[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]

Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

Review Article JQUMS, Vol.22, No.3, 2018, pp. 77-92

Review on the molecular signaling pathways involved in controlling cancer stem cells and treatment

F. Forouzesh[1], N. Agharezaee[1]

[1] Department of Genetics, Tehran Medical Sciences Branch Islamic Azad University, Tehran, Iran

Corresponding Address: Flora Forouzesh, Tehran, Dr. Sharyati Street, Shahid Khaghani Street, Department of Genetics, Medical Sciences Branch of Islamic Azad University, Tehran, Iran
Tel: +98-21-22006660-7, Email: f8forouzesh@gmail.com
Received: 12 Feb 2018; Accepted: 17 Jun 2018

Abstract

In recent years, knowledge of the biology of stem cell has been very effective and the precise and proper regulation of stem cell function are important for their bio-activity. Several main signaling pathways have roles in regulating them including Wnt/β-catenin, and Hedgehog which mediate different stem cell properties including self-renewal, survival, proliferation, and differentiation. Also, molecular structures such as microRNAs act as tumor inhibitors or oncogenes and will change the direction of the messenger. The purpose of this review is to find and introduce different signaling pathways involved in controlling cancer stem cells with cancer treatment goals. The search was conducted using several databases including Google Scholar, PubMed, Scopus, Science Direct and totally 93 papers were selected.

It seems that very important signaling pathways have been disturbed in cancers and excessive or abnormal signaling through these pathways can contribute to the survival of stem cells. Many of these pathways are not direct, but as an interconnected network of signaling could feed each other. Better therapeutic goals can be achieved with understanding signaling pathways involved in cancer stem cells and drug resistance.

Keywords: Cancer stem cell, MicroRNAs, Molecular signaling pathways, Cancer therapy

Citation: Forouzesh F, Agharezaee N. Review on the molecular signaling pathways involved in controlling cancer stem cells and treatment. J Qazvin Univ Med Sci 2018; 22(3): 77-92.

[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

مروری بر مسیرهای پیام‌رسان مولکولی دخیل در کنترل سلول‌های بنیادی سرطان و نقش آن‌ها در درمان سرطان

دکتر فلورا فروزش[۱]، نیلوفر آقارضایی[۱]

[۱] گروه ژنتیک واحد علوم پزشکی تهران دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

آدرس نویسنده مسؤول: تهران، خیابان دکتر شریعتی، خیابان خاقانی (زرگنده)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه ژنتیک، تلفن ۷- ۲۲۰۰۶۶۶۰- ۰۲۱

تاریخ دریافت: ۹۶/۱۲/۲ ؛ تاریخ پذیرش: ۹۷/۳/۵

✵چکیده

در چند سال اخیر، شناخت زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی بسیار کارآمد شده است و تنظیم دقیق و مناسب عملکرد سلول‌های بنیادی برای فعالیت زیستی آن‌ها حائز اهمیت است. این تنظیمات توسط مسیرهای کلیدی پیام‌رسان انجام می‌شود. مسیرهایی مانند Wnt/β-catenin، Notch و Hedgehog، میانجی‌گر خصوصیات مختلف سلول‌های بنیادی از جمله؛ خودنوسازی، بقا، تکثیر و تمایز هستند. همچنین ساختارهای مولکولی چون microRNAها می‌توانند به‌عنوان مهارکننده‌های تومور و یا انکوژنی عمل کنند و مسیرهای پیام‌رسان را دستخوش تغییر قرار دهند. هدف از این مطالعه مروری، بررسی و معرفی مسیرهای پیام‌رسان مختلف دخیل در کنترل سلول‌های بنیادی سرطان با هدف‌های درمانی سرطان می‌باشد. جستجو در پایگاه‌های Science Direct، Scopus، PubMed و Google Scholar صورت گرفت و ۹۳ مقاله انتخاب گردید. مطالعات نشان داده است، مسیرهای پیام‌رسان بسیار مهم در سرطان‌ها دچار بی‌نظمی شده‌اند و پیام‌رسانی بیش از حد یا غیرطبیعی توسط این مسیرها می‌تواند به بقای سلول‌های بنیادی سرطان کمک کند. بسیاری از این مسیرها مستقیم نیستند بلکه شبکه‌ای درهم آمیخته از حدواسط‌های پیام‌رسانی هستند که یکدیگر را تغذیه می‌کنند. با درک صحیح از مسیرهای پیام‌رسان درگیر در سلول‌های بنیادی سرطان و مقاوت دارویی می‌توان به هدف‌های درمانی مطلوب‌تری دست یافت.

