● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی کرمان، دورهٔ بیست‌وسوم، شمارهٔ ۴، ص ۵۴۲-۵۱۵، ۱۳۹۵

مقالهٔ مروری

سلول‌های بنیادی سرطان در یک نگاه

حمید خدایاری[۱]، ریحانه چمنی[۲]، سعید خدایاری[۱]، علی محمد علیزاده[۳*]

خلاصه

مطالعات اخیر، حضور سلول‌های بنیادی سرطان را در انواع لوسمی‌ها و بافت‌های توموری نشان داده‌اند. سلول‌های بنیادی سرطان مانند سایر سلول‌های بنیادی، توان خودنوزایی و تمایز دارند و علاوه بر آن، از توان تومورزایی نیز برخوردار می‌باشند. این دسته از سلول‌ها، نقش مهمی در فرایند تهاجم و متاستاز سلول‌های توموری ایفا می‌نمایند. مطالعات زیادی جهت کشف نشانگرهای اختصاصی و فنوتیپ‌های مختلف سلول‌های بنیادی سرطان انجام شده است که اهمیت خاصی در شناسایی و جداسازی این دسته از سلول‌ها دارند. تصور بر این است که ویژگی‌های سلول‌های بنیادی سرطان همچون توان بالقوه تومورزایی، تا حد زیادی به مسیرهای پیام‌رسانی اختصاصی آن‌ها مانند Wnt، β- catenin و Hedgehog مرتبط می‌باشد. ریزمحیط تومور، microRNAها و عوامل کنترل کننده آن‌ها نیز از عوامل مهم دخیل در تنظیم عملکرد سلول‌های بنیادی سرطان هستند. مطالعه مروری حاضر به بررسی زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی سرطان، مسیرهای پیام‌رسان اختصاصی و نقش microRNAها در کنترل عملکرد این دسته از سلول‌ها به منظور ارایه روش‌های درمانی نوین پرداخت.

واژه‌های کلیدی: سلول بنیادی، سرطان، مطالعه مروری

۱- کارشناس ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران ۲- دکتری تخصصی بیوشیمی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران ۳- استادیار فیزیولوژی پزشکی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

*** نویسنده مسؤول، آدرس پست الکترونیک:** alizadehtums92@gmail.com

دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۱/۲۲ **دریافت مقاله اصلاح شده:** ۱۳۹۴/۷/۷ **پذیرش مقاله:** ۱۳۹۴/۷/۲۶

مقدمه

سلول‌های بنیادی، سلول‌هایی با توانایی خودنوزایی و تمایز به بافت‌های دیگر می‌باشند که طی فرایند خودنوزایی، سلول‌های تمایز نیافته‌ای مانند خود را پدید می‌آورند و در فرایند تمایز، به سلول‌های دیگری متمایز می‌شوند (۱). این دسته از سلول‌ها طی تقسیمات متقارن، دو سلول بنیادی شبیه به خود را پدید می‌آورند و در تقسیمات نامتقارن، به یک سلول بنیادی و یک سلول غیر بنیادی تقسیم می‌گردند (۳،۲). در این زمینه، سلول‌های بنیادی سرطان هر دو ویژگی سلول‌های بنیادی و سلول‌های سرطانی را دارند. آن‌ها می‌توانند متمایز از دیگر سلول‌های تومور و از طریق تقسیمات سلولی متقارن و نامتقارن، تکثیر شوند و سلول‌های بنیادی سرطان و سایر سلول‌های تشکیل دهنده تومور را به وجود آورند (۴، ۱).

نخستین شواهد مربوط به حضور سلول‌های بنیادی سرطان و نقش آن‌ها در بروز سرطان، در سال ۱۹۹۴ طی مطالعه‌ای بر روی لوسمی حاد میلوئید انسانی (Acute myeloid AML leukemia) به دست آمد. Lapidot و همکاران در مطالعه خود موفق به شناسایی و جداسازی جمعیتی از سلول‌های AML با نشانگرهای سطحی $CD34^{+}/CD38^{-}$ از یک فرد مبتلا به لوسمی شدند (۵). دانشمندان در سال ۲۰۰۳ سلول‌های بنیادی سرطان را از بافت‌های توموری انسانی مانند تومورهای پستان (۶) و مغز (۷) شناسایی و جداسازی نمودند. همچنین، حضور سلول‌های بنیادی سرطان در انواع بافت‌های توموری از جمله روده بزرگ (۸)، پانکراس (۹)، ریه (۱۰)، پروستات (۱۱)، ملانوما (۱۲) و گلیوبلاستوما (۱۳) مشخص گردیده است. در سال‌های اخیر نظریه‌ای مبنی بر نقش سلول‌های بنیادی سرطان در گسترش بدخیمی، تهاجم، متاستاز و همچنین، عود مجدد سرطان مطرح شده است (۱۴). حدود ۲۵ درصد از کل سلول‌های تشکیل دهنده تومور در بافت‌های توموری را سلول‌هایی با ویژگی سلول‌های بنیادی تشکیل می‌دهند (۱۵). علاوه بر این، مشخص شده است که سلول‌های بنیادی سرطان، نسبت به درمان از مقاومت ذاتی برخوردار هستند که می‌تواند در متاستاز سلول‌های سرطانی نقش داشته باشد (۱۶).

نظریات مختلفی در مورد منشأ سلول‌های بنیادی سرطان مطرح شده است. بر اساس یکی از نظریه‌ها، سلول‌های بنیادی سرطان در اثر جهش‌های ژنتیک یا تغییرات اپی‌ژنتیک، از سلول‌های طبیعی بنیادی/ پیش‌ساز موجود در بافت به وجود می‌آیند و توان تومورزایی را کسب می‌نمایند (۶). نظریه دیگر مبنی بر پیدایش سلول‌های بنیادی سرطان، از سلول‌های طبیعی سوماتیک (بدنی) می‌باشد. بر اساس این نظریه، سلول‌های طبیعی سوماتیک در نتیجه تغییرات ژنتیکی یا هتروتیپیکی، سلول‌های بنیادی با توان تومورزایی را به وجود می‌آورند. مطالعات مشخص کرده‌اند که سلول‌های بنیادی سرطان طی فرایندی موسوم به گذار اپیتلیال- مزانشیم (Epithelial-mesenchymal transition یا EMT)، از سلول‌های غیر بنیادی طبیعی یا سرطانی به وجود می‌آیند و خواص شبه بنیادی را کسب می‌نمایند (۱۷).

مشخص گردیده است که سلول‌های با فنوتیپ سلول‌های اپیتلیال که از توان مهاجرت و بقا در جریان خون برخوردارند، در نهایت باعث تشکیل متاستاز در نواحی دوردست می‌گردند (۱۶). با توجه به نقش فرایند EMT در افزایش خودنوزایی و پیدایش سلول‌های بنیادی سرطان، استفاده از روش‌های درمانی ایمن مبتنی بر کنترل این فرایند، می‌تواند راهکار مناسبی جهت پیشگیری و درمان سرطان باشد. در این راستا آلفا-سولانین ترکیبی طبیعی است که علاوه بر داشتن اثر مهاری بر رشد تومور، از

طریق مهار فرایند EMT، از فرایند تهاجم و متاستاز سلول‌های بنیادی سرطان جلوگیری می‌نماید (۱۹، ۱۸). بنابراین، با توجه به اهمیت این سلول‌ها در بروز سرطان، مطالعه مروری حاضر به بررسی زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی سرطان، فنوتیپ‌های مختلف، مسیرهای پیام‌رسان اختصاصی، عوامل کنترل کننده ریزمحیط و نقش microRNAها در کنترل عملکرد این سلول‌ها به منظور ارایه روش‌های درمانی نوین می‌پردازد.

نشانگرهای زیستی سلول‌های بنیادی سرطان

دسته‌ای از پروتئین‌های غشایی در سطح سلول‌های بنیادی سرطان قرار دارند که نشانگرهای اختصاصی جهت شناسایی سلول‌ها محسوب می‌گردند و سلول‌های بنیادی به وسیله این پروتئین‌ها از سلول‌های غیر بنیادی سرطان متمایز می‌شود. Lapidot و همکاران نخستین بار موفق به جداسازی جمعیتی از سلول‌های بنیادی سرطان با فنوتیپ $CD34^{+}/CD38$ از بیمار مبتلا به AML شدند. سلول‌های جداسازی شده قادر به بیان نشانگر CD38 نبودند، اما نشانگر CD34 را بیان می‌کردند. همچنین، این سلول‌ها از توان تکثیر، گسترش و تومورزایی در موش‌های دچار نقص شدید سیستم ایمنی برخوردار بودند (۵). اگرچه سلول‌های بنیادی سرطان نخست از سرطان خون جداسازی شدند، اما اغلب در بافت‌های توموری مشاهده می‌گردند (۶). دانشمندان مطالعات گسترده‌ای را جهت کشف نشانگرهای اختصاصی سلول‌های بنیادی سرطان در سایر بافت‌ها انجام داده‌اند که از جمله این نشانگرها می‌توان به CD117، CD90، CD44، CD34، CD24، CD20 و CD133 اشاره نمود (۲۰).

جدول ۱ فنوتیپ‌های مختلف سلول‌های بنیادی سرطان در بافت‌های تومور انسانی را نشان می‌دهد. با توجه به جدول ۱، به منظور شناسایی سلول‌های بنیادی سرطان در تومورهای انسانی و یا رده‌های سلولی، از یک نشانگر به تنهایی و یا مجموعه‌ای از نشانگرها استفاده می‌گردد. از میان نشانگرهای شناسایی شده، دو نشانگر CD44 و CD133 به میزان زیادی در تومورهای با منشأ اپیتلیال- مزانشیم مشاهده شده‌اند (۶). CD24 نیز از دیگر نشانگرهای سلول‌های بنیادی سرطان می‌باشد که عدم بیان آن، مشخصه طیف گسترده‌ای از تومورهای با منشأ اپیتلیال است و به عنوان نشانگر متاستاز شناخته می‌شود (۲۱). شناخت نشانگرها و فنوتیپ‌های مختلف سلول‌های بنیادی سرطان پیش از شروع درمان، در پیش‌بینی بروز مشکلات احتمالی همچون مقاومت دارویی، تهاجم و متاستاز در حین درمان و همچنین، استفاده از روش‌های درمانی مؤثرتر، سودمند خواهد بود.

جدول ۱. *فنوتیپ‌های مختلف سلول‌های بنیادی سرطان در تومورهای توپر انسانی*

نوع تومور	فنوتیپ سلول بنیادی	منابع
پستان	$CD44^+/CD24^{-/low}$, Spheres	(۶)
	$CD133^+/CXCR4^+$	(۲۲)
	$CD133^+$	(۲۳)
	$ALDH\text{-}1^+$, $CD49F^+/DLL1^{high}/DNER^{high}$	(۲۴)
گلیوبلاستوما	$CD133^+$, Spheres	(۲۵)
	$SSEA\text{-}1^+$	(۱۳)
ملانوما	$CD20^+$, Spheres	(۲۶)
	ABCB5+	(۱۲)
پروستات	$CD44^+/\alpha_2\beta_1^{hi}/CD133^+$, Spheres	(۱۱، ۲۷)
	$CD133^+/CXCR4^+$	(۱۱، ۲۷)
تخمدان	SP^+, Spheres	(۲۷)
معده	$CD44^+$, SP^+	(۲۸)
کبد	$CD133^+$	(۲۹)
	$CD90^+$	(۳۰)
ریه	$CD133^+$, SP^+, Spheres	(۳۱)
	$Sca\text{-}1^+$, $CD45^-$, $PECAM^-$, $CD34^+$, $CD133^+/CXCR4^+$	(۳۲، ۳۳)
پانکراس	$CD44^+/CD24^+/ESA^+$	(۳۴)
	$CD133^+$,$CD133^+/CXCR4^+$	(۳۵)
روده بزرگ	$CD133^+$	(۳۶)
	$ESA^+/CD44^+/CD166^+$	(۳۷)
سر و گردن	$CD44^+$/BMI-1	(۸)
HNSCC	SP^+, $CD44^+$	(۳۸)
سارکومای استخوان	$CD133^+$, $CD117^+$, $Stro\text{-}1^+$, SP^+, $ALDH^+$, Spheres	(۳۹، ۴۰)
سارکومای غضروف	$CD133^+$, SP^+, spheres	(۳۹)
سارکومای سینوویال	$CD133^+$	(۴۱)
سارکومای اوینگز	$CD133^+$, $ALDH^+$	(۴۲)
رابدومیوم سارکوما	$CD133^+$	(۴۳)
نئوپلاسم مزانشیمی	SP^+	(۲۷)

HNSCC: Head and neck squamous cell carcinoma; ALDH: Aldehyde dehydrogenase

در سال‌های اخیر مطالعه بر روی آنتی‌بادی‌های منوکلونال ضد آنتی‌ژن‌های اختصاصی سلول‌های سرطان، جهت افزایش بازده درمان اختصاصی سرطان، گسترش فراوانی یافته است که از این دسته داروها می‌توان به بواسیزومات و آنتی‌بادی ضد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی اشاره کرد. از طرف دیگر، استفاده از این دسته آنتی‌بادی‌ها جهت انتقال داروهای رایج شیمی درمانی، منجر به افزایش بازده و اختصاصیت درمان گردیده است (۴۴). در مطالعه‌ای مشخص گردید که آنتی‌ژن CD44، نقشی کلیدی در تکثیر، تهاجم و متاستاز سلول‌های کارسینومای پانکراس ایفا می‌کند. همچنین، نقش این آنتی‌ژن در کنترل عملکرد سلول‌های بنیادی سرطان در انواع دیگر سرطان‌ها نیز به اثبات رسیده است. با استفاده از آنتی‌بادی ضد این نشانگر، میزان رشد و متاستاز سلول‌های سرطانی به سایر بافت‌ها کاهش معنی‌داری می‌یابد (۴۴). به نظر می‌رسد، شناخت هرچه بیشتر عملکرد نشانگرهای اختصاصی سلول‌های بنیادی سرطان جهت توسعه این‌گونه روش‌های درمانی، از بازده مناسبی برخوردار خواهد بود.

