فیزیولوژی و فارماکولوژی ۱۷ (۲)، ۱۵۶ – ۱۶۳
تابستان ۱۳۹۲

فیزیولوژی و فارماکولوژی

بررسی اثرات سایتوتوکسیک محیط کشت حاصل از سلول های اپی تلیال آمنیوتیک بر سلول های سرطانی HeLa و سلول های سرطان پستان MDA-MB-231

حسن نیک نژاد*، مهسا خیاط خویی، قاسم یزدان پناه، حبیب‌الله پیروی
مرکز تحقیقات نانوتکنولوژی پزشکی و مهندسی بافت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

دریافت: ۱۱ دی ۹۱ پذیرش: ۱۸ خرداد ۹۲

چکیده

مقدمه: پرده‌ی آمنیون، داخلی‌ترین لایه خارج جنینی، دارای دو نوع سلول شامل سلول های مزانشیمی و اپی تلیالی می‌باشد. توانایی سلول های مزانشیمی پرده آمنیون در مهار سرطان گزارش شده است. در این مطالعه تأثیر سلول های اپی تلیال آمنیوتیک بر روی زیست پذیری سلول های سرطانی و نقش آپوپتوز در این روند مورد ارزیابی قرار گرفته است.

روش ها: سلول های اپی تلیال حاصل از پرده آمنیون به مدت ۲۴ ساعت کشت داده شدند. سپس محیط کشت روی آنها برداشته شد و در حجم‌های ۲۰۰، ۴۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰ میکرولیتر به کشت سلول های سرطانی (HeLa و MDA-MB-231) اضافه شد. درصد زیست پذیری سلول های سرطانی پس از ۲۴ ساعت با آزمون MTT به دست آمد. هم چنین رنگ آمیزی اختصاصی پروتیئن های caspase 3 و ۸ به وسیله‌ی ایمونوسیتوشیمی در سلول های سرطانی صورت گرفت. نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه و با آزمون ANOVA یکطرفه بررسی شد.

یافته ها: زیست پذیری سلول های سرطانی پس از ۲۴ ساعت کشت با محیط روی سلول های اپی تلیال آمنیوتیک، به صورت وابسته به دوز کاهش یافته بود و در دوز های بالاتر (۶۰۰ و ۸۰۰ میکرولیتر) کاهش بیشتری داشت. میزان بیان پروتیئن های Caspase 3 و ۸ در سلول های سرطانی نیز به صورت وابسته به دوز افزایش یافت.

نتیجه گیری: نتایج نوید بخش حاصل از این مطالعه نشان داد که سلول های اپی تلیال آمنیوتیک می‌توانند از طریق القاء آپوپتوز بعنوان یک انتخاب در درمان سرطان مدنظر قرار گیرند.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های اپی تلیال آمنیوتیک، زنده ماندن، آپوپتوز، سلول‌های سرطانی

مقدمه

سرطان یکی از کشنده‌ترین بیماری‌های بدخیم در سراسر دنیا می‌باشد که باعث مرگ و میر و ناتوانی عده‌ی زیادی از بیماران می‌شود [۲۲]. درمان‌های کنونی سرطان بر پایه‌ی شیمی درمانی، رادیودرمانی و جراحی می‌باشد که همیشه از موفقیت بالایی برخوردار نیستند [۴، ۱۹]. اخیراً با کشف سلول های بنیادی و مشخص شدن نقش مهم آنها در سرطان [۱، ۴]، زمینه های جدیدی برای درمان این بیماری مطرح شده است که شامل پیوند سلول های بنیادی [۸]، از بین بردن سلول های بنیادی سرطانی [۴، ۱۶] و ژن درمانی با استفاده از سلول‌های بنیادی [۲، ۲۰] می‌باشد.

یک منبع در دسترس و بدون مشکلات اخلاقی برای سلول‌های بنیادی، پرده‌ی آمنیون می‌باشد. این بافت که یکی از لایه های تشکیل دهنده‌ی جفت است، نزدیک‌ترین لایه به

* نویسندهٔ مسئول مکاتبات: niknejad@sbmu.ac.ir
وبگاه مجله: www.phypha.ir/ppj

Archive of SID
www.SID.ir

جنین بوده که به کوریون متصل می‌باشد. پرده‌ی آمنیون از سمت جنین، به ترتیب شامل یک لایه‌ی سلول های اپی تلیال آمنیوتیک، یک غشای پایه و یک استروما حاوی سلول های بنیادی مزانشیمی، می‌باشد [۱۳]. سلول های اپی تلیال و سلول های مزانشیمی آمنیوتیک که به راحتی می‌توان آنها را از پرده‌ی آمنیون به دست آورد، دارای خواص سلول های بنیادی هستند [۱۴] که آنها را انتخاب مناسبی برای استفاده های کلینیکی کرده است.