کلیدواژه‌ها: سلول‌های بنیادی سرطان، MicroRNA ها، مسیرهای پیام‌رسان مولکولی، درمان سرطان

✵مقدمه:

متاستاز تومور یک فرایند پیچیده است و علت اصلی مرگ بیماران مبتلا به سرطان را به‌خود اختصاص می‌دهد.[۱] این باور وجود دارد که عامل اصلی در قدرت متاستازی تومور، ریزجمعیتی از سلول‌های شبه بنیادی به نام سلول‌های بنیادی سرطان (CSCs; Cancer stem cells) یا سلول‌های آغازگر تومور (Tumor-Initiating Cell) است. تومور متشکل از سلول‌های سرطانی ناهمگن از جمله سلول‌های بنیادی سرطان است که در نهایت می‌توانند توده تومور را شکل دهند.[۲و۳] با وجود این‌که جراحی، پرتودرمانی و شیمی درمانی جزو مؤثرترین درمان‌ها در سرطان محسوب می‌شوند، CSCها به شیمی درمانی مقاومت نشان می‌دهند و می‌توانند سال‌ها پس از درمان موجب عود بیماری و در حقیقت شکست در درمان شوند. CSCها پتانسیل تکثیر بالایی دارند و مانند سلول‌های بنیادی دارای توانایی خودنوسازی و تمایز هستند[۶-۳] ریشه‌کن کردن CSCها در تومورها می‌تواند راهبرد درمانی مؤثری بر ضدسرطان باشد.[۷] مسیرهای پیام‌رسان Wnt، Hedgehog و Notch مسیرهای طبیعی در جنین‌زایی، رشد و هومئوستازی هستند، با این وجود اختلال عملکردی این مسیرها در انواع تومورهای متعدد و سرطانی مشهود است.[۷]

مسیرهای گوناگونی در تومورهای انسانی شرکت دارند که شناخت کلینیکی و بررسی این مسیرها به‌منظور

[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

جلوگیری و درمان سرطان بسیار حائز اهمیت است. چرا که بعضی از این مسیرها در تمام پردازش‌های مربوط به CSCها از جمله؛ توانایی خودنوسازی، تمایز و گسترش کنترل نشده شرکت دارند و بنابراین شناخت مهارکننده‌های این مسیرها در بخش کلینیکی قابل توجه است.[۸] همچنین مولکول‌هایی مانند microRNAها که بیانشان به‌طور گسترده‌ای در طیف وسیعی از سرطان‌های انسانی دچار تغییر شده است نیز فرایندهای پیام‌رسانی را دستخوش تغییر قرار می‌دهند. چرا که برهمکنش microRNAها با ژن‌های هدف نقش آن‌ها را در رشد، تکثیر، تمایز و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول مشخص کرده و ارتباط مستقیم microRNAها را با CSCها تأیید می‌کند.[۹]

در این مقاله مروری، به بررسی مسیرهای پیام‌رسان داخلی دخیل در کنترل سلول‌های بنیادی سرطان و نقش آن‌ها در درمان سرطان پرداخته شده است. زیرا تشخیص زودهنگام سلول‌های سرطانی احتمال درمان موفقیت‌آمیز بیماران مبتلا به سرطان را به‌طور قابل توجهی افزایش می‌دهد.

✵مواد و روش‌ها:

این مطالعه از نوع مروری ساده (Narrative Review) می‌باشد که با جستجو در پایگاه‌های Science Direct، Scopus، PubMed و Google Scholar با کلیدواژه‌های مرتبط شامل؛ سلول‌های بنیادی سرطان، مسیرهای پیام‌رسان مولکولی و درمان سرطان از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۷ صورت گرفت. با توجه به اهمیت مسیرهای پیام‌رسان مولکولی دخیل در سلول‌های بنیادی سرطان و ارتباط آن‌ها با درمان سرطان، مطالعه حاضر سعی در گردآوری مناسب مطالب از مجموع ۹۳ مقاله منتخب نهایی را دارد.