۱- نشانگر CD44 در سلول‌های بنیادی سرطان

نشانگر CD44 اولین بار در سلول‌های بنیادی سرطان پستان شناسایی گردید. این پروتئین یک گلیکوپروتئین گذرنده از غشا می‌باشد که به عنوان یک گیرنده در اتصالات عناصر ماتریکس خارج سلولی مانند هیالورونان عمل می‌نماید. CD44 در مهاجرت‌های سلولی نیز نقش بسزایی دارد (۶). نتایج پژوهش Pierce و همکاران نشان داد که سلول‌های $CD44^+$ از توان خودنوزایی، تمایز و همچنین، تومورزایی برخوردار می‌باشند. آن‌ها CD44 را به عنوان نشانگری برای شناسایی سلول‌های بنیادی سرطان مطرح نمودند (۴۵). این نشانگر در سرطان‌های پروستات، تخمدان، روده بزرگ، هپاتوسلولار، مثانه، معده و سرطان پانکراس نیز مشاهده شده است (۴۷، ۴۶).

۲- نشانگر CD133 در سلول‌های بنیادی سرطان

CD133 (پرومینین ۱) یک گلیکوپروتئین پنج شاخه (Pentaspan) گذرنده از غشا است که در بیشتر جمعیت‌های سلول‌های بنیادی طبیعی و سرطان حضور دارد (۴۸). این نشانگر اولین بار در سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز خونی کشف گردید. به علاوه، این نشانگر در سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال، سلول‌های بنیادی عصبی و گلیال نیز بیان گردیده (۳۸) و به عنوان یک نشانگر شایع در برخی از سارکوماها مانند استخوان، غضروف و سارکومای مفصلی مشخص شده است (۴۱، ۳۹).

۳- نشانگر CD24 در سلول‌های بنیادی سرطان

حضور یا عدم حضور نشانگر CD24 به عنوان شاخصی برای سرطانی بودن سلول بنیادی مطرح می‌باشد. بیان این نشانگر در بافت‌های طبیعی تنها به لنفوسیت‌های B، گرانولوسیت‌ها و لایه شاخی (Stratum corneum) محدود می‌شود (۴۹). نتایج حاصل از مطالعات نشان می‌دهد که میزان تکثیر و مهاجرت در سلول‌های سرطانی $CD24^-$ افزایش می‌یابد و همچنین، فقدان بخش داخل غشایی این پروتئین شاید با ابتلا به برخی از سرطان‌ها مرتبط باشد (۵۰). مطالعات پیش بالینی نیز نقش این پروتئین را در فرایند متاستاز به اثبات رسانده‌اند (۴۹). نشانگر CD24 یک پروتئین تک زنجیره‌ای ۲۷ آمینواسیدی می‌باشد (۵۱) که توسط یک لنگر از جنس گلیکوزیل فسفاتیدیل اینوزیتول (Glycosylphosphatidylinositol یا GPI) به غشای سلولی متصل است. این پروتئین با ایجاد اتصال بین پروتئین‌های اینتگرین و فیبرونکتین، موجب افزایش میزان اتصالات سلولی در سلول‌های $CD24^+$ می‌گردد (۵۲). علاوه بر این، نشانگر CD24 به عنوان محافظ دروازه‌ای لیپید رفت (Lipid rafts) در مسیرهای پیام‌رسان عمل می‌نماید. سطح بیان CD24 از ویژگی‌های اختصاصی تومورها است و تومورهای مختلف، سطوح متفاوتی از این نشانگر را بیان می‌کنند. به عنوان مثال، سلول‌های بنیادی سرطان پستان دارای فنوتیپ $CD44^+/CD24^{-/low}$ (۶)، پروستات دارای فنوتیپ $CD44^+/CD24^-$ (۵۳) و تومورهای پانکراس دارای فنوتیپ $CD44^+/CD24^+/ESA^+$ از نشانگر CD24 می‌باشند (۳۴). بنابراین، CD24 می‌تواند نقش‌های زیستی متناقضی را در تومور و فرایند متاستاز ایفا نماید. Baumann و همکاران

نشان دادند که بیان CD24 در سلول‌های سرطان پستان، موجب فسفریلاسیون FAK (Focal adhesion kinase) می‌شود و پس از برهمکنش CD24 با c-Src، فرم کینازی فعال آن تثبیت می‌گردد و به این ترتیب توان تکثیر و مهاجرت سلول‌ها را تغییر می‌دهد (۵۲). در نتیجه، این نظریه مطرح گردید که تنها سلول‌های $CD24^-$ ویژگی سلول‌های بنیادی سرطانی را دارند؛ در حالی که سلول‌های $CD24^+$ فاقد چنین خصوصیتی هستند و تنها در فرایندهای رشد تومور نقش دارند. همچنین، مشخص گردیده است که پروتئین CD24 در تکوین مسیر پیام‌رسانی Hedgehog مؤثر می‌باشد (۵۴).

٤- نشانگر آلدهید دهیدروژناز (Aldehyde dehydrogenase یا ALDH) در سلول‌های بنیادی سرطان

از دیگر نشانگرهای زیستی سلول‌های بنیادی سرطان می‌توان به ALDH اشاره کرد. سلول‌های بنیادی خون‌ساز و سلول‌های بنیادی سرطان خون همواره دارای سطوح بالایی از ALDH به ویژه نوع یک آن می‌باشند (۵۵، ۵۴). جمعیت‌های سلولی $ALDH^+$ در سرطان کبد و پانکراس دارای سطح بالایی از بیان نشانگرهای $CD133^+$ و $CD24^+$ هستند (۵۶) و در سرطان روده بزرگ نیز سطح بالایی از نشانگرهای $CD44^+$، $CD133^+$ و $CD44^+/CD166^+$ را بیان می‌نمایند (۵۸، ۵۷). تحقیقی نشان داد که رده‌های سلولی $ALDH^+/CD24/CD44^+$ در سرطان پستان، از توان کلونی‌زایی، تومورزایی و مقاومت دارویی برخوردار می‌باشند؛ در صورتی که سلول‌های $CD44^+/CD24^-/ALDH^-$ این توانایی‌ها را ندارند (۵۸). علاوه بر نقش‌های کلیدی ALDH در کنترل مسیرهای سلولی، این آنزیم نقش مهمی را در اکسیداسیون آلدهیدهای سمی همچون استیل آلدهید طی متابولیسم الکل‌ها ایفا می‌نماید. این عملکرد سلولی تأثیر بالقوه‌ای در بقا و طول عمر سلول‌های بنیادی دارد و شاید عاملی کلیدی در مقاومت‌های دارویی سلول‌های بنیادی سرطان باشد. سلول‌های کارسینومای سنگفرشی گردن (Head and neck squamous cell carcinoma یا HNSCC)، سطوح بالایی از ALDH را بیان می‌کنند که در مقایسه با سلول‌های دارای سطوح پایین ALDH، مقاومت بیشتری را نسبت به داروهای سیس پلاتین و سیکلوفسفامید از خود نشان می‌دهند و مشخص گردید که این داروها توسط مسیر اکسیداسیون آلدهیدها به ترکیبات غیر سمی تبدیل می‌گردند (۵۹). بنابراین، نقش ALDH در بروز مقاومت دارویی، آن را به هدف مناسبی جهت درمان انواع سرطان‌های دارای مقاومت دارویی تبدیل نموده است.

۵- نشانگرهای اختصاصی جمعیت جانبی (Side population) در سلول‌های بنیادی سرطان

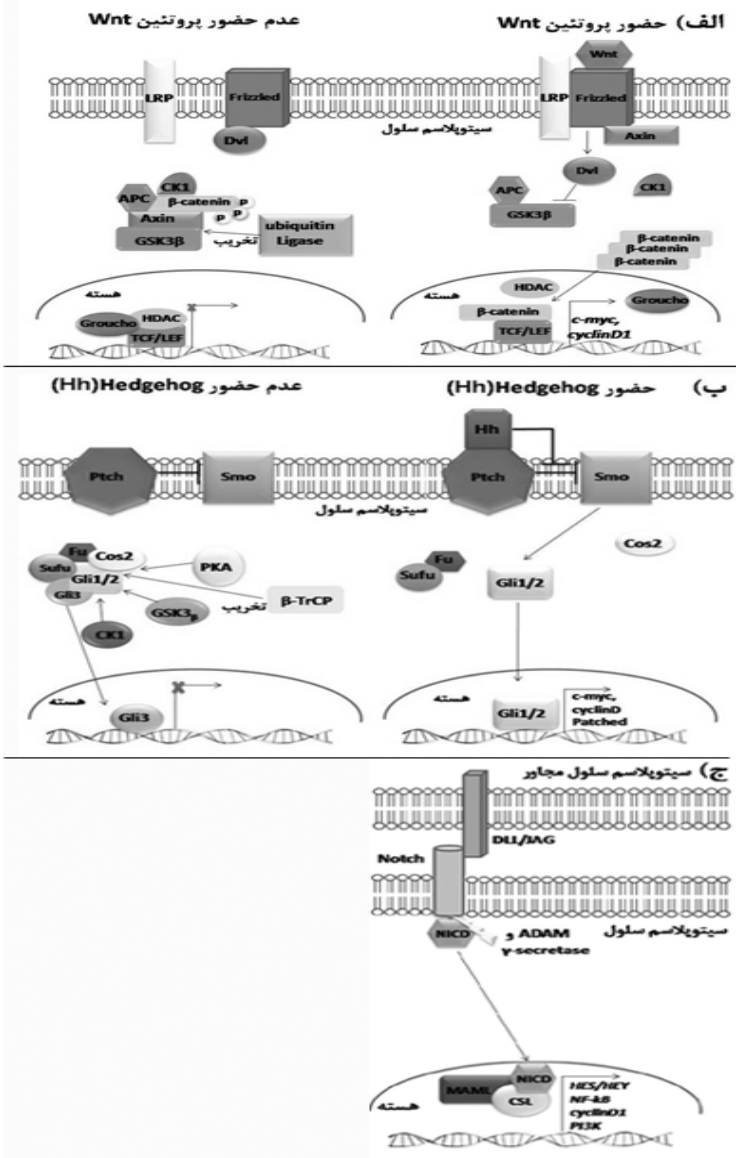
علاو بر نشانگرهای اصلی سلول‌های بنیادی سرطان، گروه‌های جانبی نشانگرهای اختصاصی در جمعیت‌های جانبی سلول‌های بنیادی سرطان وجود دارند که در گروه ناقلان غشایی موسوم به خانواده بزرگ انتقال دهنده‌های غشایی ABC قرار می‌گیرند (۶۰). این انتقال دهنده‌ها، پروتئین‌های گذرنده از غشا هستند که با انرژی حاصل از هیدرولیز ATP (Adenosine triphosphate)، انواع مختلفی از مولکول‌ها همچون متابولیت‌ها، استرول‌ها و داروها را از عرض غشا منتقل می‌نمایند. انتقال دهنده‌های غشایی ABC به هفت خانواده ABC-A تا ABC-G دسته‌بندی می‌گردند (۶۱). ABC-G2 از شایع‌ترین نشانگرهای این خانواده می‌باشد (۶۰). علاوه بر این، نشانگرهای ABC-C1 (MDR1)، ABC-F2، ABC-B2، ABC-C7 و ABC-A5 نیز در جمعیت‌های جانبی سلول‌های بنیادی سرطان مشتق از تومور و همچنین، رده‌های سلولی بیان می‌شوند (۶۲). سلول‌های بنیادی سرطان ABC^+ را می‌توان از تومورهای پروستات، پستان، گلیوما، تخمدان، کبد، تیروئید و سر و گردن جداسازی نمود. این سلول‌ها توان تکثیر، کلونی‌زایی و تومورزایی دارند و نسبت به دوکسوروبیسین، میتوکسانترون، توپوتکان، SN-38 و متوترکسات مقاوم می‌باشند (۶۴، ۶۳).

