیادی، اثرات مهاری از طریق Wnt روی سـلول‌های MCF-7 سـرطان پسـتان دارد (۳۶). مطالعه دیگری نشـان داد که کشـت همزمان غیرمستقیم سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مایع آمنیوتیک بـا ســـلول‌هـای ســـرطانی تخمدان SKOV-3 می‌تواند با افزایش فاکتورهای آپوپتوزی P53 و P21 و نیز با کاهش فاکتورهای چرخه سلولی CyclinD1 و Cyclin B1 نسبت به سلول‌های نرمال سبب مهار ســـرطان شـــود (۳۷). Cho و همکارانش نشـــان دادند که سـلول‌های بنیادی مزانشیمی جداشده از بافت چربی تحت تیمار با حرارت، با تولید ســـیتوکاین‌هایی مثل اینترلوکین ۱ اثرات ضـــد توموری بر سلول‌های کارسینومای انسان دارند (۳۸).



شکل (۲): اثرات مهاری سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر تومور (۳۹)

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-03-11]

مایع رویی (CM)[1] سلول‌های بنیادی و درمان سرطان:

Cantinieaux و همکارانش، وجود فاکتورهای پروآپوپتوتیک ازجمله TROY, TRAIL, Fas Ligand/TNFSF6 در مایع‌رویی جمع‌آوری‌شده از سلول‌های بنیادی مزانشیمی را گزارش دادند (۴۰). برخی از مطالعات نشان دادند که hAEC ها طیف وسیعی از سایتوکاین‌های سیتوتوکسیک، مانند IFN-γ، TGF-β، TNF-α و TNF-β را به‌عنوان مواد القاکننده آپوپتوز (مرگ سلولی) بیان می‌کنند (۴۱). همچنین طی مطالعات دیگری فاکتورهای دیگری همچون IL-6، TNF، KGF در شرایط هیپوکسی در CM سلول‌های بنیادی مزانشیمی وجود داشتند (۱۸). ازآنجاکه CM فاقد سلول است، مشکل رد پیوند و واکنش‌های ایمنی‌زایی که توسط سلول‌ها ایجاد می‌شود را نداشته و بنابراین، احتمال خطر سرطان‌زایی برخی از سلول‌های بنیادی را نیز ندارد (۲۳). در سال ۲۰۱۹ Kalamegam و همکارانش تأثیرات مایع‌رویی سلول‌های بنیادی مشتق از ژل وارتون را روی سلول‌های سرطانی تخمدان رده سلولی OVCAR3 بررسی کردند. بعد از ۴۸ ساعت تیمار با مایع‌رویی و لیزات سلولی، اینترلوکین‌های ۴، ۶، ۸،۱۳، اینترلوکین-۱β و فاکتور تحریک‌کننده کلونی که در رشد تومور، تهاجم و مهاجرت نقش دارند به‌طور چشمگیری کاهش یافتند (۴۲). در سال ۲۰۱۶، Talimur Reza و همکارانش نشان دادند که مایع‌رویی حاصل از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی (hAMSCs) اثرات مهاری بر روی سلول‌های سرطانی تخمدان رده A2780 از طریق مهار چرخه سلولی و فعال کردن سیگنالینگ آپوپتوز در مسیر میتوکندریایی دارد. همچنین، اگزوزوم‌های مشتق شده از مایع‌رویی hAMSCs مسیرهای آپوپتوز را با افزایش بیان مولکول‌های سیگنالینگ پروآپوپتوتیک مثل BAX، CASP9 و CASP3 و کاهش بیان پروتئین آنتی آپوپتوتیک Bcl-2 القاء کرد. از طرفی، miRNAهای اگزوزومی باهدف قرار دادن مولکول‌های مختلف مرتبط با بقاء سرطان، فعالیت ضد سرطانی نشان دادند. یافته‌های Talimur Reza و همکارانش حاکی از این بود که اگزوزوم‌های حاصل از مایع‌رویی hAMSC نقش مهمی را در اثرات مهاری سرطان تخمدان بازی می‌کنند (۴۳). در سال ۲۰۱۹، قلی زاده و همکارانش اثرات hAFMSCs روی سرطان تخمدان رده سلولی SKOV-3 بررسی کردند، بطوریکه بعد از ۵ روز کشت هم‌زمان غیرمستقیم سلول‌های SKOV-3 با hAFMSCs، میزان بقای سلول‌های سرطانی به‌طور قابل‌توجهی کاهش یافت. همچنین میزان بیان ژن‌های درگیر در آپوپتوز (P53, P21) افزایش و ژن‌های مربوط به چرخه سلولی شامل Cyclin D1 و Cyclin B کاهش معناداری نسبت به گروه کنترل منفی (فیبروبلاست نرمال) داشت (۳۷). همچنین Serhal و همکارانش نشان دادند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از چربی (ADMSCs) و مایع‌رویی آن‌ها میزان تکثیر سلول‌های سرطانی کبدی رده سلولی HepG2 و PLC-PRF-5 را به‌طور چشمگیری کاهش و میزان آپوپتوز را افزایش دادند (۴۴). در سال ۲۰۲۰ رحمتی زاده و همکارانش نیز، اثرات ضد سرطانی مایع رویی حاصل از hAFMSCs را روی سلول‌های سرطانی Hela نشان دادند (۴۵). همچنین مطالعات ابوالقاسمی و همکارانش در سال ۲۰۲۲ نشان داد که مایع رویی حاصل از سلول‌های بنیادی مزانشیمی ماتریکس بند ناف می‌تواند میزان زنده‌مانی در سلول‌های سرطان پستان را کاهش دهد (۴۶). درنتیجه مایع رویی سلول‌های بنیادی مخصوصاً سلول‌های بنیادی مشتق شده از مایع آمنیوتیک کاندید مناسبی برای درمان سرطان می‌تواند باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