مکانیسم‌های مولکولی کنترل‌کننده CSCها

در حال حاضر، همه مکانیسم‌های مولکولی مربوط به تنظیم رشد و گسترش CSCها مورد مطالعه قرار نگرفته است. در مورد CSCها مسیرهای پیام‌رسان متفاوتی معرفی شده است که در زیر به برخی از آن‌ها اشاره می‌شود.

۱- مسیر پیام‌رسان Wnt/β-catenin

پروتئین‌های Wnt، مولکول‌های ترشحی مسیر پیام‌رسان Wnt هستند و عملکرد β-کاتنین هسته‌ای را میانجی‌گری می‌کنند.[۱۰] لیگاندهای Wnt پیام‌ها را از طریق گیرنده‌های مختلف، فاکتورهای رونویسی و تداخل با سایر مسیرهای پیام‌رسان انتقال می‌دهند.[۱۱] یکی از شاخص‌های فعال‌سازی مسیر Wnt، تجمع β-کاتنین هسته‌ای است که یکی از مهم‌ترین بخش‌های کمپلکس فعال‌سازی رونویسی و جزو اعضای فاکتور Tسل/ فاکتور تشدیدکننده لیمفوئیدی (TCF/LEF) خانواده‌ای از پروتئین‌های متصل‌شونده به DNA است، می‌باشد.[۱۰] چرا که در حال حاضر مشخص شده است که مسیر Wnt؛ تکثیر سلولی، تمایز، چسبندگی، مهاجرت و خودنوسازی سلول‌های بنیادی را از طریق مسیرهای پیام‌رسانی Wnt وابسته و یا حتی غیروابسته به β-کاتنین، تنظیم می‌کند.[۱۱]

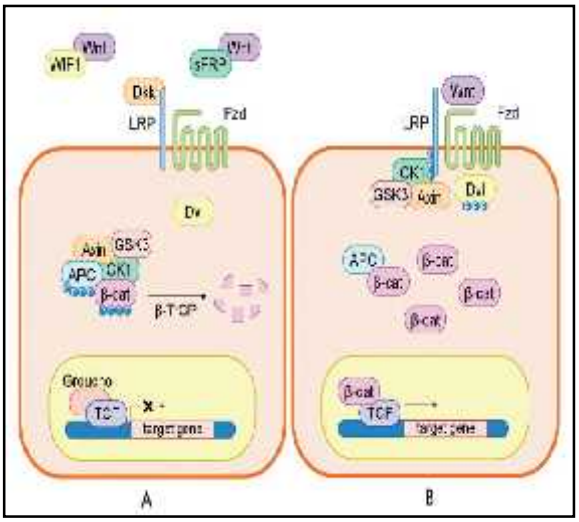
مسیر پیام‌رسان Wnt نقش مهمی در تکوین طبیعی بافت‌ها طی دوران جنینی و پس از تولد به‌عهده دارد. به‌نظر می‌رسد طی فرایند تبدیل سلول‌های اپی‌تلیال به مزانشیم (Epithelial-Mesenchymal Transition; EMT) در تومورزایی تغییراتی در آن ایجاد می‌شود.[۱۲و۱۳] در سلول‌های سالم، تنظیم‌کننده رونویسی β-کاتنین به شدت توسط کمپلکس چند پروتئینی که شامل تومور ساپرسور آدنوما (Tumor suppressor adenomatous polyposis coli; APC) است کنترل می‌شود.[۱۴] بسیاری از فرایندهای رشد از طریق تنظیم رونویسی توسط مسیر پیام‌رسان Wnt، تنظیم می‌شوند و عدم تنظیم آن‌ها مهم‌ترین عامل ایجاد تومورهای مختلف است.[۱۵و۱۶] علاوه بر این، شواهد بسیار زیادی وجود دارد که نشان می‌دهند مسیر پیام‌رسان Wnt/β-کاتنین هسته‌ای تحت کنترل CSCهاست.