مسیرهای پیام‌رسان در سلول‌های بنیادی سرطان

توان خودنوزایی و تمایز سلول‌های بنیادی سرطان تا حد زیادی تحت تأثیر عوامل مختلف کنترل کننده ریزمحیط تومور قرار دارد. از جمله این عوامل می‌توان به مسیرهای

پیام‌رسانی Wnt، Notch و Hedgehog، سیتوکین‌ها و microRNAها اشاره نمود. فرایندهایی که طی آن‌ها سلول‌های بنیادی سرطان ویژگی‌های اختصاصی خود را کسب و حفظ می‌نمایند، در تومورهای مختلف، متفاوت می‌باشد. درک صحیح عوامل کنترل کننده سلول‌های بنیادی سرطان و نقش این عوامل در فرایند تومورزایی جهت کشف روش‌های درمانی مؤثرتر، سودمند خواهد بود.

مسیر پیام‌رسانی Wnt در سلول‌های بنیادی سرطان: مسیر پیام‌رسانی Wnt نقش مهمی را در فرایند تکوین طبیعی بافت‌ها طی دوران جنینی و پس از تولد ایفا می‌نماید. تاکنون دو نوع متفاوت از این مسیر پیام‌رسانی شناسایی شده است: مسیر متعارف (Canonical) که وابسته به عملکرد β-Catenin است و در تعیین سرنوشت سلولی نقشی کلیدی دارد و مسیر غیر متعارف (Non-canonical) که مستقل از عملکرد β-Catenin می‌باشد و در حرکت و قطبیت سلول‌ها نقش دارد (شکل ۱، قسمت الف). مطالعات بیانگر نقش مسیر متعارف Wnt در کنترل سلول‌های بنیادی سرطان می‌باشد. از این‌رو، مسیر مذکور به عنوان یکی از مسیرهای اختصاصی سلول‌های بنیادی سرطان مطرح شده است (۶۵).



شکل ۱. *مسیرهای پیام‌رسانی Notch، Wnt و Hedgehog در سلول‌های بنیادی سرطان*

مسیر پیام‌رسانی Wnt: در حضور Wnt، این پروتئین به مجموعه گیرنده Frizzled/LRP5/6 در سطح سلول متصل و منجر به فعال‌سازی فاکتور Dvl (Dishevelled) می‌شود. Dvl با ایجاد اختلال در تجزیه مجموعه تخریب کننده β-catenin، باعث آزادسازی و تجمع آن در سیتوپلاسم می‌گردد. با تجمع β-catenin، این پروتئین به درون هسته منتقل و باعث جداسازی پروتئین‌های Groucho و HDAC (Histone deacetylase) از فاکتورهای رونویسی TCF/LEF می‌شود و خود با این فاکتورهای رونویسی برهمکنش می‌نماید و در نهایت منجر به بیان ژن‌های هدف این مسیر می‌گردد. در غیاب لیگاند Wnt، β-catenin توسط مجموعه‌ای از پروتئین‌ها متشکل از APC، Axin، $GSK3_{\beta}$ و CK1 احاطه می‌شود. در داخل این مجموعه که به عنوان مجموعه تخریبی شناخته شده است، β-catenin فسفریله می‌گردد و این امر به تجزیه آن توسط Ubiquitin ligase می‌انجامد (قسمت الف).

مسیر پیام‌رسانی Hedgehog (Hh): در حضور Hh، این پروتئین به گیرنده Ptch (Patched) متصل و منجر به رفع اثر مهاری Ptch بر Smo (Smoothened) و فعال شدن آن می‌گردد. در نتیجه فعال شدن Smo، مجموعه (Kif7) Sufu/Fu/Cos2 از هم جدا و فاکتور رونویسی Gli1/2 پس از تجمع در سیتوپلاسم به درون هسته منتقل می‌شود و منجر به رونویسی ژن‌های هدف Hh می‌گردد. در نبود لیگاند Hh، Ptch موجب مهار گیرنده Smo و مانع از انتقال پیام به فاکتور رونویسی Gli/2 می‌شود. فاکتور رونویسی Gli1/2 به فاکتورهای (Kif7) Cos2، Fused (Fu) و فاکتور سرکوبگر Sufu متصل شده، مجموعه حاصل خود توسط PKA (Protein kinase1)، CK1 و GSK3β فسفریله می‌گردد و در نهایت به واسطه β-TrCP تخریب می‌شود. پس از تخریب، فاکتور سرکوبگر Gli3 از Sufu جدا شده، پس از ورود به هسته منجر به سرکوب ژن‌های هدف Hh می‌گردد (قسمت ب).

مسیر پیام‌رسانی Notch: با اتصال لیگاند DLL/JAG واقع در غشای سلول مجاور به گیرنده Notch، دو برش پروتئولیتیک توسط آنزیم‌های ADAM و γ-secretase در دمین داخل سلولی این گیرنده ایجاد می‌شود و منجر به فعال‌سازی دمین داخل سلولی گیرنده (NICD) می‌گردد. NICD وارد هسته می‌شود و در آن‌جا با پروتئین‌های شبه مسترمایند (Mastermind-like یا MAML) و CSL برهمکنش می‌کند که در نهایت موجب فعال‌سازی ژن‌های هدف Notch یعنی HES/HEY، NF-kB، cyclinD1 و PI3K می‌گردد (قسمت ج).

×: مهار بیان ژن، ⊥: مهار کننده، ↓: فعال کننده و/ یا ورود به هسته، ✂: برش آنزیمی

در مطالعات گذشته مشخص گردیده است که فعال شدن مسیر پیام‌رسانی Wnt/β-Catenin در سلول‌های بنیادی طبیعی، منجر به پیدایش توان تومورزایی در این سلول‌ها می‌شود. به عنوان مثال، فعال شدن این مسیر در کبد به تشکیل تومور توسط سلول‌های بنیادی کبدی می‌انجامد (۶۴). پیش از کشف نخستین سلول‌های بنیادی سرطان در بافت‌های توموری، مشخص شده بود که بیان نابجای مسیر پیام‌رسانی Wnt/β-Catenin، می‌تواند موجب تشکیل آدنوکارسینومای پستانی گردد (۶۵). به‌تازگی نقش این مسیر پیام‌رسانی در بروز گلیوبلاستوما نیز به اثبات رسیده است (۶۶). بسیاری از ژن‌های مربوط به نشانگرهای اختصاصی سلول‌های بنیادی سرطان همچون LGR5/GPR49 (۶۷)، CD44 (۶۸)، CD24 (۶۶)، CD133 (۶۹)، ABC cassette genes (۷۰) و EpCAM (۷۱) از اهداف مسیر پیام‌رسانی Wnt/β-Catenin می‌باشند و بیان این نشانگرها تا حد زیادی تحت تأثیر این میسر قرار دارد. طی مطالعه‌ای که بر روی سلول‌های بنیادی سرطان القا کننده تومور با فنوتیپ $CD133^{+}$ مشتق از تومور روده بزرگ انجام شد، مشخص گردید که این سلول‌ها دارای سطح بالایی از β-Catenin هسته‌ای هستند و نشانگر سطحی LGR5/GPR49 را نیز به میزان زیادی بیان می‌کنند (۳۶). همچنین، مطالعات

بر روی نشانگرهای مقاومت دارویی مانند MDR1، ABC-G2، ABC-A3 و BRCA1 نشان داد که مسیر پیام‌رسانی Wnt/β-Catenin در این سلول‌ها فعال است و نقش بسیار مهمی در بیان ژن‌های این نشانگرها دارد (۷۲).

فرایند EMT با فعال شدن مسیر Wnt/β-Catenin همراه است (۷۳). تحقیقی مشخص نمود که این مسیر پیام‌رسانی با بیان ژن‌های EMT در ارتباط می‌باشد (۷۴) و با القای این فرایند در تومور، سطح فاکتورهای رونویسی وابسته به β-Catenin در هسته افزایش می‌یابد (۷۵). افزایش مسیرهای پیام‌رسانی وابسته به β-Catenin و نیز فرایند EMT، با ژن‌های هدف این مسیر مانند S100A4، Fibronectin، L1CAM، CD44، MMP7 و uPAR ارتباط دارد. بیان این ژن‌ها در سلول‌های سرطانی، موجب افزایش توان تهاجم، مهاجرت و متاستاز در این سلول‌ها می‌گردد (۷۷، ۷۶). همچنین، نتایج مطالعه‌ای نشان داد که کاهش سطح E-کادهرین در سلول‌های سرطان پستان از طریق اختلال در قطبیت سلولی، موجب القای مسیر پیام‌رسانی Wnt و در نهایت منجر به افزایش سطح سلول‌های شبه بنیادی سرطان می‌شود (۷۸). نتایج حاصل از مطالعات حاکی از نقش کلیدی مسیر پیام‌رسانی Wnt در کنترل عملکرد سلول‌های بنیادی سرطان و مقاومت‌های دارویی می‌باشد. از این‌رو، به نظر می‌رسد ابداع روش‌های درمانی مبتنی بر کنترل عملکرد Wnt، می‌تواند راهکار مؤثری جهت درمان سرطان‌های دارای مقاومت به درمان باشد.

مسیر پیام‌رسانی Hedgehog (Hh) در سلول‌های بنیادی سرطان: مسیر پیام‌رسانی Hh نخستین بار در لارو مگس سرکه به عنوان یک مسیر در کنترل تکوین بندهای بدن این موجود شناسایی گردید (۷۹). این مسیر نقشی کلیدی در تکوین جنین، پوست، فولیکول‌های مو و غدد چربی و همچنین، تکوین مغز در دوران پس از تولد و بزرگسالی دارد و منجر به افزایش توان تکثیر و تهاجم سلول‌های بنیادی می‌گردد. علاوه بر این، مشخص شده است که این مسیر پیام‌رسانی، دارای نقش سرطان‌زایی می‌باشد و با بروز سرطان‌هایی همچون کارسینومای سلول بازال (Basal cell carcinoma یا BCC)، کبد، پروستات، کولون و پستان ارتباط دارد (۸۱، ۸۰). ارتباط بین مسیر Hh و سرطان، اولین بار در سال ۱۹۸۰ با کشف جهش غیر فعال کننده در ژن PTCH در بیماران مبتلا به NBCCS (Nevoid basal cell carcinoma syndrome) نشان داده شد. پس از آن مشخص گردید که جهش در ژن‌های مرتبط با این مسیر مانند PTCH، SMO و SUFU، از طریق فعال‌سازی مسیر Hh، منجر به ایجاد سرطان‌هایی مانند مدولوبلاستوما و رابدومیوسارکوما خواهد شد (شکل ۱، قسمت ب). فعال شدن اتوکرینی مسیر Hh از طریق افزایش بیان لیگاند Hh در سلول‌های توموری، در بسیاری از سرطان‌ها مانند ریه، پستان، معده، پروستات، کبد، کولون و مری گزارش شده است. علاوه بر این، لیگاندهای Hh ترشح شده به وسیله سلول‌های توموری در مکانیسم پاراکرینی، مسیر Hh را در استرومای اطراف تومور فعال می‌نماید که در نهایت منجر به ترشح فاکتورهای رشد و افزایش رشد و بقای سلول‌های توموری می‌گردد (۸۲). در سال‌های اخیر روش‌های درمانی مبتنی بر کنترل عملکرد مسیر Hh به منظور مهار رشد سلول‌های بنیادی سرطان در حال گسترش می‌باشد.