گزارشاتی وجود دارد مبنی بر اینکه پرده‌ی آمنیون می‌تواند با ترشح مواد محلول باعث القای آپوپتوز در نوتروفیل ها [۲۴] و ماکروفاژها [۵] شود. بر همین اساس فرضیه‌هایی در خصوص وجود خواص ضد سرطانی پرده‌ی آمنیون منتشر شده است [۹، ۱۸]. آپوپتوز، مرگ برنامه ریزی شده‌ی سلول است که علاوه بر اهمیت در رشد و نمو، کمترین تخریب را بر روی بافت اطراف خود دارد [۲۱].

خواص ضد سرطانی سلول های بنیادی در مطالعات گوناگونی نشان داده شده است؛ به طوری که توانایی سلول های بنیادی مزانشیمی به دست آمده از منابع مختلف از جمله مغز استخوان [۱۷]، بند ناف [۲۳] و پرده‌ی آمنیون [۳، ۷] در مهار تکثیر و القای آپوپتوز در سلول های سرطانی نشان داده شده است. هم چنین مفید بودن استفاده از سلول های بنیادی مزانشیمی در سرطان ریه دیده شده است [۲۲].

سلول های اپی تلیال پرده‌ی آمنیون سلول های پرتوانی [۱۰، ۱۲] هستند که با دارا بودن خواص سلول های بنیادی پتانسیل بالقوه ای برای استفاده در کلینیک دارند. این سلول‌ها، مواد بسیاری را از خود ترشح می‌کنند که توانایی تأثیر گذاری بر روی مکانیسم‌های دخیل در رشد و متاستاز تومور از جمله آنژیوژنز را دارند [۹]. این سلول‌ها سیستم ایمنی را تنظیم می‌کنند [۱، ۶] و خواص ضد میکروبی، ضد التهابی و ضد فیبروزی دارند [۱۳]. همچنین در مورد مکانیسم تأثیر ضد سرطانی سلول های بنیادی بزرگسال، اختلاف نظر وجود دارد. القای آپوپتوز توسط این سلول‌ها به عنوان یکی از اصلی‌ترین عوامل این تأثیر مطرح است. این مطالعه با هدف بررسی تأثیرات مواد ترشحی از سلول های اپی تلیال آمنیوتیک بر روی سلول های سرطانی و نقش آپوپتوز در اعمال خواص ضد سرطانی این سلول‌ها طراحی شده است.

مواد و روش ها

با موافقت و تایید کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، بافت جفت از بیمارستان عرفان تهران تهیه شد. بارداری مادران طبیعی بوده و زایمان از طریق سزارین انتخابی انجام شد. جفت‌های حاصل از زایمان مادران با هفته های بارداری ۳۸-۳۶ هفته و منفی از نظر HIV، هپاتیت B و C، و سفلیس وارد مطالعه شدند. با اینکه بافت جفت پس از زایمان دور انداخته می‌شود، رضایت کامل و آگاهانه از خانواده‌ها گرفته شد.

بلافاصله پس از زایمان، بافت جفت به صورت استریل و در دمای ۴ درجه‌ی سانتیگراد به آزمایشگاه منتقل شد. پس از جداسازی پرده‌ی آمنیون از کوریون، چندین بار توسط بافر فسفات سالین سرد، برای از بین بردن خون روی آن، شستشو داده شد و از آن برای مراحل بعد استفاده شد. برای جداسازی سلول های اپی تلیال آمنیوتیک، از هضم آنزیمی به وسیله‌ی محلول آنزیمی تریپسین-EDTA ۰/۱۵٪ استفاده شد [۱۰]. به طور خلاصه پرده‌ی آمنیون جدا شده به قطعات کوچک تقسیم شد و طی سه مرحله به مدت‌های (به ترتیب) ۱۵، ۴۰ و ۴۰ دقیقه در محلول آنزیمی قرار داده شد. سلول های حاصل از مرحله‌ی دوم و سوم هضم آنزیمی در محیط کشت DMEM (Sigma-Aldrich) حاوی ۱۰٪ FBS (Sigma-Aldrich) و ۱٪ پنی‌سیلین-استرپتومایسین در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و دی اکسید کربن ۵٪ کشت داده شدند.