در حال حاضر درمان مبتنی بر جراحی و شیمی‌درمانی، اصلی‌ترین استراتژی در درمان بالینی سرطان است. داروهای شیمی‌درمانی علاوه بر اثرات تخریبی بر سلول‌های سرطانی، ممکن است اثرات زیان‌آور به بافت‌های طبیعی داشته یا سبب مقاومت دارویی در سلول‌های سرطانی گردند (۲۸، ۴۷). هنوز هم روابط بین سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سرطان پررمزوراز باقی‌مانده است. شواهد ناکافی در مورد نقش تحریکی و مهاری سلول‌های بنیادی مزانشیمی بر روی سلول‌های سرطانی وجود دارد (۴۸). بطوریکه سلول‌های مزانشیمی با سرکوب سیستم ایمنی، انتقال اپیتلیال به مزانشیمال، آنژیوژنز (۴۹) و نگهداری شرایط استرومایی سرطان، تومور را حمایت می‌کند (۵۰). از طرفی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی با تنظیم مهاری سرطان در مسیرهای مختلف سیگنالینگ مثل WNT/β-catenin و AKT عمل می‌کند (۵۱). همچنین سلول‌های بنیادی مزانشیمی توانایی مهاجرت به سمت تومورهای اولیه را دارا هستند که از این خصوصیت جهت انتقال فاکتورهای ضد سرطانی به محل تومور می‌توان استفاده نمود (۵۲). در این میان سلول‌های بنیادی مشتق از مایع آمنیوتیک رشد تومور را با بیان انواع سیتوکاین‌های سیتوتوکسیک مهار می‌کنند. همچنین به‌عنوان ناقل می‌توانند ژن‌های درمانی را به محل‌های تشکیل سرطان در GEPC انتقال دهند (۴)در دهه گذشته، درمان با سلول‌های بنیادی به‌عنوان یک روش جدید برای کشف

[1] Conditioned Medium

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-03-11]