مسیر پیام‌رسانی Notch در سلول‌های بنیادی سرطان: مسیر پیام‌رسانی Notch یک مسیر به شدت حفظ شده است که در اغلب موجودات پرسلولی وجود دارد. این مسیر دارای نقش‌های متعددی در چرخه سلولی و همچنین، کنترل تمایز سلول‌های بنیادی طی فرایند جنین‌زایی و پس از تولد در دوران بزرگسالی می‌باشد (۸۳). برای مثال، فرایند گلیکوژنز در طی تکوین مغز، تنها زمانی رخ می‌دهد که مسیر پیام‌رسانی Notch به صورت اختصاصی در مسیرهای نورونی سلول‌های پیش‌ساز مهار گردد (۸۴). همچنین، مشخص شده است که این مسیر نقش پیچیده‌ای در بروز انواع سرطان‌ها همچون سرطان روده بزرگ، پانکراس، پستان، تخمدان،

ریه، معده، دهانه رحم، لوسمی سلول‌های T، لنفوما و مدولوبلاستوما ایفا می‌نماید. نقش این مسیر به عنوان یک انکوژن و یا سرکوبگر رشد تومور، از ویژگی‌های اختصاصی بافتی به شمار می‌رود و با توجه به نوع بافت متغیر می‌باشد (شکل ۱، قسمت ج) (۸۶، ۸۵).

نقش مسیر پیام‌رسانی Notch نخستین بار در لوسمی حاد لنفوبلاستیک سلول‌های T به اثبات رسید. طی مطالعه‌ای مشخص گردید که عملکرد غیر طبیعی این مسیر پیام‌رسانی، منجر به تومورزایی می‌شود. همچنین، مهار مستقیم Notch دارای اثرات ضد تکثیری بر روی سلول‌های T لوسمی حاد لنفوبلاستیک می‌باشد (۸۷). اختلال در تنظیم مسیر پیام‌رسانی Notch با تشکیل انواع توموهای توپر در ارتباط است (۸۹، ۸۸). به عنوان مثال، فعال شدن این مسیر پیام‌رسانی در طیف گسترده‌ای از کارسینوماهای پستان مشاهده شده است (۹۰). تحقیقاتی نشان داده‌اند که افزایش بیان Notch1 در سلول‌های کبدی از طریق متوقف کردن چرخه سلولی و القای آپوپتوز، بدخیمی‌های کبدی را مهار می‌کند و یا به تأخیر می‌اندازد (۹۱). باید بیان کرد که سطح بالای بیان Notch3 و سطح پایین بیان Notch4، با بروز سرطان کبد در ارتباط است (۹۲). بنابراین، نتایج به دست آمده حاکی از نقش این مسیر پیام‌رسانی در بروز و گسترش انواع سرطان‌ها بود و اطلاع از الگوی عملکردی این مسیر در سرطان‌های مختلف می‌تواند در کشف روش‌های درمانی مؤثرتر، سودمند باشد.

عوامل کنترل کننده در تنظیم عملکرد سلول‌های بنیادی سرطان

ریزمحیط تومور و اهمیت آن در تنظیم عملکرد سلول‌های بنیادی سرطان: شواهد اخیر نشان دهنده نقش ریزمحیط به عنوان عامل مهمی در کنترل عملکرد و رفتار سلول‌های بنیادی سرطان می‌باشد. محققان تومور را به عنوان یک ساختار شبه ارگان معرفی می‌کنند که بر این اساس، یک تومور مجموعه‌ای از سلول‌های متفاوت می‌باشد که برهمکنش و ارتباط بین این سلول‌ها نقش مهمی در پیشبرد فرایندهای مربوط به رشد و متاستاز تومور ایفا می‌نماید. از مجموعه سلول‌های تشکیل دهنده تومور، می‌توان به سلول‌های بنیادی مزانشیمی، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های بنیادی سرطان اشاره کرد که از برهمکنش بین این سلول‌ها و ترشح عواملی مانند فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها، ریزمحیط تومور شکل می‌گیرد. علاوه بر این، سلول‌های تنظیم کننده سیستم ایمنی همچون لنفوسیت‌های T و ماکروفاژها نیز در شکل‌گیری ریزمحیط تومور نقش دارند و مشخص شده است که این سلول‌ها محدود کننده و یا افزایش دهنده توان سلول‌های بنیادی سرطان می‌باشند (۹۴، ۹۳). از دیگر عوامل دخیل در ریزمحیط تومور، گونه‌های اکسیژن فعال هستند که نقش مهمی در فرایند تومورزایی و درمان سرطان ایفا می‌کنند. این ترکیبات بر مسیرهای پیام‌رسانی مانند Notch و Wnt، تکثیر، رگ‌زایی و تهاجم سلول‌های سرطانی اثر می‌گذارند (۹۵).

مطالعه‌ای گزارش کرد که عملکرد سلول‌های بنیادی سرطان تا حد زیادی تحت تأثیر پیام‌های درون سلولی و برون سلولی حاصل از ریزمحیط تومور قرار دارد و توسط آن‌ها تنظیم می‌گردد (۹۶). همچنین، مشخص شده است که پیام‌های دو جهته پاراکرینی، منجر به تنظیم عملکرد سلول‌های تشکیل دهنده تومور از جمله سلول‌های بنیادی سرطان می‌شود (۹۷). این سلول‌ها به نوبه خود با تولید و آزادسازی برخی فاکتورها، منجر به فراخوانی و جذب انواع دیگر سلول‌ها به محیط داخل تومور می‌گردند و از این‌رو دارای نقشی کلیدی در تشکیل ریزمحیط و تکوین تومور می‌باشند (۹۸، ۹۷). نتایج تحقیقی نشان داد که سلول‌های بنیادی مزانشیمی $ALDH1^+$ به صورت انتخابی به مناطق در حال رشد تومور مهاجرت نموده، از طریق حلقه‌های سیتوکینی مانند IL-6 (Interleukin-6) و CXCL7 با سلول‌های بنیادی سرطان برهمکنش می‌کنند و در نهایت موجب القای خودنوزایی این سلول‌ها در تومور می‌گردند (۹۷).

علاوه بر این، سلول‌های بنیادی مزانشیمی از قابلیت تمایز به سلول‌های چربی و فیبروبلاست‌های اختصاصی تومور برخوردارند و پس از تمایز نیز با سلول‌های بنیادی سرطان برهمکنش می‌نمایند (۹۹). در این راستا تمام پیام‌های دخیل در شکل‌گیری ریزمحیط تومور توسط تغییرات اپی‌ژنتیک حاصل از فرایند سرطان‌زایی تنظیم می‌شود (۱۰۰).

مشخص گردیده است که جهش‌های ژنتیکی تنها در سلول‌های تومورزا رخ می‌دهند (۱۰۱)، اما این سلول‌های جهش یافته به نوبه خود موجب تغییرات اپی‌ژنتیک در سلول‌های غیر تومورزای موجود در تومور می‌گردند (۱۰۱، ۱۴). این تغییرات اپی‌ژنتیکی سلول‌های تشکیل دهنده تومور، در تنظیم عملکرد سلول‌های بنیادی سرطان مؤثر می‌باشند (۱۰۲). برای مثال، سلول‌های میواپیتلیال مشتق از بافت‌های غدد شیری طبیعی، دارای توان ذاتی در سرکوب رشد تومور و مهار تهاجم سلول‌های بدخیم تومورهای پستانی هستند. تصور بر این است که این توان سلول‌های میواپیتلیال تا حد زیادی با عملکرد پاراکراینی این سلول‌ها و ترشح فاکتورهایی همچون کالولین-۱، کانکسین، اکتیوین، موسبین و اکسی‌توسین که به عنوان پروتئین‌های سرکوبگر تومور نیز نامیده می‌شوند، در ارتباط می‌باشد. عملکرد پاراکراینی سلول‌های میواپیتلیال نقشی کلیدی در کنترل ریزمحیط و در نهایت سرکوبگر رشد تومور دارند. این در شرایطی است که سلول‌های میواپیتلیال مشتق شده از بافت توموری، اثرات مثبتی در رشد تومورهای پستانی ایفا می‌کنند و این تفاوت می‌تواند ناشی از تغییرات اپی‌ژنتیک حاصل از سلول‌های توموری باشد (۱۰۳). با توجه به نتایج حاصل از مطالعات، به نظر می‌رسد توسعه روش‌های درمانی نوین مبتنی بر کنترل ریزمحیط تومور مانند سلول درمانی، رویکرد نوین و کارامدی جهت درمان سرطان و کنترل عملکرد سلول‌های بنیادی سرطان است (۱۰۵، ۱۰۴).

شبکه سیتوکینی و اهمیت آن در تنظیم سلول‌های بنیادی سرطان: مطالعات بالینی متعدد، ارتباط بین فاکتورهای التهابی و فرایندهای مربوط به رشد و تکوین بدخیمی‌هایی همچون روده بزرگ، پانکراتیت مزمن و کبد را به اثبات رسانده‌اند. همچنین، میزان التهاب مزمن ناشی از سطح سرمی پروتئین‌های C-reactive و β-amyloid نیز نشان داده شده است (۴۵). سیتوکین‌ها به عنوان فاکتورهای کلیدی التهاب توسط سلول‌های موجود در ریزمحیط تومور تولید و ترشح می‌گردند (جدول ۲). این فاکتورها منجر به القای خودنوزایی سلول‌های بنیادی سرطان و در نهایت افزایش رشد و متاستاز تومور می‌شوند (۱۰۶، ۱۶). فاکتورهایی مانند IL-1β، IL-6 و IL-8 به عنوان نشانگرها و عوامل القا کننده التهاب‌های مزمن به شمار می‌روند (۱۰۷). در مطالعه‌ای مشخص شد که IL-6 و IL-8 در بروز التهاب و رشد تومور نقش دارند (۱۶) و توسط سلول‌های مختلف موجود در تومور همچون سلول‌های مزانشیمی، سلول‌های ایمنی و ماکروفاژها، تولید و در ریزمحیط تومور ترشح می‌گردند (۱۰۸). بسیاری از مطالعات پیش‌بالینی، نقش IL-6 را در تحریک تومورزایی، رگ‌زایی و متاستاز به اثبات رسانده‌اند (۱۰۹). مطالعات بالینی نیز اثبات کننده ارتباط بین سطح سرمی IL-6 با پاسخ درمانی ضعیف افراد مبتلا به سرطان پستان می‌باشند (۱۱۰). IL-6 پس از اتصال به گیرنده خود و تشکیل مجموعه GP130/IL-6، موجب فعال‌سازی STAT3 و در نتیجه، القا و افزایش خودنوزایی سلول‌های بنیادی سرطان می‌گردد (۱۱۱).

جدول ۲. *عوامل مؤثر بر ریزمحیط تومورهای توپر*

نوع سلول	فاکتورها	مسیرهای فعال شده	منابع
سلول مزانشیمی	IL-8, CXCL5, IL-6, CCL5	NF-κB, PI3K/AKT	(۹۷، ۱۰۲، ۱۰۶، ۱۱۲، ۱۱۳)
فیبروبلاست/میوفیبروبلاست	TGF-α, CXCL12, FGF, HGF, MMPs, Wnt, PDGF, IGF	WNT/β-catenin, PI3K/AKT, NF-κB	(۱۱۴، ۱۱۵)
سلول‌های اندوتلیال	VEGF, HGF	MAPK, PI3K/AKT	(۱۱۶، ۱۱۷)
سلول‌های ایمنی	IL-8, IL-6	STAT3, NF-κB, PI3K/AKT	(۱۱۲، ۱۱۸)

IL: Interleukin; TGF-α: Transforming growth factor alpha; FGF: Fibroblast growth factor; HGF: Hepatocyte growth factor; PDGF: Platelet-derived growth factor; IGF: Insulin-like growth factor; VEGF: Vascular endothelial growth factor

مطالعه بر روی مدل‌های سرطان پستان مشخص نموده است که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از مغز استخوان از طریق شیب غلظت IL-6، به مناطق در حال رشد تومور جذب می‌گردند. از این‌رو، IL-6 به عنوان یک عامل کلیدی در حلقه بازخوردی مثبت مرتبط با سلول‌های بنیادی مزانشیمی و سلول‌های بنیادی سرطان به شمار می‌رود (۹۷). Sethi و همکاران در پژوهش خود گزارش کردند که تحریک آزادسازی IL-6 از اوستئوکلاست‌ها، موجب افزایش متاستاز سلول‌های تومور پستان به مغز استخوان می‌گردد (۱۱۹). همچنین، میزان بیان ژن گیرنده IL-8 (CXCR1) در سلول‌های بنیادی سرطان پستان نیز بالا می‌باشد. IL-8 در تحریک خودنوزایی سلول‌های بنیادی سرطان نقش دارد. مشخص گردیده است که با خاموش کردن بیان ژن CXCR1، سطح سلول‌های بنیادی سرطان به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد و در نتیجه، میزان تومورزایی و متاستاز در موش‌های مبتلا به سرطان پستان نیز روندی کاهشی را نشان داد (۵۸). نتایج حاصل از مطالعات، نشان دهنده این امر می‌باشد که IL-6، IL-8 و گیرنده‌های آن‌ها می‌توانند اهداف مناسبی جهت توسعه درمان‌های نوین باشند. رونویسی ژن‌های IL-6 و IL-8 توسط مسیر پیام‌رسانی وابسته NF-κB تنظیم می‌گردد (۹۵). به‌تازگی، حلقه بازخوردی مثبت دیگری شامل miRNAهای Let-7 و Lin28 شناسایی شده است که به حفظ التهاب مزمن از طریق فعال‌سازی NF-κB در سلول‌های تومور منجر می‌گردد. این حلقه بازخوردی به واسطه فعال کردن STAT3 حفظ شده، در نهایت موجب فعال شدن NF-κB و اهداف پایین دست آن یعنی Lin28 و Let-7 می‌گردد (۱۱۱).