برای بررسی تأثیرات مواد محلول ترشح شده از سلول های اپی تلیال آمنیوتیک بر روی میزان زنده بودن و تکثیر سلول های سرطانی، از دو لاین سلول سرطانی شامل سلول های سرطانی HeLa و سلول های سرطان پستان (MDA-MB-231) استفاده شد. این سلول‌ها به مدت ۲۴ ساعت در پلیت های ۲۴ خانه در محیط RPMI (Chemicon) به همراه ۱۰٪ FBS و ۱٪ پنی‌سیلین-استرپتومایسین، در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و دی اکسید کربن ۵٪ کشت داده شدند.

پس از ۲۴ ساعت از کشت سلول های اپی تلیال آمنیوتیک، محیط کشت روی سلول‌ها جمع آوری شد و به وسیله‌ی فیلتر ۰/۲۲ میکرون، برای حذف سلول های احتمالی، فیلتر شد.

www.SID.ir
Archive of SID

سپس محیط کشت فیلتر شده به سلول های سرطانی که قبلاً کشت داده شده بودند، اضافه شد. برای بررسی تأثیر دوز محیط کشت سلول های اپی تلیال بر روی سلول های سرطانی، این محیط در حجم‌های ۲۰۰، ۴۰۰، ۶۰۰ و ۸۰۰ میکرولیتر به چاهک‌های پلیت ۲۴ خانه‌ی سلول های سرطانی اضافه شد. میزان زنده بودن (viability) سلول های سرطانی پس از ۲۴ ساعت با آزمون MTT بررسی شد.

بدین صورت که محلول ۰/۵٪ MTT (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) پس از استریل شدن به وسیله‌ی فیلتر کردن، به محیط سلول های سرطانی اضافه شد. سپس پلیت های کشت سلول به مدت ۴ ساعت در محیط ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شدند. پس از آن، کریستال‌های فورمازان در DMSO حل شدند. سپس میزان جذب نوری فورمازان حل شده در طول موج ۵۷۰ نانومتر با استفاده از اسپکتروفوتومتر (CE 7500, Cecil, UK) اندازه گیری شد.

ایمونوسایتوشیمی برای ارزیابی بیان مارکرهای آپوپتوتیک Caspase 3 و Caspase 8 در سلول های سرطانی کشت داده شده با محیط روی سلول های اپی تلیال آمنیوتیک صورت گرفت. سلول‌ها در دمای اتاق با پارافرمالدهید ۴٪ به مدت ۱۰ دقیقه فیکس شدند. پس از شستشو با PBS سلول‌ها با سرم ۱۰٪ (Goat serum, Chemicon) و Triton-X100 ۰/۱٪ به مدت ۱ ساعت انکوبه شدند. سپس سلول‌ها با آنتی بادی های اولیه‌ی anti-caspase 3 (Sigma-Aldrich, 1:100) و anti-caspase 8 (Sigma-Aldrich, 1:100) به مدت یک شب در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد در محیط مرطوب انکوبه شدند. آنتی بادی های ثانویه Anti-mouse و Anti-rabbit، IgG متصل شده به رودامین و فلوئورسین (Chemicon, 1:100)، برای ۱ ساعت پس از شستشو با PBS، اضافه شدند. IgG های موشی و خرگوشی در غلظت‌های مشابه آنتی بادی‌های اختصاصی در هر آزمایش، به عنوان کنترل منفی استفاده شدند. تعداد کلی سلول‌ها با استفاده از رنگ آمیزی هسته های آنها با DAPI (Sigma-Aldrich)، شمارش گردید.

تمام نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شدند. تفاوت بین نتایج با استفاده از آزمون آماری ANOVA یکطرفه (پس آزمون Tukey) بررسی شد. P-value کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