رویکردهای درمانی بالقوه در درمان سرطان در نظر گرفته شده است (۴، ۳۵، ۴۵، ۵۳). طبق یافته‌های اخیر سلول‌های بنیادی مایع آمنیوتیک (hAECs) با تولید فاکتورهای مهارکننده، از رشد و پیشرفت تومور جلوگیری می‌کنند. مطالعات نشان داده است که hAECs طیف وسیعی از سیتوکین‌های سیتوتوکسیک مانند IFN-γ, TGF-β, TNF-α و TNF-β را به‌عنوان مواد القاکننده آپوپتوتیک بیان می‌کند (۴۱). همچنین hAECs، اینترلوکین‌های مختلفی ازجمله IL-3، IL-4 و IL-2 را ترشح می‌کنند که سبب افزایش سیتوتوکسیسیتی در سلول‌های NK[۲] شده و این سلول‌ها می‌توانند سلول‌های سرطانی را هدف قرار داده و سبب مهار تشکیل تومور شوند (۴، ۵۴، ۵۵). مطالعات نشان داده که hAFMSCs می‌تواند تعدادی از miRNAs ازجمله: miR-195-3p, miR-19b-1-5p, miR-20a-5p, miR-20b-3p miR-26a-1-3p, 708-3p, miR-16-1-3p, 3p, miR-15b-3p, 5p, miR-93-3p, miR204 (۵۶-۶۰) را تولید کند که مولکول‌های آنتی آپوپتوتیک را هدف قرار می‌دهند.

برخی از فرضیه‌های مطالعاتی بر اساس مایع رویی (CM) سلول‌های بنیادی نشان‌دهنده اثرات بازدارنده بر روی سلول‌های سرطانی است. برای مثال Riedel و همکارانش نشان دادند مایع‌رویی سلول‌های بنیادی آمنیوتیک انسانی باعث مهار زنده‌مانی، مهار سنتز DNA و چرخه سلولی می‌شود. بطوریکه این اعمال را با القای P53 و P21 و سرکوب Ki و Cyclin D1 در سلول‌های هپاتوکارسینوما انجام می‌دهد (۵۳). همچنین وجود فاکتورهای پروآپوپتوتیک ازجمله TROY, TRAIL, Fas Ligand/TNFSF6 در مایع‌رویی سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشخص شده است (۶۱). بعلاوه فاکتورهای آپوپتوزی دیگری همچون IL-6، TNF، KGF در شرایط هیپوکسی در CM سلول‌های بنیادی مزانشیمی وجود دارند (۱۸). مایع‌رویی (CM) فاقد سلول است و بنابراین، مشکل رد پیوند و واکنش‌های ایمنی‌زایی که توسط سلول‌ها ایجاد می‌شود را نداشته و همچنین احتمال خطر سرطان‌زایی برخی از سلول‌های بنیادی را نیز ندارد (۲۳). همچنین CM به‌راحتی تولید، فریز، بسته‌بندی و انتقال داده می‌شود. درنتیجه مطالعات و تحقیقات بیشتر روی اثرات ضد سرطانی مایع رویی سلول‌های بنیادی، بخصوص سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مایع آمنیوتیک می‌تواند راهگشای ایده‌های نوین جهت دستیابی به داروهای جدید ضد سرطانی باشد.

تشکر و قدردانی

ضروری است از گروه بیوشیمی بالینی دانشگاه علوم پزشکی تهران، و واحد توسعه و تحقیقات بالینی الزهرا (س) دانشگاه علوم پزشکی تبریز تشکر و قدردانی به عمل آید.