نتایج برخی پژوهش‌ها حاکی از آن است که فعالیت NF-κB در بافت‌های طبیعی، با بروز سرطان در ارتباط است. طی یک مطالعه پیش‌بالینی بر مدل سرطان پستان، مشخص گردید که سرکوب کردن NF-κB در بافت اپیتلیوم پستان، منجر به کاهش سطح سلول‌های بنیادی پستانی می‌شود و از طریق کاهش سطح رگ‌زایی و نفوذ ماکروفاژها، به اختلال در شکل‌گیری و رشد تومور می‌انجامد (۱۲۲-۱۲۰). نقش NF-κB در تنظیم عملکرد سلول‌های بنیادی پستانی در طول دوران بارداری به اثبات رسیده است. فعالیت NF-κB در طی این دوره توسط RANKL (Receptor activator of nuclear factor Kappa-B ligand) تنظیم می‌گردد. سطح بالای پروژسترون در طول دوره بارداری، منجر به تحریک و تولید RANKL در سلول‌های تمایز یافته اپیتلیال پستان می‌شود. RANKL از طریق فعال کردن NF-κB، خودنوزایی سلول‌های بنیادی پستان را تحریک می‌نماید (۱۲۴، ۱۲۳). بنابراین، نتایج نشان دهنده نقش زیاد این مسیرها در سلول‌های بنیادی سرطان می‌باشد و همچنین، این مسیرها

اهداف مناسبی جهت ابداع روش‌های درمانی مؤثر و کارامدتر هستند.

نقش microRNAها در تنظیم عملکرد سلول‌های بنیادی سرطان: هرچند مکانیسم‌های کنترل کننده تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی سرطان به طور کامل شناخته نشده‌اند، اما نقش microRNAها در کنترل تکثیر، تمایز، تومورزایی و تعیین خصوصیات سلول‌های بنیادی سرطان به طور کامل به اثبات رسیده است (۱۲۵). همچنین، نتیجه حاصل از مطالعات نشان دهنده نقش مستقیم miRNAها در کنترل ریزمحیط تومور و در نهایت عملکرد سلول‌های بنیادی سرطان می‌باشد (۱۲۶). miRNAها گروهی از RNAهای غیر کد کننده با طولی حدود ۲۵-۱۸ نوکلئوتید هستند که پس از رونویسی، بر روی بیان ژن‌ها اثر می‌گذارند (۱۲۷). miRNAها در سلول‌های بنیادی به دو دسته miRNAهای پرتوان (Pluripotent miRNAs) و miRNAهای تمایزی (Pro-differentiation miRNAs) تقسیم می‌گردند. miRNAهای پرتوان، القا کننده خودنوزایی و تکثیر سلول‌های بنیادی و همچنین، مهار کننده تمایز این سلول‌ها می‌باشند که از این گروه می‌توان به miR-9 و خانواده miR-20 اشاره کرد (۱۲۹، ۱۲۸). miRNAهای تمایزی مانند Let-7 و miR-122، منجر به القای تمایز در سلول‌های بنیادی می‌گردند (جدول ۳) (۱۳۱، ۱۳۰).

جدول ۳. *miRNAهای مشترک بین سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های بنیادی سرطان*

زیرگروه‌ها	miRNA	ژن‌های هدف	منابع
miRNAهای پرتوان	miR-9	Stathmin	(۱۲۸، ۱۲۹)
	miR-137	Mib1	
	miR-184	Numbl	
	miR-200	ZEB2 ،ZEB1	
	miR-290	CDKN1a	
	miR-302	MECP2 ،MECP1-p66 ،AOF2 ،AOF1 ،Cyclin D1	
	Let-7	HMGA2 ،HRAS ،IMP1 ،Lin288 ،Lin28	
miRNAهای تمایزی	miR-122	مشخص نیست.	(۱۳۰، ۱۳۱)
	miR-134	sox2 ،LRH1 ،Nanog	
	miR-145	Lin28	
	miR-181	Nanog	
	miR-296	Nanog	
	miR-470	Oct4 و Nanog	

نتایج نشان داده‌اند که miRNAها می‌توانند از طریق تنظیم بالادستی مجموعه‌ای از فاکتورهای رونویسی، فرایند تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی را کنترل و خود نیز به عنوان اهداف پایین‌دست برخی از فاکتورهای رونویسی عمل کنند. به عنوان مثال، miR-134، miR-296 و miR-470 به صورت مستقیم از طریق سرکوب کردن فاکتورهای پرتوانی (Pluripotency) سلول‌های بنیادی جنینی همچون Nanog، Oct4 (Octamer-binding transcription factor 4) و خودنوزایی سلول‌های (Sex determining region Y)-box2 بنیادی را مهار می‌کنند (۱۳۱). در سلول‌های بنیادی جنینی انسان نیز miR-145 از طریق تنظیم ترجمه mRNA ژن‌ها و اهداف مستقیم خود مانند Oct4، Sox2 و KLF4 (Kruppel-like

factor 4)، موجب تمایز این سلول‌ها می‌شود (۱۳۲). Let-7 نیز یکی از فاکتورهای پرتوان (Lin28) را سرکوب می‌کند (۱۳۰).

miR-290 و miR-302a در سلول‌های بنیادی جنینی انسان از طریق تسریع گذر از مرحله G_1 به مرحله S چرخه سلولی، تکثیر سلولی را تسریع می‌نمایند (۱۳۳). در سلول‌های بنیادی جنینی، فاکتور رونویسی c-Myc بیان خانواده miR-200 را کنترل می‌کند. القای رونویسی خانواده miR-200 تحت تأثیر c-Myc، به طور معنی‌داری تنظیم منفی نشانگرهای پرتوانی سلول‌های بنیادی جنینی را کاهش داده، موجب کاهش تمایز سلول‌های بنیادی جنینی نیز می‌گردد (۱۲۹). Wang و همکاران دریافتند که در طول برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های پیکری، فاکتورهای رونویسی Oct4 و Sox2 می‌توانند از طریق القای رونویسی خانواده miR-200، موجب افزایش فرایند EMT و پیدایش سلول‌های پرتوان القایی (iPSCs) از طریق هدف قرار دادن ZEB2 (Zinc finger E-box binding homeobox 2) گردند (۱۳۴). همچنین، لازم به ذکر است که Oct4 و Sox2 می‌توانند از طریق هدف قرار دادن cyclin D1، رونویسی و بیان miR-302a را تنظیم نمایند که این امر به پیشبرد چرخه سلولی در سلول‌های بنیادی جنینی می‌انجامد (۱۲۸).

با وجود بررسی نقش miRNAها در انواع مختلف تومور، اما همچنان نقش آن‌ها در سلول‌های بنیادی سرطان به طور کامل مشخص نیست. اولین مطالعه بر روی بیان miRNAها در سلول‌های بنیادی سرطان توسط Yu و همکاران انجام شد (۱۳۵). آن‌ها دریافتند که سطح برخی از miRNAها همچون Let-7، miR-200a/b/c، miR-16، miR-107، miR-128 و miR-20b در سرطان پستان کاهش می‌یابد. در این بین، Let-7 از کمترین سطح برخوردار بود. افزایش بیان Let-7 در سلول‌های بنیادی سرطان پستان منجر به کاهش تکثیر، شکل‌گیری موسفر (Mamosphere) و تومورزایی می‌گردد. کاهش بیان این miRNA در محیط کشت نیز باعث افزایش خودنوزایی سلول‌های بنیادی می‌شود. بنابراین، مشخص گردید که Let-7 دارای نقش کلیدی در کنترل تکثیر سلول‌های بنیادی سرطان می‌باشد (۱۳۵). نتایج این نظریه نشان داد که Let-7 می‌تواند به عنوان یک سرکوبگر تکثیر و خودنوزایی سلول‌های بنیادی سرطان عمل نماید. Shimono و همکاران بیان ۳۷ miRNA را در سلول‌های بنیادی سرطان بررسی نمودند که در بین آن‌ها، خانواده miR-200 و گروه miR-183-96-182 از کمترین سطح برخوردار بودند (۱۳۶). نکته قابل توجه این است که سطح کلیه اعضای خانواده miR-200 یعنی miR-200a، miR-200b، miR-200c، miR-141 و miR-429 در سلول‌های بنیادی سرطان پستان انسانی و موشی پایین است. از این‌رو، این دسته ازmiRNAها می‌توانند اهداف مطالعاتی مناسبی جهت مهار تکثیر سلول‌های بنیادی سرطان باشند.

خانواده miR-200 گروه دیگری از miRNAها محسوب می‌شود که در سلول‌های بنیادی سرطان به خوبی مورد بررسی قرار گرفته است. اولین شواهد مربوط به نقش خانواده miR-200 در سلول‌های بنیادی در سال ۲۰۰۹ به دست آمد (۱۳۶). این مطالعه کاهش بیان تمام اعضای خانواده miR-200 را در سلول‌های بنیادی سرطان پستان در مقایسه با سلول‌های غیر بنیادی سرطان نشان داد. همچنین، مشخص شد که miR-200c می‌تواند با سرکوب کردن انکوژن BMI1 polycomb ring finger، تکثیر گروهی (Colonal) سلول‌های سرطانی در سرطان پستان و سلول‌های کارسینومای جنینی در محیط کشت را مهار نماید (۱۳۷، ۱۳۶).

مطالعه بر روی سطح بیان miRNAها در سلول‌های بنیادی سرطان، منجر به شناسایی نقشه بیانی آن‌ها در انواع مختلف سرطان شده است (جدول ۴). به عنوان مثال، مشخص شده است که در گلیوبلاستوما مولتی فورم، سطح miR-451، miR-486، miR-425، miR-16، miR-103، miR-107 و miR-185 در سلول‌های بنیادی با فنوتیپ $CD133^+$ نسبت به سلول‌های غیر بنیادی با فنوتیپ $CD133^-$ پایین‌تر می‌باشد. از این‌رو، بیان بیش از حد miR-451 در سلول‌های بنیادی سرطان، موجب مهار رشد این سلول‌ها می‌گردد (۱۳۸). در سرطان کبد، سلول‌های بنیادی سرطان دارای سطح بیان

بالای miR-181a-1، miR-181a-2، miR-181b-1، miR-181b-2، miR-181c، miR-17، miR-20a، miR-25، miR-92، miR-93 و miR-106b می‌باشند و مهار miR-181 منجر به کاهش تعداد سلول‌های بنیادی سرطان و کاهش توان تومورزایی آن‌ها می‌شود؛ در حالی که افزایش بیان miR-181 باعث افزایش تعداد این سلول‌ها شده است (۱۳۹). در سلول‌های بنیادی سرطان پروستات که غنی از نشانگرهای CD44، CD133 و یا α2β1 می‌باشند، بیان miR-34a از سطح پایینی برخوردار است و بیان بیش از حد miR-34a از طریق سرکوب مستقیم CD44، موجب مهار توان تکثیر، تومورزایی و متاستاز این سلول‌ها می‌گردد (۱۴۰). در سلول‌های بنیادی سرطان روده بزرگ با فنوتیپ $CD133^{+}$، ۱۱ miRNA شامل miR-16-2، miR-744، miR-185، miR-455-3p، miR-155، miR-455-5p، miR-105، miR-494، miR-1826، miR-423-5 و miR-181b از سطح بالایی برخوردارند؛ در حالی که سطح ۸ miRNA شامل miR-221، miR-548d-5p، miR-636، miR-31، miR-320d، miR-151-3p، miR- 429 و miR-151-5p پایین است (۱۴۱).