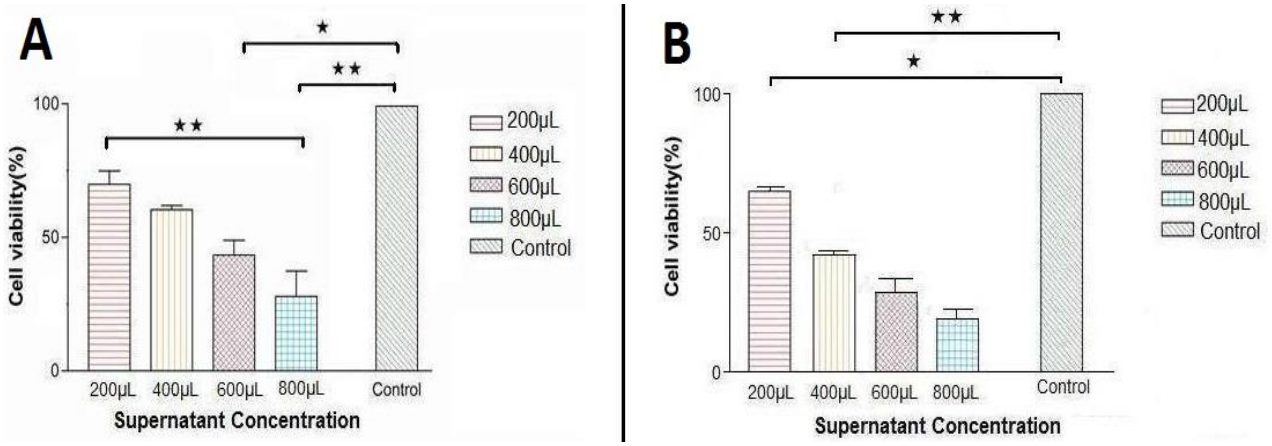
یافته ها

میزان زیست پذیری سلول‌های سرطانی به صورت معناداری پس از تیمار با محیط کشت روی سلول های اپی تلیال آمنیوتیک کاهش یافت و این کاهش وابسته به دوز بود. تیمار سلول‌های HeLa با ۶۰۰ و ۸۰۰ میکرولیتر از محیط کشت روی سلول‌های اپی تلیال آمنیوتیک باعث ایجاد تفاوت معناداری در کاهش زنده بودن آنها در مقایسه با گروه کنترل شد (۶۰۰ میکرولیتر در مقایسه با کنترل، $P<0.05$ و ۸۰۰ میکرولیتر در مقایسه با کنترل، $P<0.01$). در حالی که کاهش در میزان زیست پذیری سلول‌های HeLa، زمانی که با ۲۰۰ میکرولیتر از محیط کشت روی سلول‌های اپی تلیال آمنیوتیک تیمار شده بودند در مقایسه با گروه کنترل معنی دار نبود. دوزهای بالاتر محیط کشت روی سلول های اپی تلیال آمنیوتیک، به صورت معناداری تأثیر قوی‌تری بر میزان زنده بودن سلول‌های سرطانی داشتند (شکل ۱، A).

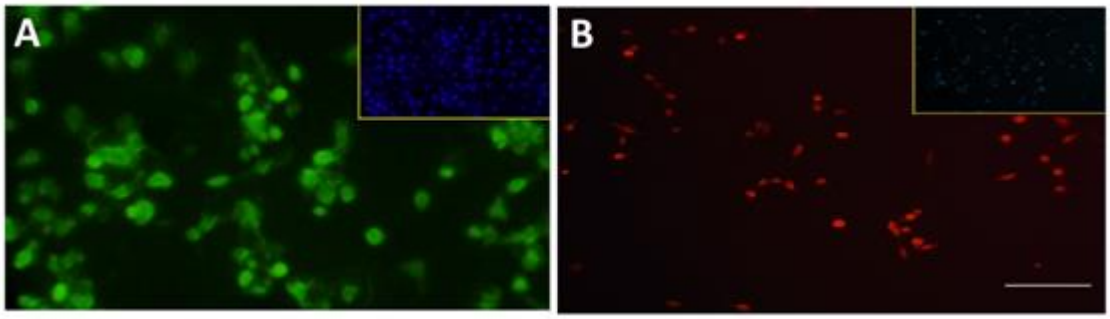
در سلول‌های سرطان پستان (MDA-MB-231)، تفاوت معنادار بین گروه کنترل و هر کدام از گروه های مداخله دیده شد. حتی ۲۰۰ میکرولیتر از محیط روی سلول‌های اپی تلیال آمنیوتیک نیز تأثیر معنادار آماری بر روی زیست پذیری سلول‌های سرطانی پستان داشت (۲۰۰ میکرولیتر در مقایسه با گروه کنترل، $P<0.05$) (شکل۱، B).