References:

1. Westcott PM, Halliwill KD, To MD, Rashid M, Rust AG, Keane TM, et al. The mutational landscapes of genetic and chemical models of Kras-driven lung cancer. Nature 2015;517(7535):489-92.
2. WHO. Cancer [Internet]. [cited 2022 Mar 10]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer.
3. Nikolaou M, Pavlopoulou A, Georgakilas AG, Kyrodimos E. The challenge of drug resistance in cancer treatment: a current overview. Clin Exp Metastasis 2018;35(4):309-18.
4. Kang NH, Hwang KA, Kim SU, Kim YB, Hyun SH, Jeung EB, et al. Potential antitumor therapeutic strategies of human amniotic membrane and amniotic fluid-derived stem cells. Cancer Gene Ther 2012;19(8):517-22.
5. Kalra K, Tomar P. Stem cell: basics, classification and applications. American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics 2014;2(7):919-30.
6. Ilancheran S, Michalska A, Peh G, Wallace EM, Pera M, Manuelpillai U. Stem cells derived from human fetal membranes display multilineage differentiation potential. Biol Reprod 2007;77(3):577-88.
7. Dobreva MP, Pereira PN, Deprest J, Zwijsen A. On the origin of amniotic stem cells: of mice and men. Int J Dev Biol 2010;54(5):761-77.
8. Bose B. Burn wound dressing with human amniotic membrane. Ann R Coll Surg Engl 1979;61(6):444-7.
9. Hao Y, Ma DH, Hwang DG, Kim WS, Zhang F. Identification of antiangiogenic and antiinflammatory

[15] Natural Killer Cells

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-03-11]

proteins in human amniotic membrane. Cornea 2000;19(3):348-52.

10. Arai N, Tsuno H, Okabe M, Yoshida T, Koike C, Noguchi M, et al. Clinical application of a hyperdry amniotic membrane on surgical defects of the oral mucosa. J Oral Maxillofac Surg 2012;70(9):2221-8.
11. Kazemnejad S, Khanmohammadi M, Zarnani A-H, Bolouri MR. Characteristics of Mesenchymal Stem Cells Derived from Amniotic Membrane: A Potential Candidate for Stem Cell-Based Therapy. In Perinatal Tissue-Derived Stem Cells. Springer; 2016. p. 137-69.
12. Cai J, Li W, Su H, Qin D, Yang J, Zhu F, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from umbilical cord matrix and amniotic membrane mesenchymal cells. J Biol Chem 2010;285(15):11227-34.
13. Pappa KI, Anagnou NP. Novel sources of fetal stem cells: where do they fit on the developmental continuum? Regen Med 2009;4(3):423-33.
14. Alviano F, Fossati V, Marchionni C, Arpinati M, Bonsi L, Franchina M, et al. Term amniotic membrane is a high throughput source for multipotent mesenchymal stem cells with the ability to differentiate into endothelial cells in vitro. BMC Dev Biol 2007;7(1):1-14.
15. Kim J, Lee Y, Kim H, Hwang K, Kwon H, Kim S, et al. Human amniotic fluid‐derived stem cells have characteristics of multipotent stem cells. Cell Prolif 2007;40(1):75-90.
16. Moorefield EC, McKee EE, Solchaga L, Orlando G, Yoo JJ, Walker S, et al. Cloned, CD117 selected human amniotic fluid stem cells are capable of modulating the immune response. PloS one 2011;6(10):e26535.
17. Lai D, Wang F, Chen Y, Wang L, Wang Y, Cheng W. Human amniotic fluid stem cells have a potential to recover ovarian function in mice with chemotherapy-induced sterility. BMC Dev Biol 2013;13:34.
18. Loukogeorgakis SP, De Coppi P. Concise Review: Amniotic Fluid Stem Cells: The Known, the Unknown, and Potential Regenerative Medicine Applications. Stem Cells 2017;35(7):1663-73.
19. int Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-Van der Keur C, Noort WA, Claas FH, Willemze R, et al. Amniotic fluid as a novel source of mesenchymal stem cells for therapeutic transplantation. Blood 2003;102(4):1548-9.
20. Walther G, Gekas J, Bertrand OF. Amniotic stem cells for cellular cardiomyoplasty: promises and premises. Catheter Cardiovasc Interv 2009;73(7):917-24.
21. De Coppi P, Bartsch G Jr, Siddiqui MM, Xu T, Santos CC, Perin L, et al. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. Nat Biotechnol 2007;25(1):100-6.
22. Siegel N, Rosner M, Hanneder M, Valli A, Hengstschläger M. Stem cells in amniotic fluid as new tools to study human genetic diseases. Stem Cell Rev 2007;3(4):256-64.
23. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses . Blood 2005;105(4):1815-22.
24. Luz-Crawford P, Djouad F, Toupet K, Bony C, Franquesa M, Hoogduijn MJ, et al. Mesenchymal Stem Cell-Derived Interleukin 1 Receptor Antagonist Promotes Macrophage Polarization and Inhibits B Cell Differentiation. Stem Cells 2016;34(2):483-92.
25. Sharma RR, Pollock K, Hubel A, McKenna D. Mesenchymal stem or stromal cells: a review of clinical applications and manufacturing practices. Transfusion 2014;54(5):1418-37.
26. Weiss ARR, Dahlke MH. Immunomodulation by Mesenchymal Stem Cells (MSCs): Mechanisms of Action of Living, Apoptotic, and Dead MSCs. Front Immunol 2019;10:1191.
27. Magatti M, Vertua E, Cargnoni A, Silini A, Parolini O. The Immunomodulatory Properties of Amniotic Cells: The Two Sides of the Coin. Cell Transplant 2018;27(1):31-44.
28. Kim KY, Kim SU, Leung PC, Jeung EB, Choi KC. Influence of the prodrugs 5‐fluorocytosine and