جدول ٤. *بیان miRNAها در سلول‌های بنیادی سرطان*

سلول بنیادی سرطان	سطح بیان	miRNAها
سرطان پستان	افزایش	miR-125b, miR-127, miR-132, miR-142-3p, miR-146b, miR-150, miR-155*, miR-199a, miR-199a, miR-199b, miR-212, miR-214, miR-221, miR-222, miR-223, miR-299-5p, miR-31, miR-409-3p, miR-432, miR-495
	کاهش	let-7a, let-7b, let-7c, let-7d, let-7e, let-7g, let-7i, miR-103*, miR-107*, miR-10a, miR-128a, miR-128b, miR-130a, miR-138, miR-141, miR-15a, miR-15b, miR-16, miR-17, miR-181b, miR-182, miR-183, miR-193b, miR-196a, miR-200a, miR-200a, miR-200b, miR-200c, miR-20b, miR-210, miR-215, miR-22, miR-96
گلیوبلاستوما	افزایش	گزارش نشده است.
	کاهش	miR-103, miR-107*, miR-16*, miR-185*, miR-425-5p, miR-451, miR-486
سرطان کبد	افزایش	miR-106b, miR-17, miR-181a*, miR-181b*, miR-181c, miR-20a, miR-25, miR-92, miR-93
	کاهش	گزارش نشده است.
سرطان پروستات	افزایش	گزارش نشده است.
	کاهش	miR-34a
سرطان رحم	افزایش	miR-1181, miR-1202, miR-1207-5p
	کاهش	let-7f, miR-100, miR-107, miR-135b, miR-146a, miR-181a*, miR-183, miR-193a-3p, miR-200a, miR-200b, miR-205, miR-21, miR-210, miR-26b, miR-29b, miR-33a, miR-34a, miR-340, miR-340, miR-365, miR-424, miR-425, miR-449a, miR-455-3p, miR-494, miR-516a-5p, miR-517a, miR-517c, miR-522, miR-7, miR-886-3p, miR-96
سرطان روده بزرگ	افزایش	miR-105, miR-155*, miR-16-2, miR-181b*, miR-1826, miR-185*, miR-423-5p, miR-455-3p*, miR-455-5p, miR-494*, miR-744
	کاهش	miR-151-3p, miR-151-5p, miR-221, miR-31, miR-320d, miR-429, miR-548d-5p, miR-636

*miRNAهای مشترک در برخی از سرطان‌ها

مطالعات گسترده جهت بررسی ارتباط بین ریزمحیط تومور و تغییرات اپی‌ژنتیکی سلول‌های سرطانی، نشان دهنده نقش مستقیم miRNAها در این فرایند می‌باشند. مشخص گردیده است که انتقال مستقیم miRNAها توسط اگزوزوم‌ها و میکرووزیکول‌ها بین سلول‌ها در تومور منجر به ایجاد تغییرات اپی‌ژنتیکی سلول‌های توموری و کنترل ریزمحیط تومور می‌گردد (۱۴۲). تحقیق بر روی مدل‌های تجربی سرطان پستان در جوندگان و بررسی اگزوزوم‌های مشتق از سلول‌های توموری نشان دهنده سطح بالایی از miR-210 در این اگزوزوم‌ها بود که نتیجه انتقال miR-210 توسط اگزوزوم‌ها القای رگزایی، افزایش مهاجرت سلول‌های بنیادی سرطان، القای رشد تومور و در نهایت متاستاز می‌باشد (۱۴۳). همچنین، مشخص گردیده است که انتقال miR-1 توسط میکرووزیکول‌های حاصل از سلول‌های گلیوبلاستوما به سلول‌های اندوتلیال از طریق افزایش بیان (Annexin A2 ANXA2)، باعث افزایش تکثیر سلول‌های اندوتلیال و افزایش رشد تومور می‌شود (۱۴۴). با مطالعه بر روی سطح اگزوزومی miRNAها در انواع سلول‌های تشکیل دهنده تومور، مشخص گردید که اگزوزوم‌های حاصل از این سلول‌ها دارای سطح متفاوتی از miRNAها می‌باشند. به عنوان مثال، با بررسی و مقایسه miRNAها حاصل از اگزوزوم‌های سلول‌های غیر بنیادی سرطان و سلول‌های بنیادی سرطان $CD105^{+}$ استخراج شده از تومورهای سرطان کلیه، نتیجه گرفته شد که در سلول‌های بنیادی سرطان نسبت به سلول‌های غیر بنیادی سرطان، به ترتیب ۲۴ و ۳۲ miRNA افزایش بیان و کاهش بیان یافته‌اند که انتقال این miRNAها از طریق فرایند وابسته به mRNA، منجر به افزایش اتصال و مهاجرت سلول‌های بنیادی سرطان و اندوتلیال می‌گردد (۱۴۵). از این‌رو، مطالعه بر روی microRNAها و اثر آن‌ها بر روی عملکرد سلول‌های بنیادی سرطان در روند پیشرفت و تکثیر این سلول‌ها، می‌تواند ارایه دهنده راهکارهای درمانی نوین جهت کنترل عملکرد سلول‌های بنیادی سرطان باشد.

نتیجه‌گیری و مطالعات آینده

سلول‌های بنیادی سرطان مانند سایر سلول‌های بنیادی، دارای توان خودنوزایی و تمایز می‌باشند و علاوه بر این، از توان تومورزایی نیز برخوردار هستند. این سلول‌ها نقش مهمی در فرایند تهاجم و متاستاز تومور ایفا می‌نمایند. بر اساس یکی از نظریه‌ها، سلول‌های بنیادی سرطان در اثر جهش‌های ژنتیکی یا تغییرات اپی‌ژنتیکی از سلول‌های طبیعی بنیادی/پیش‌ساز موجود در بافت به وجود می‌آیند و توان تومورزایی را کسب می‌نمایند. دسته‌ای از پروتئین‌های غشایی در سطح سلول‌های بنیادی سرطان قرار دارند و به عنوان نشانگرهای اختصاصی جهت شناسایی این سلول‌ها محسوب می‌گردند و آن‌ها را از سلوهای غیر بنیادی سرطانی متمایز می‌نمایند که به منظور شناسایی سلول‌های بنیادی سرطان در تومورهای انسانی و یا رده‌های سلولی، از یک نشانگر به تنهایی و یا مجموعه‌ای از نشانگرها استفاده می‌شود. مسیرهای پیام‌رسانی و عوامل کنترل کننده سلول‌های بنیادی سرطان نیز متفاوت می‌باشد که نقشی کلیدی در کنترل عملکرد آن‌ها و مقاومت‌های دارویی دارند. از این‌رو، ابداع روش‌های درمانی مبتنی بر کنترل عملکرد این مسیرها می‌تواند منجر به درمان‌های موفق‌تر آن‌ها شود. عملکرد سلول‌های بنیادی سرطان تا حد زیادی تحت تأثیر پیام‌های درون سلولی و برون سلولی حاصل از ریزمحیط تومور قرار دارد و توسط آن‌ها تنظیم می‌گردد. سیتوکین‌ها به عنوان فاکتورهای کلیدی التهاب توسط سلول‌های موجود در ریزمحیط تومور تولید و ترشح می‌شوند. این فاکتورها منجر به القای خودنوزایی سلول‌های بنیادی سرطان و در نهایت افزایش رشد و متاستاز تومور می‌گردند. هرچند مکانیسم‌های کنترل کننده تکثیر و تمایز

سلول‌های بنیادی سرطان به طور کامل شناخته نشده‌اند، اما نقش miRNAها در کنترل تکثیر، تمایز، تومورزایی و نیز تعیین خصوصیات سلول‌های بنیادی سرطان به طور کامل به اثبات رسیده است. از این‌رو، miRNAها می‌توانند اهداف مناسبی جهت مهار تکثیر سلول‌های بنیادی سرطان باشند.

سپاسگزاری

مقاله حاضر حاصل طرح تحقیقاتی با کد ۲۳۷۹۷ می‌باشد که تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفته است. بدین وسیله نویسندگان از مسؤولین کمال تشکر و قدردانی را به عمل می‌آورند.

References

1. Lawson JC, Blatch GL, Edkins AL. Cancer stem cells in breast cancer and metastasis. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118(2): 241-54.
2. Morrison SJ, Kimble J. Review article Asymmetric and symmetric stem-cell divisions in development and cancer. *Nature* 2006; 441: 1068-74.
3. Shen Q, Goderie SK, Jin L, Karanth N, Sun Y, Abramova N, et al. Endothelial cells stimulate self-renewal and expand neurogenesis of neural stem cells. *Science* 2004; 304(5675): 1338-40.
4. Rosen JM, Jordan CT. The increasing complexity of the cancer stem cell paradigm. *Science* 2009; 324(5935): 1670-3.
5. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature* 1994; 367: 645-8.
6. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(7): 3983-8.
7. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res* 2003; 63(18): 5821-8.
8. Dalerba P, Dylla SJ, Park IK, Liu R, Wang X, Cho RW, et al. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(24): 10158-63.
9. Rasheed ZA, Yang J, Wang Q, Kowalski J, Freed I, Murter C, et al. Prognostic significance of tumorigenic cells with mesenchymal features in pancreatic adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(5): 340-51.
10. Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, Lawrence S, Babar I, Vogel S, et al. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell* 2005; 121(6): 823-35.
11. Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res* 2005; 65(23): 10946-51.
12. Schatton T, Murphy GF, Frank NY, Yamaura K, Waaga-Gasser AM, Gasser

M, et al. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature* 2008; 451(7176): 345-9.

13. Son MJ, Woolard K, Nam DH, Lee J, Fine HA. SSEA-1 is an enrichment marker for tumor-initiating cells in human glioblastoma. *Cell Stem Cell* 2009; 4(5): 440-52.
14. Roukos DH. Breast-cancer stromal cells with TP53 mutations. *N Engl J Med* 2008; 358(15): 1636.
15. Kelly PN, Dakic A, Adams JM, Nutt SL, Strasser A. Tumor growth need not be driven by rare cancer stem cells. *Science* 2007; 317(5836): 337.
16. Alizadeh AM, Shiri S, Farsinejad S. Metastasis review: from bench to bedside. *Tumour Biol* 2014; 35(9): 8483-523.
17. Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008; 133(4): 704-15.
18. Mohsenikia M, Alizadeh AM, Khodayari S, Khodayari H, Kouhpayeh SA, Karimi A, et al. The protective and therapeutic effects of alpha-solanine on mice breast cancer. *Eur J Pharmacol* 2013; 718(1-3): 1-9.
19. Khodayari S, Alizadeh A, Kouhpayeh S, Mohsenikia M, Karimi A, Khodayari H, et al. The Acute and Chronic Toxicity Effects of Alpha-Solanine in Mice. *J Babol Univ Med Sci* 2013; 15(5): 24-31. [In Persian].
20. Schatton T, Frank NY, Frank MH. Identification and targeting of cancer stem cells. *Bioessays* 2009; 31(10): 1038-49.
21. Lim SC. CD24 and human carcinoma: tumor biological aspects. *Biomed Pharmacother* 2005; 59(Suppl 2): S351-S354.
22. Wright MH, Calcagno AM, Salcido CD, Carlson MD, Ambudkar SV, Varticovski L. Brca1 breast tumors contain distinct CD44+/. Breast Cancer Res 2008; 10(1): R10.
23. Hwang-Verslues WW, Kuo WH, Chang PH, Pan CC, Wang HH, Tsai ST, et al. Multiple lineages of human breast cancer stem/progenitor cells identified by profiling with stem cell markers. PLoS One 2009; 4(12): e8377.
24. Pece S, Tosoni D, Confalonieri S, Mazzarol G, Vecchi M, Ronzoni S, et al. Biological and molecular heterogeneity of breast cancers correlates with their cancer stem cell content. *Cell* 2010; 140(1): 62-73.
25. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004; 432(7015): 396-401.
26. Fang D, Nguyen TK, Leishear K, Finko R, Kulp AN, Hotz S, et al. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. *Cancer Res* 2005; 65(20): 9328-37.
27. Rybak AP, He L, Kapoor A, Cutz JC, Tang D. Characterization of sphere-propagating cells with stem-like properties from DU145 prostate cancer

cells. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813(5): 683-94.