برای بررسی مکانیسمی که به وسیله‌ی آن سلول‌های اپی تلیال آمنیوتیک، میزان زیست پذیری سلول های سرطانی را کاهش می‌دهند، ایمونوسایتوشیمی بر روی سلول‌های سرطانی که با محیط کشت روی این سلول‌ها برای مدت ۲۴ ساعت تیمار شده بودند، انجام شد. در این روش مارکرهای caspase 3 و caspase 8 با استفاده از آنتی بادی‌های اختصاصی بررسی شدند (شکل۲، A و B). در هر میدان دید (۸ میدان/چاهک، ۱۲ چاهک/گروه)، تعداد سلول های سرطانی مثبت برای caspase-3 و caspase-8 محاسبه شدند و بین گروه های تیمار شده با دوز پایین (۲۰۰ میکرولیتر) و دوز بالای (۸۰۰ میکرولیتر) محیط کشت رویی سلول های اپی تلیال آمنیوتیک، مقایسه شدند.

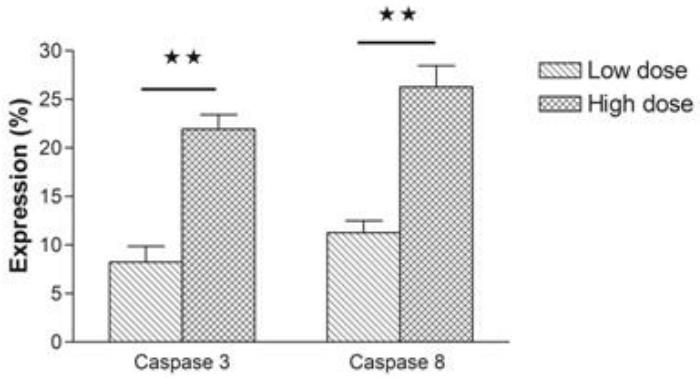
Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۱- A) محیط کشت روی سلول های اپی تلیال آمنیوتیک باعث کاهش زیست پذیری سلول های سرطانی HeLa، به صورت وابسته به دوز، در مقایسه با گروه کنترل شد. B) زیست پذیری سلول های MDA-MB-231 نیز در کشت با محیط سلول های اپی تلیال آمنیوتیک به صورت وابسته به دوز کاهش یافت. *=P<0.05 و **=P<0.01



شکل ۲- بیان مارکرهای caspase-3 (A) و caspase-8 (B) توسط سلول های سرطانی پس از ۲۴ ساعت از کشت آنها با محیط کشت روی سلول هـای آمنیوتیـک اپـی تلیال. مقیاس، A) ۵۰ µm و B) ۱۰۰ µm.



شکل ۳- مقایسه‌ی تعداد سلول های سرطانی بیان کننده ی مارکرهای آپوپتوتیک caspase-3 و caspase-8 نشان داد که محیط روی سلول های اپی تلیال آمنیوتیـک در دوزهای بالاتر از قدرت بیشتری برای القاء آپوپتوز در سلول های سرطانی برخوردار است. **=P<0.05

همانطور که در شکل ۳ نشان داده شده است، محـیط روی سلول های اپی تلیال آمنیوتیـک، caspase-3 و caspase-8 را به صورت وابسته به دوز فعال می‌کند. در گروه بـا دوز پـایین از محیط کشت سلول های اپـی تلیـال آمنیوتیـک، ۴/۶±۸/۲٪ و ۳/۴±۱۱/۳٪ از سـلولهای سـرطانی بـه ترتیـب caspase-3 و caspase-8 را بیان می‌کردند. در گـروه بـا دوز بـالا از محـیط کشت سلول های اپـی تلیـال آمنیوتیـک، تعـداد سـلول هـای سرطانی مثبت برای caspase-3 و ۸ به ترتیب به بیش از ۲۱٪ و ۲۶٪ رسید (شکل ۳).

www.SID.ir

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که سلول های اپی تلیال آمنیوتیک از طریق مواد محلولی که از خود ترشح می‌کنند باعث کاهش زیست پذیری در سلول های سرطانی HeLa و MDA-MB-231 می‌شوند. استفاده از دوزهای مختلف محیط کشت سلول های اپی تلیال آمنیوتیک نشان داد که پس از بررسی سلول های سرطانی با آزمون MTT، در دوزهای بالا توانایی زیست پذیری این سلول‌ها به صورت معنی داری در مقایسه با دوزهای پایین و گروه کنترل کاهش یافته است. نتایج این مطالعه با گزارش‌های جیائو و همکارانش در سال ۲۰۱۲ [۳] و پارولینی و همکاران در همان سال [۷] همخوانی دارد با این تفاوت که دو مطالعه ذکر شده بر روی سلول های "مزانشیمی" پرده آمنیون صورت گرفته است.