[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

همکاری ناکارآمد مسیر Wnt با مسیرهای انکوژنیک و سرکوب‌کننده تومور می‌تواند منجر به ایجاد و توسعه انواع مختلف سرطان‌های انسانی شود.[۱۷] این مسیر پیام‌رسان نشان‌دهنده اهمیت آن در حفظ فنوتیپ سلولی اپی‌تلیال، اتصالات مناسب سلولی و هومئوستاز بافت است. اختلال در تنظیم اعضاء این مسیر باعث پیشرفت سرطان و انتقال EMT مورد نیاز برای متاستاز است. در واقع تجمع β-کاتنین در سیتوپلاسم و سپس انتقال و فعال شدن آن در هسته، رویدادی مهم در فرایند متاستاز است.[۱۷]

مسیر پیام‌رسان β/Wnt-کاتنین توسط microRNAها (miRNAs) کنترل می‌شود که تعدادی از آن‌ها در طول EMT یا در حالت پیش فرض تنظیم می‌شوند. microRNAها نقش به‌سزایی در بسیاری از فرایندهای زیستی مانند؛ چرخه سلولی، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز)، تکثیر، تمایز و شکل‌زایی (مورفوژنز) دارند. بنابراین، می‌توان انتظار داشت که بیان نابه‌جای microRNAها در بیماری‌های انسانی مانند؛ بیماری‌های عصبی، دیابت، بیماری‌های عضلانی، عفونت‌های ویروسی، بیماری‌های قلبی- عروقی و اختلالات مربوط به ایمنی و همچنین سرطان‌ها دخیل است. چنین داده‌هایی نشان می‌دهد که بیان microRNAهای خاص بافتی می‌تواند نمایان‌گر وضعیت رشد بیماری و حتی مراحل تمایز سرطان باشد. گزارش‌های اخیر همچنین تأثیرات نظارتی مهمی از microRNAها را در مقاومت دارویی سرطان درگیر با EMT تأیید می‌کنند.[۱۱] چرا که microRNAها به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های مهم CSCها شناخته می‌شوند، هر چند که دانش محدودی در رابطه با مکانیسم‌های زیستی و مولکولی تنظیم CSCها به وسیله microRNAها وجود دارد اما از آن‌جا که یک microRNA تنها می‌تواند چندین mRNA پایین دست را تنظیم کند، بازسازی miRNAهای از دست رفته یا سرکوب microRNAهای بیش از حد بیان شده در بدخیمی‌ها و CSCها نمایان‌گر اثرات جدی مسیرهای پیام‌رسان برای ایجاد نتایج درمانی است.[۹]

مطالعات موجود نشان می‌دهد که مسیر پیام‌رسان Wnt در پاسخ به تخریب DNA فعال می‌شود و ناپایداری ژنومی می‌تواند منجر به بدخیمی سلول‌های بنیادی غیرتومورزا و تبدیل به CSCهای گلیوبلاستوما شود.[۱۸-۲۰] پروتئین survivin یک هدف رونویسی از β-کاتنین است. این مولکول، بقا سلولی را در برابر محرک‌های آپوپتوزی افزایش می‌دهد.[۲۱] افزایش بیان Survivin توسط β-کاتنین می‌تواند در سلول‌های سرطان روده، فنوتیپ سلول‌های بنیادی را ایجاد کند.[۲۱و۲۲] در غیاب Wnt، پروتئین β-کاتنین توسط کمپلکس سیتوپلاسمی شامل پروتئین‌های Axin، APC و گلیکوژن سنتازکیناز-3 β (GSK-3β) ناپایدار می‌شود.[۲۳] کاهش پروتئین β-کاتنین اجازه سرکوب ژن‌های مورد هدف Wnt را می‌دهد.[۲۸-۲۳] (شکل شماره ۱).



شکل ۱- مسیر پیام‌رسان Wnt

یکی از مهم‌ترین فاکتورهای تأثیرگذار بر مسیر پیام‌رسان Wnt، فاکتور رونویسی β-کاتنین است. قسمت (A) در شکل ۱، نشان‌دهنده تخریب β-کاتنین است که منجر به غیرفعال شدن ژن هدف Wnt می‌گردد. بخش (B) نشان‌دهنده فعال‌سازی ژن هدف Wnt است.[۲۸]