28. Takaishi S, Okumura T, Tu S, Wang SS, Shibata W, Vigneshwaran R, et al. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells* 2009; 27(5): 1006-20.
29. Ma S, Chan KW, Hu L, Lee TK, Wo JY, Ng IO, et al. Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. *Gastroenterology* 2007; 132(7): 2542-56.
30. Yang ZF, Ho DW, Ng MN, Lau CK, Yu WC, Ngai P, et al. Significance of CD90+ cancer stem cells in human liver cancer. *Cancer Cell* 2008; 13(2): 153-66.
31. Eramo A, Lotti F, Sette G, Pilozzi E, Biffoni M, Di VA, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death Differ* 2008; 15(3): 504-14.
32. Tirino V, Camerlingo R, Franco R, Malanga D, La RA, Viglietto G, et al. The role of CD133 in the identification and characterisation of tumour-initiating cells in non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36(3): 446-53.
33. Bertolini G, Roz L, Perego P, Tortoreto M, Fontanella E, Gatti L, et al. Highly tumorigenic lung cancer CD133+ cells display stem-like features and are spared by cisplatin treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(38): 16281-6.
34. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007; 67(3): 1030-7.
35. Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* 2007; 1(3): 313-23.
36. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007; 445(7123): 106-10.
37. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007; 445(7123): 111-5.
38. Albers AE, Chen C, Koberle B, Qian X, Klussmann JP, Wollenberg B, et al. Stem cells in squamous head and neck cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2012; 81(3): 224-40.
39. Tirino V, Desiderio V, Paino F, de Rosa A, Papaccio F, Fazioli F, et al. Human primary bone sarcomas contain CD133+ cancer stem cells displaying high tumorigenicity in vivo. *FASEB J* 2011; 25(6): 2022-30.
40. Tirino V, Desiderio V, Papaccio G, Aquino R. Detection and characterization of CD133+ cancer stem cells in human solid tumours. *PLoS One* 2008; 3(10): e3469.
41. Terry J, Nielsen T. Expression of CD133 in synovial sarcoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010; 18(2): 159-65.
42. Suva ML, Riggi N, Stehle JC, Baumer K, Tercier S, Joseph JM, et al. Identification

of cancer stem cells in Ewing's sarcoma. *Cancer Res* 2009; 69(5): 1776-81.

43. Walter D, Satheesha S, Albrecht P, Bornhauser BC, D'Alessandro V, Oesch SM, et al. CD133 positive embryonal rhabdomyosarcoma stem-like cell population is enriched in rhabdospheres. *PLoS On*e 2011; 6(5): e19506.
44. Borghaei H, Robinson M, Weiner LM. Monoclonal antibody therapy of cancer. In: Disis ML, Editor. Immunotherapy of cancer. New York, NY: Humana Press; 2006. p. 487-502.
45. Pierce BL, Ballard-Barbash R, Bernstein L, Baumgartner RN, Neuhouser ML, Wener MH, et al. Elevated biomarkers of inflammation are associated with reduced survival among breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27(21): 3437-44.
46. Vries RG, Huch M, Clevers H. Stem cells and cancer of the stomach and intestine. *Mol Oncol* 2010; 4(5): 373-84.
47. Almhanna K, Philip PA. Defining new paradigms for the treatment of pancreatic cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2011; 12(2): 111-25.
48. Corbeil D, Marzesco AM, Wilsch-Brauninger M, Huttner WB. The intriguing links between prominin-1 (CD133), cholesterol-based membrane microdomains, remodeling of apical plasma membrane protrusions, extracellular membrane particles, and (neuro) epithelial cell differentiation. *FEBS Lett* 2010; 584(9): 1659-64.
49. Sano A, Kato H, Sakurai S, Sakai M, Tanaka N, Inose T, et al. CD24 expression is a novel prognostic factor in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(2): 506-14.
50. Aigner S, Sthoeger ZM, Fogel M, Weber E, Zarn J, Ruppert M, et al. CD24, a mucin-type glycoprotein, is a ligand for P-selectin on human tumor cells. *Blood* 1997; 89(9): 3385-95.
51. Pirruccello SJ, LeBien TW. The human B cell-associated antigen CD24 is a single chain sialoglycoprotein. *J Immunol* 1986; 136(10): 3779-84.
52. Baumann P, Cremers N, Kroese F, Orend G, Chiquet-Ehrismann R, Uede T, et al. CD24 expression causes the acquisition of multiple cellular properties associated with tumor growth and metastasis. *Cancer Res* 2005; 65(23): 10783-93.
53. Hurt EM, Kawasaki BT, Klarmann GJ, Thomas SB, Farrar WL. CD44+CD24- prostate cells are early cancer progenitor/stem cells that provide a model for patients with poor prognosis. *British Journal of Cancer* 2008; 98: 756-65.
54. Lo HW, Zhu H, Cao X, Aldrich A, Ali-Osman F. A novel splice variant of GLI1 that promotes glioblastoma cell migration and invasion. *Cancer Res* 2009; 69(17): 6790-8.
55. Hess DA, Wirthlin L, Craft TP, Herrbrich PE, Hohm SA, Lahey R, et al. Selection based on CD133 and high aldehyde dehydrogenase activity isolates long-term reconstituting human hematopoietic stem cells. *Blood* 2006; 107(5): 2162-9.
56. Ma S, Chan KW, Lee TK, Tang KH, Wo JY, Zheng BJ, et al. Aldehyde dehydrogenase discriminates the CD133

liver cancer stem cell populations. *Mol Cancer Res* 2008; 6(7): 1146-53.

57. Tanei T, Morimoto K, Shimazu K, Kim SJ, Tanji Y, Taguchi T, et al. Association of breast cancer stem cells identified by aldehyde dehydrogenase 1 expression with resistance to sequential Paclitaxel and epirubicin-based chemotherapy for breast cancers. *Clin Cancer Res* 2009; 15(12): 4234-41.
58. Ginestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, Monville F, Dutcher J, Brown M, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell* 2007; 1(5): 555-67.
59. Visus C, Ito D, Amoscato A, Maciejewska-Franczak M, Abdelsalem A, Dhir R, et al. Identification of human aldehyde dehydrogenase 1 family member A1 as a novel CD8+ T-cell-defined tumor antigen in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Res* 2007; 67(21): 10538-45.
60. Patrawala L, Calhoun T, Schneider-Broussard R, Zhou J, Claypool K, Tang DG. Side population is enriched in tumorigenic, stem-like cancer cells, whereas ABCG2+ and A. *Cancer Res* 2005; 65(14): 6207-19.
61. Jones PM, George AM. The ABC transporter structure and mechanism: perspectives on recent research. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61(6): 682-99.
62. Loebinger MR, Giangreco A, Groot KR, Prichard L, Allen K, Simpson C, et al. Squamous cell cancers contain a side population of stem-like cells that are made chemosensitive by ABC transporter blockade. *Br J Cancer* 2008; 98(2): 380-7.
63. Chan EF, Gat U, McNiff JM, Fuchs E. A common human skin tumour is caused by activating mutations in beta-catenin. *Nat Genet* 1999; 21(4): 410-3.
64. Takigawa Y, Brown AM. Wnt signaling in liver cancer. *Curr Drug Targets* 2008; 9(11): 1013-24.
65. Nusse R, Varmus HE. Many tumors induced by the mouse mammary tumor virus contain a provirus integrated in the same region of the host genome. *Cell* 1982; 31(1): 99-109.
66. Sandberg CJ, Altschuler G, Jeong J, Stromme KK, Stangeland B, Murrell W, et al. Comparison of glioma stem cells to neural stem cells from the adult human brain identifies dysregulated Wnt-signaling and a fingerprint associated with clinical outcome. *Exp Cell Res* 2013; 319(14): 2230-43.
67. Barker N, van Es JH, Kuiper J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. *Nature* 2007; 449: 1003-7.
68. Wielenga VJ, Smits R, Korinek V, Smit L, Kielman M, Fodde R, et al. Expression of CD44 in Apc and Tcf mutant mice implies regulation by the WNT pathway. *Am J Pathol* 1999; 154(2): 515-23.
69. Katoh Y, Katoh M. Comparative genomics on PROM1 gene encoding stem cell marker CD133. *Int J Mol Med* 2007; 19(6): 967-70.

70. Correa S, Binato R, du Rocher B, Castelo-Branco MT, Pizzatti L, Abdelhay E. Wnt/beta-catenin pathway regulates ABCB1 transcription in chronic myeloid leukemia. *BMC Cancer* 2012; 12: 303.

71. Munz M, Baeuerle PA, Gires O. The emerging role of EpCAM in cancer and stem cell signaling. *Cancer Re*s 2009; 69(14): 5627-9.

72. Wang Y, Krivtsov AV, Sinha AU, North TE, Goessling W, Feng Z, et al. The Wnt/beta-catenin pathway is required for the development of leukemia stem cells in AML. *Science* 2010; 327(5973): 1650-3.

73. di Meo TA, Anderson K, Phadke P, Fan C, Perou CM, Naber S, et al. A novel lung metastasis signature links Wnt signaling with cancer cell self-renewal and epithelial-mesenchymal transition in basal-like breast cancer. *Cancer Res* 2009; 69(13): 5364-73.

74. Zhang Y, Toy KA, Kleer CG. Metaplastic breast carcinomas are enriched in markers of tumor-initiating cells and epithelial to mesenchymal transition. *Mod Pathol* 2012; 25(2): 178-84.

75. Conacci-Sorrell M, Simcha I, Ben-Yedidia T, Blechman J, Savagner P, Ben-Ze'ev A. Autoregulation of E-cadherin expression by cadherin-cadherin interactions: the roles of beta-catenin signaling, Slug, and MAPK. *J Cell Biol* 2003; 163(4): 847-57.

76. Alizadeh AM, Khaniki M, Azizian S, Mohaghgheghi MA, Sadeghizadeh M, Najafi F. Chemoprevention of azoxymethane-initiated colon cancer in rat by using a novel polymeric nanocarrier--curcumin. *Eur J Pharmacol* 2012; 689(1-3): 226-32.

77. Brabletz T, Hlubek F, Spaderna S, Schmalhofer O, Hiendlmeyer E, Jung A, et al. Invasion and metastasis in colorectal cancer: epithelial-mesenchymal transition, mesenchymal-epithelial transition, stem cells and beta-catenin. *Cells Tissues Organs* 2005; 179(1-2): 56-65.

78. Bhat-Nakshatri P, Appaiah H, Ballas C, Pick-Franke P, Goulet R, Badve S, et al. SLUG/SNAI2 and tumor necrosis factor generate breast cells with CD44+/CD24- phenotype. *BMC Cancer* 2010; 10: 411.

79. Nüsslein-Volhard C, Wieschaus E. Mutations affecting segment number and polarity in Drosophila. *Nature* 1980; 287: 795-801.

80. Cheng WT, Xu K, Tian DY, Zhang ZG, Liu LJ, Chen Y. Role of Hedgehog signaling pathway in proliferation and invasiveness of hepatocellular carcinoma cells. *Int J Oncol* 2009; 34(3): 829-36.

81. Athar M, Tang X, Lee JL, Kopelovich L, Kim AL. Hedgehog signalling in skin development and cancer. *Exp Dermatol* 2006; 15(9): 667-77.

82. Amakye D, Jagani Z, Dorsch M. Unraveling the therapeutic potential of the Hedgehog pathway in cancer. *Nature Medicine* 2013; 19: 1410-22.

83. Lai EC. Notch signaling: control of cell communication and cell fate. *Development* 2004; 131(5): 965-73.

84. Rulifson EJ, Blair SS. Notch regulates wingless expression and is not required for reception of the paracrine wingless

signal during wing margin neurogenesis in Drosophila. *Development* 1995; 121(9): 2813-24.

85. Yin L, Velazquez OC, Liu ZJ. Notch signaling: emerging molecular targets for cancer therapy. *Biochem Pharmacol* 2010; 80(5): 690-701.

86. Wu WK, Cho CH, Lee CW, Fan D, Wu K, Yu J, et al. Dysregulation of cellular signaling in gastric cancer. *Cancer Lett* 2010; 295(2): 144-53.

87. Arora PS, Ansari AZ. Chemical biology: A Notch above other inhibitors. *Nature* 2009; 462: 171-3.

88. Sikandar SS, Pate KT, Anderson S, Dizon D, Edwards RA, Waterman ML, et al. NOTCH signaling is required for formation and self-renewal of tumor-initiating cells and for repression of secretory cell differentiation in colon cancer. *Cancer Res* 2010; 70(4): 1469-78.

89. Harrison H, Farnie G, Howell SJ, Rock RE, Stylianou S, Brennan KR, et al. Regulation of breast cancer stem cell activity by signaling through the Notch4 receptor. *Cancer Res* 2010; 70(2): 709-18.

90. Farnie G, Clarke RB. Mammary stem cells and breast cancer--role of Notch signalling. *Stem Cell Rev* 2007; 3(2): 169-75.

91. Wang C, Qi R, Li N, Wang Z, An H, Zhang Q, et al. Notch1 signaling sensitizes tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells by inhibiting Akt/Hdm2-mediated p53 degradation and up-regulating p53-dependent DR5 expression. *J Biol Chem* 2009; 284(24): 16183-90.

92. Gramantieri L, Giovannini C, Lanzi A, Chieco P, Ravaioli M, Venturi A, et al. Aberrant Notch3 and Notch4 expression in human hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2007; 27(7): 997-1007.

93. Li X, Lewis MT, Huang J, Gutierrez C, Osborne CK, Wu MF, et al. Intrinsic resistance of tumorigenic breast cancer cells to chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(9): 672-9.