برای بررسی آپوپتوز به عنوان مکانیسم احتمالی کاهش زیست پذیری سلول های سرطانی در کشت با محیط سلول‌های اپی تلیال آمنیوتیک از رنگ آمیزی سلول های سرطانی با آنتی بادی های اختصاصی caspase-3 و caspase-8 استفاده شد. نتایج ایمونوسیتوشیمی نشان دادند که سلول های تیمار شده با محیط سلول های اپی تلیال به صورت وابسته به دوز، پروتئین‌های دخیل در روند آپوپتوز را بیان می‌کنند، که نشان دهنده‌ی این موضوع است که سلول های اپی تلیال آمنیوتیک با ترشح مواد محلولی توانایی القای آپوپتوز را در سلول های سرطانی دارند. سایتوکاین های زیادی در سلول های اپی تلیال آمنیوتیک وجود دارند که می‌توانند باعث مرگ سلولی گردند بطور مثال اینترفرون گاما، TNF-α، TGF-β، اینترلوکین های ۲، ۳، ۴ و ۸ از جمله موادی می‌باشند که در سلول های اپی تلیال آمنیوتیک وجود دارند و می‌توانند در القاء مرگ سلولی دخیل باشند ولی گزارشات متعدد و متناقض در مورد اثراتشان و یا اینکه مکانیسم‌های دیگری غیر از سایتوکاین ها می‌توانند علت اثرات ضد سرطان این سلول‌ها، باشند موضوعی است که نیاز به مطالعات بیشتر دارد [۳، ۵، ۷].

به تازگی گمانه زنی‌های مختلفی در خصوص توانایی سلول های بنیادی از جمله سلول های بنیادی حاصل از پرده‌ی آمنیون در خصوص مهار رشد سلول های سرطانی زده شده است، به عنوان مثال نشان داده شده است که سلول های مزانشیمال مشتق شده از پرده‌ی آمنیون مانع از تکثیر سلول های گلیوما می‌شوند [۳]. هم چنین بیان شده است که ترشح مواد محلول از این سلول‌ها باعث مهار چرخه‌ی سلولی سلول های سرطانی می‌شود [۷]. با توجه به مطالعه حاضر، احتمالاً آپوپتوز توسط سلول های اپی تلیال آمنیوتیک در سلول های سرطانی القا می‌شود که برای تایید این موضوع به مطالعات بیشتر نیاز است. همچنین، در این مطالعه مسیر خارج سلولی سیگنالینگ آپوپتوز مورد بررسی قرار گرفت. مسیر خارجی آپوپتوز از طریق اتصال لیگاند های خارج سلولی به رسپتورهای مرگ سلولی (Death receptors) در سطح سلول آغاز می‌شود [۲۱]. همانطور که در این مطالعه نشان داده شد و خانم پارولینی و همکاران در سال ۲۰۱۲ گزارش نمودند، بنظر می‌رسد ماده ای که باعث القاء آپوپتوز توسط سلول های اپی تلیال پرده آمنیون در سلول های سرطانی می‌شود بصورت ترشحی می‌باشد [۷]. بنابراین وجود فاکتورهای القاء مرگ سلولی در محیط کشت حاصل از سلول های پرده آمنیون بعنوان یک لیگاند خارج سلولی، و اثر بر رسپتورهای مرگ سلولی در سلول های سرطانی بعنوان اولین احتمال در نظر گرفته شد و فقط مسیر خارجی مورد بررسی قرار گرفت. به هر روی، القاء مسیر داخلی آپوپتوز و بررسی میزان بیان پروتئین هایی مانند Bax/Bcl2 و یا سیتوکروم C و Caspase 9 نیز در مطالعات آینده باید مد نظر قرار گیرد.

یکی از نکات قابل توجه در این مقاله، تفاوت اثر سلول های اپی تلیال آمنیوتیک بر سلول های سرطانی و سلول های نرمال می‌باشد. در مطالعات متعددی از سلول های اپی تلیال آمنیوتیک برای کشت سلول های نرمال استفاده شده است [۱۱، ۱۸]. سلول های اپی تلیال پرده آمنیون برای کشت و تکثیر سلول های لیمبال چشمی بکار گرفته شده‌اند [۱۸]. همچنین ما در مطالعه که اخیراً به چاپ رسیده نشان دادیم که سلول های اپی تلیال پرده آمنیون محیط مناسبی برای کشت سلول های اندوتلیال عروقی می‌باشند [۱۱]. ضمناً سلول های اپی تلیال پرده آمنیون بعنوان لایه مغذی (Feeder layer) باعث رشد سلول های بنیادی می‌گردند [۱۸]. این نتایج نشان می‌دهد که سلول های اپی تلیال آمنیوتیک اثر سمی بر سلول های نرمال ندارند. به هر روی، تفاوت اثر این سلول‌ها بر سلول های نرمال و سلول های سرطانی احتمالاً بدلیل تفاوت

Archive of SID
www.SID.ir

در سیگنالینگ های مربوط بـه چرخـه سـلولی در سـلول هـای سرطانی و نرمال می‌باشـد کـه در مطالعـات آینـده بایـد مـورد بررسی قرار گیرد.