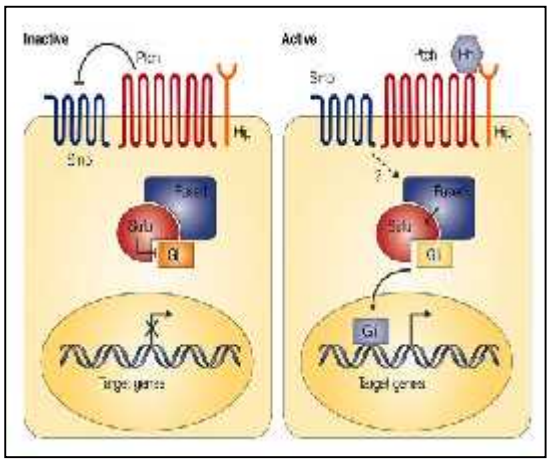
[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

۲- مسیر پیام‌رسان Notch

مسیر Notch از طریق میان‌کنش رسپتور Notch و لیگاند خود فعال می‌شود و مسیرهای آبشاری داخل سلول را که بُرش‌های پروتئولیتیکی را به دنبال دارد راه می‌اندازد و در نهایت باعث فعال شدن ژن‌های هدف Notch و تغییر در الگوی رونویسی آن‌ها می‌شود.[۲۹] این مسیر، یک سیستم پیام‌رسان به‌شدت حفاظت شده سلولی است.[۳۰] مطالعات نشان داده است که مسیر پیام‌رسان Notch در بیماری‌زایی بسیاری از تومورهای انسانی مانند؛ لوسمی و سرطان پانکراس مهم است.[۳۱و۳۲] علاوه بر این، شواهد دیگر نشان می‌دهد که این مسیر پیام‌رسان می‌تواند به متاستاز سرطان کمک کند.[۳۳] مهم‌تر از آن، نقش مهمی را در ارتباط میان رگ‌زایی و خودنوسازی CSCها ایفا می‌کند و از این‌رو به این مسیر به‌عنوان هدفی جهت از بین بردن CSCها توجه زیادی شده است.[۳۴] به طوری‌که نشان داده شده که با توقف فعالیت مسیر پیام‌رسان Notch، خود تکثیری و تشکیل تومور CSCهای لوسمی کاهش می‌یابد و بالعکس، این امر در مورد رشد و تمایز CSCهای گلیوما نیز مشاهده شده است.[۳۵] مطالعه اخیر نشان داده است که مهارکننده‌های گاما- سکراتاز می‌توانند CSCهای گلیوما را نسبت به پرتوها در دوزهای بالینی حساس‌تر کنند، از این‌رو مهار مسیر پیام‌رسان Notch باعث تأثیر بهتر پرتودرمانی در درمان گلیوم می‌شود.[۳۸-۳۶] بنابراین، هدف قرار دادن مسیر پیام‌رسان Notch می‌تواند محققین را به سمت شیوه‌های درمانی نوین برای درمان سرطان با از بین بردن سلول‌های بنیادی سرطان و یا سلول‌های پیش‌ساز هدایت کند.

۳- مسیر پیام‌رسان SHH

مسیر Hedgehog (SHH) در تعداد زیادی از تومورهای متنوع انسانی دخالت دارد.[۳۹] مسیر Hedgehog توسط سه لیگاند Sonic(SHh)، Indian(IHh)، Desert(DHh) تنظیم می‌شود. در غیاب این سه لیگاند، مسیر SHH غیرفعال است چرا که گیرنده بین غشایی یعنی Ptch به‌عنوان یک سرکوب‌گر تومور عمل می‌کند که مانع عملکرد Smo شده و در نتیجه مانع از فعال شدن خانواده‌ای از فاکتورهای رونویسی Gli انکوژنیک می‌شود (شکل شماره ۲).[۴۰]



شکل ۲- مسیر پیام‌رسانی Hedgehog

در غیاب لیگاند، مسیر سیگنال Hh غیرفعال است (سمت چپ). فعال‌سازی مسیر (راست) از طریق اتصال هر یک از سه لیگاند متفاوت Hh (که همه آن‌ها به‌صورت Hh در شکل نشان داده شده) به Ptch آغاز می‌شود.[۴۰]