94. Liu H, Patel MR, Prescher JA, Patsialou A, Qian D, Lin J, et al. Cancer stem cells from human breast tumors are involved in spontaneous metastases in orthotopic mouse models. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107(42): 18115-20.

95. Kardeh S, Ashkani-Esfahani S, Alizadeh AM. Paradoxical action of reactive oxygen species in creation and therapy of cancer. *Eur J Pharmacol* 2014; 735: 150-68.

96. Vera-Ramirez L, Sanchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa CL, Quiles JL, Ramirez-Tortosa MC, Alvarez JC, et al. Gene-expression profiles, tumor microenvironment, and cancer stem cells in breast cancer: latest advances towards an integrated approach. *Cancer Treat Rev* 2010; 36(6): 477-84.

97. Liu S, Ginestier C, Ou SJ, Clouthier SG, Patel SH, Monville F, et al. Breast cancer stem cells are regulated by mesenchymal stem cells through cytokine networks. *Cancer Res* 2011; 71(2): 614-24.

98. Imanieh MH, Bagheri F, Alizadeh AM, Ashkani-Esfahani S. Oxytocin has

therapeutic effects on cancer, a hypothesis. *Eur J Pharmacol* 2014; 741: 112-23.

99. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999; 284(5411): 143-7.

100. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 2003; 33(Suppl): 245-54.

101. Patocs A, Zhang L, Xu Y, Weber F, Caldes T, Mutter GL, et al. Breast-cancer stromal cells with TP53 mutations and nodal metastases. *N Engl J Med* 2007; 357(25): 2543-51.

102. Polyak K, Haviv I, Campbell IG. Co-evolution of tumor cells and their microenvironment. *Trends Genet* 2009; 25(1): 30-8.

103. Farhanji B, Latifpour M, Alizadeh AM, Khodayari H, Khodayari S, Khaniki M, et al. Tumor suppression effects of myoepithelial cells on mice breast cancer. *Eur J Pharmacol* 2015; 765: 171-8.

104. Ghalandarlaki N, Alizadeh A, Ashkani-Esfahani S. Nanotechnology-applied curcumin for different diseases therapy. *Bio Med Research International* 2014; 2014: 23.

105. Farsinejad S, Gheisary Z, Ebrahimi SS, Alizadeh AM. Mitochondrial targeted peptides for cancer therapy. *Tumour Biol* 2015; 36(8): 5715-25.

106. Scheller J, Rose-John S. Interleukin-6 and its receptor: from bench to bedside. *Med Microbiol Immunol* 2006; 195(4): 173-83.

107. Sansone P, Storci G, Tavolari S, Guarnieri T, Giovannini C, Taffurelli M, et al. IL-6 triggers malignant features in mammospheres from human ductal breast carcinoma and normal mammary gland. *J Clin Invest* 2007; 117(12): 3988-4002.

108. Waugh DJ, Wilson C. The interleukin-8 pathway in cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14(21): 6735-41.

109. Ara T, Declerck YA. Interleukin-6 in bone metastasis and cancer progression. *Eur J Cancer* 2010; 46(7): 1223-31.

110. Benoy IH, Salgado R, van Dam P, Geboers K, van Marck E, Scharpe S, et al. Increased serum interleukin-8 in patients with early and metastatic breast cancer correlates with early dissemination and survival. *Clin Cancer Res* 2004; 10(21): 7157-62.

111. Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. An epigenetic switch involving NF-kappaB, Lin28, Let-7 MicroRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation. *Cell* 2009; 139(4): 693-706.

112. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357(9255): 539-45.

113. Hassane DC, Sen S, Minhajuddin M, Rossi RM, Corbett CA, Balys M, et al. Chemical genomic screening reveals synergism between parthenolide and inhibitors of the PI-3 kinase and mTOR pathways. *Blood* 2010; 116(26): 5983-90.

114. Hu M, Yao J, Cai L, Bachman KE, van den Brule F, Velculescu V, et al. Distinct epigenetic changes in the stromal cells of breast cancers. *Nat Genet* 2005; 37(8): 899-905.

115. Farmer P, Bonnefoi H, Anderle P, Cameron D, Wirapati P, Becette V, et al. A stroma-related gene signature predicts resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Nat Med* 2009; 15(1): 68-74.

116. Bhati R, Patterson C, Livasy CA, Fan C, Ketelsen D, Hu Z, et al. Molecular characterization of human breast tumor vascular cells. *Am J Pathol* 2008; 172(5): 1381-90.

117. Paez-Ribes M, Allen E, Hudock J, Takeda T, Okuyama H, Vinals F, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis. *Cancer Cell* 2009; 15(3): 220-31.

118. Gao SP, Mark KG, Leslie K, Pao W, Motoi N, Gerald WL, et al. Mutations in the EGFR kinase domain mediate STAT3 activation via IL-6 production in human lung adenocarcinomas. *J Clin Invest* 2007; 117(12): 3846-56.

119. Sethi N, Dai X, Winter CG, Kang Y. Tumor-derived jagged1 promotes osteolytic bone metastasis of breast cancer by engaging notch signaling in bone cells. *Cancer Cell* 2011; 19(2): 192-205.

120. Farhangi B, Alizadeh AM, Khodayari H, Khodayari S, Dehghan MJ, Khori V, et al. Protective effects of dendrosomal curcumin on an animal metastatic breast tumor. *Eur J Pharmacol* 2015; 758: 188-96.

121. Shiri S, Alizadeh AM, Baradaran B, Farhanghi B, Shanehbandi D, Khodayari S, et al. Dendrosomal curcumin suppresses metastatic breast cancer in mice by changing m1/m2 macrophage balance in the tumor microenvironment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2014; 16(9): 3917-22.

122. Liu M, Sakamaki T, Casimiro MC, Willmarth NE, Quong AA, Ju X, et al. The canonical NF-kappaB pathway governs mammary tumorigenesis in transgenic mice and tumor stem cell expansion. *Cancer Res* 2010; 70(24): 10464-73.

123. Joshi PA, Jackson HW, Beristain AG, di Grappa MA, Mote PA, Clarke CL, et al. Progesterone induces adult mammary stem cell expansion. *Nature* 2010; 465(7299): 803-7.

124. Asselin-Labat ML, Vaillant F, Sheridan JM, Pal B, Wu D, Simpson ER, et al. Control of mammary stem cell function by steroid hormone signalling. *Nature* 2010; 465(7299): 798-802.

125. Martinez NJ, Gregory RI. MicroRNA gene regulatory pathways in the establishment and maintenance of ESC identity. *Cell Stem Cell* 2010; 7(1): 31-5.

126. Kohlhapp FJ, Mitra AK, Lengyel E, Peter ME. MicroRNAs as mediators and communicators between cancer cells and the tumor microenvironment. *Oncogene* 2015; 34(48): 5857-68.

127. Khori V, Amani SS, Isanejad A, Alizadeh AM, Alizadeh S, Khodayari S, et al.

Effects of exercise training together with tamoxifen in reducing mammary tumor burden in mice: Possible underlying pathway of miR-21. *Eur J Pharmacol* 2015; 765: 179-87.

128. Card DA, Hebbar PB, Li L, Trotter KW, Komatsu Y, Mishina Y, et al. Oct4/Sox2-regulated miR-302 targets cyclin D1 in human embryonic stem cells. *Mol Cell Biol* 2008; 28(20): 6426-38.

129. Lin CH, Jackson AL, Guo J, Linsley PS, Eisenman RN. Myc-regulated microRNAs attenuate embryonic stem cell differentiation. *EMBO J* 2009; 28(20): 3157-70.

130. Li X, Zhang J, Gao L, McClellan S, Finan MA, Butler TW, et al. MiR-181 mediates cell differentiation by interrupting the Lin28 and let-7 feedback circuit. *Cell Death Differ* 2012; 19(3): 378-86.

131. Tay Y, Zhang J, Thomson AM, Lim B, Rigoutsos I. MicroRNAs to Nanog, Oct4 and Sox2 coding regions modulate embryonic stem cell differentiation. *Nature* 2008; 455(7216): 1124-8.

132. Xu N, Papagiannakopoulos T, Pan G, Thomson JA, Kosik KS. MicroRNA-145 regulates OCT4, SOX2, and KLF4 and represses pluripotency in human embryonic stem cells. *Cell* 2009; 137(4): 647-58.

133. Bracken CP, Gregory PA, Kolesnikoff N, Bert AG, Wang J, Shannon MF, et al. A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res* 2008; 68(19): 7846-54.

134. Wang G, Guo X, Hong W, Liu Q, Wei T, Lu C, et al. Critical regulation of miR-200/ZEB2 pathway in Oct4/Sox2-induced mesenchymal-to-epithelial transition and induced pluripotent stem cell generation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(8): 2858-63.

135. Yu F, Yao H, Zhu P, Zhang X, Pan Q, Gong C, et al. let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell* 2007; 131(6): 1109-23.

136. Shimono Y, Zabala M, Cho RW, Lobo N, Dalerba P, Qian D, et al. Downregulation of miRNA-200c links breast cancer stem cells with normal stem cells. *Cell* 2009; 138(3): 592-603.

137. Iliopoulos D, Lindahl-Allen M, Polytarchou C, Hirsch HA, Tsichlis PN, Struhl K. Loss of miR-200 inhibition of Suz12 leads to polycomb-mediated repression required for the formation and maintenance of cancer stem cells. *Mol Cell* 2010; 39(5): 761-72.

138. Gal H, Pandi G, Kanner AA, Ram Z, Lithwick-Yanai G, Amariglio N, et al. MIR-451 and Imatinib mesylate inhibit tumor growth of Glioblastoma stem cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 376(1): 86-90.

139. Ji J, Yamashita T, Budhu A, Forgues M, Jia HL, Li C, et al. Identification of microRNA-181 by genome-wide screening as a critical player in EpCAM-positive hepatic cancer stem cells. *Hepatology* 2009; 50(2): 472-80.

140. Liu C, Kelnar K, Liu B, Chen X, Calhoun-Davis T, Li H, et al. The microRNA miR-34a inhibits prostate

cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44. *Nat Med* 2011; 17(2): 211-5.

141. Zhang H, Li W, Nan F, Ren F, Wang H, Xu Y, et al. MicroRNA expression profile of colon cancer stem-like cells in HT29 adenocarcinoma cell line. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 404(1): 273-8.

142. Kosaka N, Yoshioka Y, Hagiwara K, Tominaga N, Katsuda T, Ochiya T. Trash or Treasure: extracellular microRNAs and cell-to-cell communication. *Front Genet* 2013; 4: 173.

143. Kosaka N, Iguchi H, Hagiwara K, Yoshioka Y, Takeshita F, Ochiya T. Neutral sphingomyelinase 2 (nSMase2)-dependent exosomal transfer of angiogenic microRNAs regulate cancer cell metastasis. *J Biol Chem* 2013; 288(15): 10849-59.

144. Bronisz A, Wang Y, Nowicki MO, Peruzzi P, Ansari KI, Ogawa D, et al. Extracellular vesicles modulate the glioblastoma microenvironment via a tumor suppression signaling network directed by miR-1. *Cancer Res* 2014; 74(3): 738-50.

145. Grange C, Tapparo M, Collino F, Vitillo L, Damasco C, Deregibus MC, et al. Microvesicles released from human renal cancer stem cells stimulate angiogenesis and formation of lung premetastatic niche. *Cancer Res* 2011; 71(15): 5346-56.

A Glance into Cancer Stem Cells

Hamid Khodayari, M.Sc.[1], Reyhaneh Chamani, Ph.D.[2], Saeed Khodayari, M.Sc.[1], Ali Mohammad Alizadeh, Ph.D.[3*]

1. Cancer Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Ph.D. in Biochemistry, Cancer Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Assistant Professor of Medical Physiology, Cancer Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding author; e-mail: alizadehtums92@sina.tums.ac.ir

(Received: 10 April 2015 Accepted: 17 Oct. 2015)

Abstract

The presence of stem cells in leukemia and solid tumors has been demonstrated in recent decades. Cancer stem cells have the potency of tumorigenesis; furthermore, they have the ability of *self-renewing* and differentiation like other stem cells. They also play important role in the process of tumor invasion and metastasis. Several studies have been performed to discover the specific markers and different phenotypes of these cells that can be very important in their identification. It seems that the characteristic of cancer stem cells, like tumor genesis, is greatly related to the specific signaling pathways such as Wnt, β catenin and hedgehog. In addition, the tumor microenvironment and its controlling agents are the important factors involving in the regulation of cancer stem cell function. The present review aimed to investigate the biology of cancer stem cells, specific signaling pathways, factors controlling the microenvironment as well as the role of microRNAs in controlling the function of these cells to provide new therapeutic methods.

Keywords: Stem cell, Cancer, Review study

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2016; 23(4): 515-542