سلول های اپی تلیال آمنیوتیک سلول‌هایی با خواص سلول های بنیادی می‌باشند که توانایی‌های مناسبی را بـرای اسـتفاده در سلول درمانی دارند. این سلول‌ها با این کـه پرتـوان هسـتند ولی مانند سلول های بنیادی جنینی تشکیل تراتـوم نمـی‌دهنـد [۱۳]. هم چنین این سلول‌هـا خصوصـیات ضـد التهـابی، ضـد فیبروز، ضد باکتری و تنظیم کننـدگی ایمنـی را دارنـد کـه بـر قدرت بالقوه‌ی آنها در استفاده در کلینیک می‌افزاید [۱۸]. تـأثیر تنظیم کنندگی ایمنی پرده‌ی آمنیون اساساً بدلیل سـلول هـای اپی تلیال آمنیوتیک آن می‌باشد که این سلول‌ها آنتی ژن‌هـای HLA-A، B-، C- یا DR را بیان نمی‌کنند [۱]. هم چنین لـی و همکاران تأثیر مهار کنندگی سلول های اپی تلیال آمنیوتیـک را بر روی سلول های سیسـتم ایمنـی ذاتـی و اکتسـابی نشـان داده‌اند [۶]. ایـن خصوصـیات بـالقوه، همـراه بـا خـواص ضـد آنژیوژنزی سلول های اپی تلیال آمنیوتیـک [۱۱] و هـم چنـین القای آپوپتوز به وسیله‌ی آنها در سلول هـای سـرطانی، آنهـا را بعنوان انتخاب مناسبی برای درمان سرطان مطرح می‌نماید.

نتایج این مطالعـه نشـان داد کـه سـلول هـای اپـی تلیـال آمنیوتیک می‌توانند از طریق ترشح مواد محلول باعـث کـاهش زیست پذیری سلول های سرطانی شوند. این خاصـیت کـه بـه صورت وابسته به دوز اعمال می‌شود، احتمـالاً از طریـق القـای آپوپتوز در سلول سرطانی صورت می‌گیرد که برای تایید آن بـه مطالعات بیشتر و بصورت درون تن نیاز می‌باشد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از پرسنل محترم اتاق عمل بیمارستان عرفان و همکاران در مرکز تحقیقات نـانوتکنولوژی پزشـکی و مهندسـی بافـت دانشـگاه علـوم پزشکی شهید بهشتی قدردانی می نمائیم. این تحقیق با حمایت مالی ستاد توسعه و کاربرد سلول های بنیادی انجام گرفت. نتایج این مقاله برگرفته از پایان نامه پزشکی می‌باشد.

References

[1] Adinolfi M, Akle CA, McColl I, Fensom AH, Tansley L, Connolly P, et al. Expression of HLA antigens, beta 2-microglobulin and enzymes by human amniotic epithelial cells. ***Nature*** 295 (1982) 325-7.

[2] Ahmed AU, Alexiades NG, Lesniak MS. The use of neural stem cells in cancer gene therapy: predicting the path to the clinic. ***Current opinion in molecular therapeutics*** 12 (2010) 546-52.

[3] Jiao H, Guan F, Yang B, Li J, Song L, Hu X, Du Y, Human amniotic membrane derived-mesenchymal stem cells induce C6 glioma apoptosis in vivo through the Bcl-2/caspase pathways. ***Mol Biol Rep*** 39 (2012) 467-73

[4] Koch U, Krause M, Baumann M. Cancer stem cells at the crossroads of current cancer therapy failures--radiation oncology perspective. ***Semin Cancer Biol*** 20 (2010) 116-24.

[5] Li W, He H, Kawakita T, Espana EM, Tseng SC, Amniotic membrane induces apoptosis of interferon-gamma activated macrophages in vitro. ***Exp Eye Res*** 82 (2006) 282-92.