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-03-11]

CPT‐11 on ovarian cancer cells using genetically engineered stem cells: tumor‐tropic potential and inhibition of ovarian cancer cell growth. Cancer Sci 2010;101(4):955-62.

29. Kim SU, Jeung EB, Kim YB, Cho MH, Choi KC. Potential tumor-tropic effect of genetically engineered stem cells expressing suicide enzymes to selectively target invasive cancer in animal models. Anticancer Res 2011;31(4):1249-58.
30. Yi B-R, Kang N-H, Hwang K-A, Kim SU, Jeung E-B, Kim Y-B, et al. Genetically engineered stem cells expressing cytosine deaminase and interferon-β migrate to human lung cancer cells and have potentially therapeutic anti-tumor effects. Int J Oncol 2011;39(4):833-9.
31. Cao F, Lin S, Xie X, Ray P, Patel M, Zhang X, et al. In vivo visualization of embryonic stem cell survival, proliferation, and migration after cardiac delivery. Circulation 2006;113(7)::1005-14.
32. Toda A, Okabe M, Yoshida T, Nikaido T. The potential of amniotic membrane/amnion-derived cells for regeneration of various tissues. J Pharmacol Sci 2007;105(3):215-28.
33. Phermthai T, Odglun Y, Julavijitphong S, Titapant V, Chuenwattana P, Vantanasiri C, et al. A novel method to derive amniotic fluid stem cells for therapeutic purposes. BMC Cell Biol 2010;11(1):79.
34. Sessarego N, Parodi A, Podesta M, Benvenuto F, Mogni M, Raviolo V, et al. Multipotent mesenchymal stromal cells from amniotic fluid: solid perspectives for clinical application. Haematologica 2008;93(3):339-46.
35. Ayuzawa R, Doi C, Rachakatla RS, Pyle MM, Maurya DK, Troyer D, et al. Naive human umbilical cord matrix derived stem cells significantly attenuate growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo. Cancer Lett 2009;280(1):31-7.
36. Qiao L, Xu ZL, Zhao TJ, Ye LH, Zhang XD. Dkk-1 secreted by mesenchymal stem cells inhibits growth of breast cancer cells via depression of Wnt signalling. Cancer Lett 2008;269(1):67-77.
37. Gholizadeh-Ghaleh Aziz S, Fardyazar Z, Pashaiasl M. The human amniotic fluid mesenchymal stem cells therapy on, SKOV3, ovarian cancer cell line. Mol Genet Genomic Med 2019;7(7):e00726.
38. Cho JA, Park H, Kim HK, Lim EH, Seo SW, Choi JS, et al. Hyperthermia-treated mesenchymal stem cells exert antitumor effects on human carcinoma cell line. Cancer 2009;115(2):311-23.
39. Rahmatizadeh F, Gholizadeh-Ghaleh Aziz S, Khodadadi K, Lale Ataei M, Ebrahimie E, Soleimani Rad J, et al. Bidirectional and Opposite Effects of Naive Mesenchymal Stem Cells on Tumor Growth and Progression. Adv Pharm Bull 2019;9(4):539-58.
40. Cantinieaux D, Quertainmont R, Blacher S, Rossi L, Wanet T, Noel A, et al. Conditioned medium from bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves recovery after spinal cord injury in rats: an original strategy to avoid cell transplantation. PloS one 2013;8(8):e69515.
41. Jafari A, Rezaei-Tavirani M, Farhadihosseinabadi B, Zali H, Niknejad H .Human amniotic mesenchymal stem cells to promote/suppress cancer: two sides of the same coin. Stem Cell Res Ther 2021;12(1):126.
42. Kalamegam G, Sait KHW, Anfinan N, Kadam R, Ahmed F, Rasool M, et al. Cytokines secreted by human Wharton's jelly stem cells inhibit the proliferation of ovarian cancer (OVCAR3) cells in vitro. Oncol Lett 2019;17(5):4521-31.
43. Reza AMMT, Choi Y-J, Yasuda H, Kim J-H. Human adipose mesenchymal stem cell-derived exosomal-miRNAs are critical factors for inducing anti-proliferation signalling to A2780 and SKOV-3 ovarian cancer cells. Sci Rep 2016;6:38498.
44. Serhal R, Saliba N, Hilal G, Moussa M, Hassan GS, El Atat O, et al. Effect of adipose-derived mesenchymal stem cells on hepatocellular carcinoma: In vitro inhibition of carcinogenesis. World J Gastroenterol. 2019;25(5):567-83.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-03-11]