شواهد نشان می‌دهد که مسیر SHH، سلول‌های بنیادی سرطان را تنظیم می‌کند.[۳۹] از بین رفتن مسیر پیام‌رسان SHH توسط اختلال ژنتیکی در Smo، منجر به مهار بیان BCR-ABL در سلول‌های بنیادی لوسمی شده و باعث افزایش طول عمر این سلول‌ها می‌گردد. مهار این مسیر با استفاده از ماده سیکلومین سیکلوپامین یا استفاده از روش siRNA علیه اجزای مسیر در CSCهای گلیوبلاستوما، منجر به از دست دادن پتانسیل تومورزایی در آن‌ها می‌شود.[۴۱و۴۲] بنابراین مسیر SHH ممکن است سرنوشت CSCها از جمله خودنوسازی و تمایز به بدخیمی را مشخص کند. این مسیر یکی از تنظیم‌کننده‌های کلیدی در رشد می‌باشد. نشان داده شده است که مسیر پیام‌رسان SHH، بیان ژن‌های بنیادی و خودنوسازی را در CSCهای گلیوم که حاوی مارکر CD133 هستند (CD133+) تنظیم می‌کند.[۴۳] علاوه بر این، CSCها در

[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

گلیوم انسانی برای تکثیر، بقا و تومورزایی، به فعالیت مسیر SHH نیاز دارند.[۲۳و۴۴]

سایر مسیرهای پیام‌رسان در CSCها:

سایر مسیرها یا فاکتورهای مولکولی دیگر که نقش مهمی را در رشد CSCها بازی می‌کنند شامل موارد زیر می‌باشند:

مسیر پیام‌رسان mTOR

در اوایل دهه ۱۹۹۰ مطالعات اصلی در سیستم‌های مخمر و پستانداران، یک پروتئین بزرگ ۲۵۰ کیلو دالتونی را به‌عنوان هدف سلولی دارو شناسایی کردند که در پستانداران mTOR نامیده شد.[۴۵] فعالیت mTOR به‌عنوان یک عامل حیاتی و تأثیرگذار در مسیرهای پیام‌رسان سلولی در سرطان‌های انسانی معمولاً تنظیم شده نیست. این مسیر اغلب در سرطان‌های انسانی فعال می‌شود و به میزان قابل توجهی با رفتارهای زیستی سلول مرتبط است.[۴۶] مطالعات نشان داده که مسیر پیام‌رسان (The mammalian target of rapamycin; mTOR) می‌تواند در مکانیسم‌هایی که تحت تنظیم رفتارهای زیستی سلول‌های شبه CSCها هستند، درگیر شود. همچنین با بقا، تکثیر سلول‌های شبه CSCهای سرطان سینه انسانی، سرکوب ژن و همچنین تومورزایی در شرایط درون تنی (*in vivo*) در ارتباط است.[۴۷] علاوه بر این، تقویت مسیر پیام‌رسان mTOR در CSCهای مدولوبلاستوما باعث مقاومت این سلول‌ها به پرتودرمانی می‌شود و در مقابل، مهار mTOR، حساسیت به پرتودرمانی را در این سلول‌ها افزایش می‌دهد.[۴۸]

فاکتورهای رشد و مواد مغذی، mTOR را تنظیم می‌کنند که نشان می‌دهد mTOR میانجی‌گر دو پیام رشد متفاوت است. نزدیک به یک دهه پس از کشف mTOR، محققان دریافتند که mTOR به شکل یک کمپلکس چندپروتئینی حساس به راپامایسین است که mTORC1 نامیده می‌شود. به‌دنبال آن فاکتور کمپلکس mTOR غیرحساس به راپامایسین، mTORC2، شناسایی شد. برخلاف mTORC1 راپامایسین به mTORC2 متصل نمی‌شود و در نتیجه mTORC2 به نام "کمپلکس راپامایسین غیرحساس" نامیده می‌شود. با کشف mTORC2 نشان داده شد که راپامایسین همه فعالیت‌های mTOR را مهار نمی‌کند.[۴۹]

فاکتورهای رشد فیبروبلاستی (FGFs)

این فاکتورها (Fibroblast growth factors; FGFs) شامل خانواده بزرگ مولکول‌های پیام‌رسان هستند که در انسان در فرایند رشد سلولی دخالت دارند.[۵۰] به‌علاوه این فاکتورها برای دسته‌بندی CSCهای مشتق شده از انواع بافت‌های توموری انسانی مانند تومورهای مغز و معده اهمیت دارند.[۵۱و۵۲] مطالعات نشان داده که تجمع و فعالیت (Transforming growth factor-2; TGF-2) برای حفظ فنوتیپ متمایز نشده سلول‌های بنیادی/ اجدادی لوسمی نقش دارد و عدم تنظیم مسیر TGF-2 در سلول‌های بدخیم، رشد و خودنوسازی را در CSCها تحریک می‌کند.[۵۰] مسیر TGF-2 یکی از مهم‌ترین مسیرهای خودنوسازی سلول‌های بنیادی جنینی انسانی و تومورزایی سلول‌های سرطانی است.[۵۳]