[6] Li H, Niederkorn JY, Neelam S, Mayhew E, Word RA, McCulley JP, Alizadeh H, Immunosuppressive factors secreted by human amniotic epithelial cells. ***Invest Ophthalmol Vis Sci*** 46 (2005) 900-7.

[7] Magatti M, De Munari S, Vertua E, Parolini O, Amniotic membrane-derived cells inhibit proliferation of cancer cell lines by inducing cell cycle arrest. ***J Cell Mol Med*** 16 (2012) 2208-18.

[8] Moreau P, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, Attal M, Current trends in autologous stem-cell transplantation for myeloma in the era of novel therapies. ***J Clin Oncol*** 29 (2011) 1898-906.

[9] Niknejad H, Khayat-Khoei M, Peirovi H, Inhibition of MMPs might increase anticancer properties of amniotic epithelial cells. ***Med Hypotheses*** 78 (2012) 690-1.

[10] Niknejad H, Deihim T, Ahmadiani A, Jorjani M, Peirovi H, Permanent expression of midbrain dopaminergic neurons traits in differentiated amniotic epithelial cells. ***Neurosci Lett*** 506 (2012) 22-7.

Archive of SID
www.SID.ir

[11] Niknejad H, Deihim T, Solati-Hashjin M, Peirovi H, The effects of preservation procedures on amniotic membrane's ability to serve as a substrate for cultivation of endothelial cells. ***Cryobiology*** 63 (2011) 145-51.

[12] Niknejad H, Peirovi H, Ahmadiani A, Ghanavi J, Jorjani M, Differentiation factor that influence neuronal markers expression in vitro from human amniotic epithelial cells. ***Eur Cell Mater*** 19 (2010) 22-29.

[13] Niknejad H, Peirovi H, Jorjani M, Ahmadiani A, Ghanavi J, Seifalian AM, Properties of the amniotic membrane for potential use in tissue engineering. ***Eur Cell Mater*** 15 (2008) 88-99.

[14] Peirovi H, Rezvani N, Hajinasrollah M, Mohammadi SS, Niknejad H, Implantation of amniotic membrane as a vascular substitute in the external jugular vein of juvenile sheep. ***J Vasc Surg*** 56 (2012) 1098-104.

[15] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL, Stem cells, cancer, and cancer stem cells. ***Nature*** 414 (2001) 105-11.

[16] Sagar J, Chaib B, Sales K, Winslet M, Seifalian A, Role of stem cells in cancer therapy and cancer stem cells: a review. ***Cancer Cell Int*** 7 (2007) 9.

[17] Secchiero P, Zorzet S, Tripodo C, Corallini F, Melloni E, Caruso L, Bosco R, Ingrao S, Zavan B, Zauli G, Human bone marrow mesenchymal stem cells display anti-cancer activity in SCID mice bearing disseminated non-Hodgkin's lymphoma xenografts. ***PloS one*** 5 (2010) e11140.

[18] Seo JH, Kim YH, Kim JS, Properties of the amniotic membrane may be applicable in cancer therapy. ***Med Hypotheses*** 70 (2008) 812-4.

[19] Sun Y, Liu M, Yang B, Li B, Lu J, Role of siRNA silencing of MMP-2 gene on invasion and growth of laryngeal squamous cell carcinoma. ***Eur Arch Otorhinolaryngol*** 265 (2008) 1385-91.

[20] Sun XY, Nong J, Qin K, Warnock GL, Dai LJ, Mesenchymal stem cell-mediated cancer therapy: A dual-targeted strategy of personalized medicine. ***World J Stem Cells*** 3 (2011) 96-103.

[21] Thompson HJ, Strange R, Schedin PJ, Apoptosis in the genesis and prevention of cancer. ***Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*** 1 (1992) 597-602.

[22] Zhang X, Zhang L, Xu W, Qian H, Ye S, Zhu W, Cao H, Yan Y, Li W, Wang M, Wang W, Zhang R, Experimental Therapy for Lung Cancer: Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cell-Mediated Interleukin-24 Delivery. ***Curr Cancer Drug Targets*** 13 (2013) 92-102.

[23] Zhou H, Chang S, Rao M, M. Human cord blood applications in cell therapy: looking back and look ahead. ***Expert Opin Biol Ther*** 12 (2012) 1059-66.

[24] Zhou S, Chen J, Feng J, The effects of amniotic membrane on polymorphonuclear cells. ***Chin Med J (Engl)*** 116 (2003) 788-90.

Archive of SID

www.SID.ir