45. Rahmatizadeh F, Pashaei-Asl F, Dehcheshmeh MM, Rahbar S, LaleAtaei M, Aziz SG-G, et al. Reduction in the Viability of Human Cervical Cancer HeLa Cell Line via Indirect Co-culture With Amniotic Fluid-Derived Mesenchymal Stem Cells. International Journal Of Women's Health And Reproduction Sciences 2020; 8:319-27.
46. Abolghasemi R, Ebrahimi-Barough S, Mohamadnia A, Ai J. Synergistic inhibitory effect of human umbilical cord matrix mesenchymal stem cells-conditioned medium and atorvastatin on MCF7 cancer cells viability and migration. Cell Tissue Bank 2022:1-23.
47. Longley DB, Harkin DP, Johnston PG. 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies. Nat Rev Cancer 2003;3(5):330-8.
48 Hong I-S, Lee H-Y, Kang K-S. Mesenchymal stem cells and cancer: friends or enemies? Mutat. Res. Fundam Mol Mech Mutagen 2014;768:98-106.
49. Reza AT, Shiwani S, Singh N, Lohakare J, Lee S, Jeong D, et al. Keratinocyte growth factor and thiazolidinediones and linolenic acid differentiate characterized mammary fat pad adipose stem cells isolated from prepubertal Korean black goat to epithelial and adipogenic lineage. In Vitro Cell Dev Biol Anim 2014;50(3):194-206.
50. Nomoto-Kojima N, Aoki S, Uchihashi K, Matsunobu A, Koike E, Ootani A, et al. Interaction between adipose tissue stromal cells and gastric cancer cells in vitro. Cell Tissue Res 2011;344(2):287-98.
51. Qiao L, Xu Z, Zhao T, Zhao Z, Shi M, Zhao RC, et al. Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model. Cell Res 2008;18(4):500-7.
52. Wu XB, Liu Y, Wang GH, Xu X, Cai Y, Wang HY, et al. Mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through AMPK/mTOR-mediated NF-kappaB activation. Sci Rep 2016;6:21420.
53. Riedel R, Pérez-Pérez A, Carmona-Fernández A, Jaime M, Casale R, Dueñas JL, et al. Human amniotic membrane conditioned medium inhibits proliferation and modulates related microRNAs expression in hepatocarcinoma cells. Sci Rep 2019;9(1):14193.
54. Kim YS, Hwang KA, Go RE, Kim CW, Choi KC. Gene therapy strategies using engineered stem cells for treating gynecologic and breast cancer patients (Review). Oncol Rep 2015;33(5):2107-12.
55. Kang NH, Yi BR, Lim SY, Hwang KA, Baek YS, Kang KS, et al. Human amniotic membrane-derived epithelial stem cells display anticancer activity in BALB/c female nude mice bearing disseminated breast cancer xenografts. Int J Oncol 2012;40(6):2022-8.
56. Lazzarini R, Olivieri F, Ferretti C, Mattioli-Belmonte M, Di Primio R, Orciani M. mRNAs and miRNAs profiling of mesenchymal stem cells derived from amniotic fluid and skin: the double face of the coin. Cell Tissue Res 2014;355(1):121-30.
57. Lazzarini R, Sorgentoni G, Caffarini M, Sayeed MA, Olivieri F, Di Primio R, et al. New miRNAs network in human mesenchymal stem cells derived from skin and amniotic fluid. Int J Immunopathol Pharmacol 2016;29(3):523-8.
58. Shen SQ, Huang LS, Xiao XL, Zhu XF, Xiong DD, Cao XM, et al. miR-204 regulates the biological behavior of breast cancer MCF-7 cells by directly targeting FOXA1. Oncol Rep;38(1):368-76.
59. Shirjang S, Mansoori B, Asghari S, Duijf PHG, Mohammadi A, Gjerstorff M, et al. MicroRNAs in cancer cell death pathways: Apoptosis and necroptosis. Free Radic Biol Med 2019;139:1-15.
60. Bueno MJ, Malumbres M. MicroRNAs and the cell cycle. Biochim Biophys Acta Bioenerg 2011;1812(5):592-601.
61. Korkmaz-Icoz S, Zhou P, Guo Y, Loganathan S, Brlecic P, Radovits T, et al. Mesenchymal stem cell-derived conditioned medium protects vascular grafts of brain-dead rats against in vitro ischemia/reperfusion injury. Stem Cell Res Ther 2021;12(1):144.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-03-11]

