

تقييم الآثار المثبطة للخلايا الجذعية الهلامية على خط خلايا سرطان الدم الحاد الغير ليمفاوي في المختبر

منيرة عبد الحليم حويكم

المستخلص

سرطان الدم النخاعي الحاد الغير ليمفاوي (AML) هو أكثر سرطانات الدم الحادة شيوعاً لدى البالغين ويرتبط بالتقدم السريع وارتفاع معدل الوفيات مع تأخر العلاج. على الرغم من التقدم العلاجي، لا تزال الآثار الجانبية السامة للخلايا وضعف تنبؤه لدى البالغين مصدر قلق كبير. أعدت مؤخراً تقارير تبليغ بأن الخلايا الجذعية الميزنكيمية الوسيطة البشرية (MSCs) لها خصائص مضادة للسرطان وتعتبر بمثابة علاج جديد للسرطان. من بين أنواع الخلايا الجذعية الموجودة تشير التقارير إلى أن الخلايا الجذعية في هلام وارتون (hWJSCs) المشتقة من الحبل السري لها العديد من المزايا مثل خاصية التخصيص الواسع، ونقص المناعة، وأنها غير ورمية، ولها خواص مضادة للسرطان. على هذا النحو قمنا في هذه الدراسة بتقييم الخواص المضادة للسرطان في الخلايا الجذعية في هلام وارتون (hWJSCs) البشرية المستخلصة من الحبل السري ضد خط خلية سرطان الدم النخاعي الحاد الغير ليمفاوي (K562) في المختبر. مُيزت الخلايا الجذعية المشتقة في هلام وارتون عن طريق تحليل تعبيرات كتل التمايز المتعلقة بالخلايا الجذعية الميزنكيمية الوسيطة البشرية (CD markers) باستخدام تقنية فرز الخلايا المنشط الفلوريسنت (FACS). خلايا (K562) التي عولجت بالخلايا الجذعية في هلام وارتون (hWJSCs) البشرية (نظام الإستزراع المشترك) (co-culture) أو بمستخلصاتها: (hWJSC-CM) (100%) أو (hWJSC-CL) (10 ميكروجرام/مل) أظهرت إنخفاضاً في تكاثر خلايا (K562) وتغيرات مورفولوجية التي تؤدي إلى موت الخلية في 24 و 48 و 72 ساعة. كشف تحليل (AnnexinV-APC) وجود خلايا ميتة بواسطة تحريض موت الخلايا المبرمج بعد علاجه بنظام الإستزراع المشترك (بنسبة 3.8% & 4.0%) وبالمستخلص (-hWJSC-CM) (بنسبة 7.1% & 3.8%) وبالمستخلص (-hWJSC-CL) (بنسبة 9.2% & 4.5%) بعد 24 و 48 ساعة على التوالي. أظهر تحليل دورة الخلية بشكل عام إيقاف دورة الخلية في مرحلة (G2/M) بعد العلاج بنظام الإستزراع و (-hWJSC-CM) و (-hWJSC-CL) خلال 24 و 48 ساعة. أظهرت نتائج (qRT-PCR) تقليل تنظيم الجينات المؤيدة لموت الخلايا المبرمج (BAX) مقارنةً بالجينات المضادة لموت الخلايا المبرمج (BCL2 & SURVIVIN) بعد العلاج بالخلايا الجذعية في هلام وارتون ومستخلصاتها. أيضاً جينات دورة الخلية (cyclinA2 & cyclinE1) والجينات المرتبطة بالالتهاب (IL-6 & TNF) تم تقليل تنظيمها. تشير الدراسات المذكورة أعلاه إلى أن الخلايا الجذعية في هلام وارتون ومستخلصاتها تثبط خط الخلايا (K562) في المختبر، ونأمل أن يمهد ذلك تحديد جزيئات معينة مسؤولة عن هذه الآثار المثبطة الطريق أمام علاجات جديدة ضد سرطان الدم النخاعي الحاد الغير ليمفاوي.

Evaluating the Inhibitory Effects of Human Wharton's Jelly Stem Cells on Acute Myeloid Leukemia Cell Line (K562) *in vitro*

Muneerah Abdul Halim Huwaikem

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is the most common form of leukemia and has high mortality with delayed treatment. Despite therapeutic advances, the cytotoxic side effects and poor prognosis in adults remain a great concern. Recently, human mesenchymal stem cells (MSCs) have been reported to have anticancer properties and is therefore considered to be a novel in cancer therapeutics. Of the existing stem cell types, the human umbilical cord derived Wharton's jelly stem cells (hWJSCs) have several advantages, such as wide multipotency, hypoinmunogenicity, non-tumorigenic and anticancer properties. As such in the present thesis we evaluated the anticancer properties of hWJSCs against an AML cell line (K562) *in vitro*. Derived hWJSCs demonstrated the MSCs related CD markers expression using fluorescent activated cell sorting (FACS). The K562 cells treated with hWJSCs (co-culture), or its extracts namely, hWJSC-CM (100%) or hWJSC-CL (15 µg/mL) showed decrease in K562 cells proliferation and morphological changes leading to cell death at 24 h, 48 h and 72 h. AnnexinV-APC analysis showed the presence of apoptotic cells following treatment with hWJSCs co-culture (by 3.8% & 4.0%); hWJSC-CM (by 7.1% & 3.8%) and hWJSC-CL (by 9.2% & 4.5%) at both 24 h and 48 h respectively. Cell cycle analysis in general showed G2/M phase arrest following treatment with hWJSCs co-culture, hWJSC-CM and hWJSC-CL at both 24 h and 48 h. qRT-PCR showed downregulation of pro-apoptotic BAX genes compared anti-apoptotic genes (BCL2 and SURVIVIN) following treatment with hWJSCs and its extracts. Also, the cell cycle (CYCLIN A2 and CYCLIN E1) and inflammation related genes (IL-6, TNF,) were downregulated. The above studies indicate that hWJSCs and its extracts (hWJSC-CM and hWJSC-CL) inhibit K562 cell line *in vitro* and hope that identification of the specific molecules responsible for these inhibitory effects will pave way for novel therapeutics against acute myelogenous leukemia.