Original Article

THE APPLICATION OF AMNIOTIC FLUID-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELL-CONDITIONED MEDIUM IN CANCER TREATMENT

Maryam Pashaiasl[1], Roghiyeh Pashaei-Asl[2], Maliheh Paknejad[3]

Received: 26 December, 2021; Accepted: 08 February, 2022

Abstract

Currently, chemotherapy and surgery are the main strategies in the clinical treatment of cancer. However, the side effects of chemotherapy drugs on normal tissues affect the quality of a patient's life. In addition, the resistance of the cancer cells to anticancer drugs limits the therapeutic effects. Therefore, the discovery of new treatments to improve cancer therapy is required. In recent years, many studies have shown the potential inhibitory effects of mesenchymal stem cells in cancer progression. Human amniotic fluid mesenchymal stem cells (hAFMSCs) are the unique type of human mesenchymal stem cells that are suitable for some human diseases. Furthermore, recently there are investigations on the anticancer effects of these types of cells. Conditioned medium of mesenchymal stem cells has more advantages than stem cells, such as being easy to produce, package, freeze, and transport, which can lead to drug production. As a result, the conditioned media of amniotic fluid mesenchymal stem cells can be a beneficial candidate for cancer treatment.

***Keywords*:** Amniotic fluid, Mesenchymal stem cell, Cancer, Conditioned medium

Address: Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Tel: +982164053385
Email: paknejadma@tums.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2021: 32(9): 683 ISSN: 2717-008X

Copyright © 2021 Studies in Medical Sciences

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

[1] *Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences*
[2] *Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[3] *Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (Corresponding author)*

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2022-03-11]