خانواده آلدهید دهیدروژناز (ALDH)

سلول‌های بنیادی طبیعی و CSCها دارای خصوصیات مشترکی هستند، بنابراین به یک نشان‌گر عمومی به منظور جداسازی این ریزجمعیت‌های کوچک (CSC) برای اهداف تحقیقاتی و درمانی نیاز است. در حال حاضر، به‌نظر می‌رسد که ایزوآنزیم‌های خاصی از ابرخانواده آلدهید دهیدروژناز (ALDH; Aldehyde dehydrogenase) ممکن است قادر به انجام این نقش به‌عنوان یک نشان‌گر برای هر دو سلول‌های بنیادی نرمال و سرطانی باشند. از آن‌جایی که CSCها در اثر جهش در سلول‌های بنیادی نرمال به‌وجود می‌آیند، طبیعی است که نشان‌گرهای عملکردی مانند ALDHهای مشترک داشته باشند.[۵۴]

ALDH آنزیمی مهم در حفاظت از سلول‌های بنیادی نرمال خون‌ساز است و در حال حاضر نیز به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان مارکری برای شناسایی و جداسازی انواع مختلفی از سلول‌های بنیادی نرمال و CSCها مورد

[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

استفاده قرار می‌گیرد.[۵۴] ALDH آلدهیدهای داخل سلول را اکسید کرده و در مراحل اولیه تمایز سلول‌های بنیادی، نهایتاً رتینول را به اسید رتینوئیک اکسیده می‌کند. به‌طور کلی ALDHها واکنش اکسیداسیون غیرقابل برگشت انواع مختلف آلدهیدهای آلیفاتیک و آروماتیک به کربوکسیلیک اسیدهای مربوطه را کاتالیز می‌کنند.[۵۵] شواهد نشان می‌دهد افزایش فعالیت ALDH که مشخصه CSC است با استفاده از روش آلدفور (Aldefluor) قابل اندازه‌گیری است. آلدفور، سوبسترای فلورسانس این آنزیم می‌باشد.[۵۶]

مطالعات نشان می‌دهد که در تومورهای سینه، بین بیان مارکر ALDH1 سلول بنیادی و افزایش HER-2 (Human epidermal growth factor receptor 2) ارتباط وجود دارد و عوامل بالینی که HER-2 را مورد هدف قرار می‌دهند ممکن است توانایی مورد هدف قرار دادن CSCهای سینه را نیز داشته باشند. به‌طوری‌که داروی شیمی درمانی لاپاتینیب که HER-2 را مورد هدف قرار می‌دهد، می‌تواند تعداد CSCها را نیز کاهش دهد.[۵۷] برخی شواهد نشان می‌دهد که HER2 ممکن است یک تنظیم‌کننده جدید سلول‌های بنیادی سرطان سینه (Breast cancer stem cell; BCSC) باشد.

تحقیقات نشان داده است که تومورهای غنی شده با ALDH و BCSC با بیان بیش از حد HER-2 همراه بوده‌اند. بیان بیش از حد HER-2 همچنین با افزایش بیان مارکرهای سلول‌های بنیادی چون Notch2, Jagged1 Oct3/4, Notch1 و Gli از طریق فعال‌سازی مسیر PI3K/AKT در ارتباط است.[۵۸]

فاکتور رشد اپیدرمی (EGF)

فاکتور رشد اپیدرمی (Epidermal growth factor; EGF) یک فاکتور کلیدی در کشت و حفظ CSCهاست.[۵۹] با استفاده از مهارکننده این گیرنده (داروی لاپاتینیب)، امکان درمان CSCهای سینه که به شیمی درمانی مقاوم هستند مقدور می‌شود.[۶۰] گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی یعنی EGFR (Epidermal growth factor receptor) عامل کلیدی در بدخیمی‌های اپی‌تلیال است و فعالیت آن منجر به افزایش رشد تومور، تهاجم و متاستاز می‌گردد. EGFR یکی از گیرنده‌های تیروزین کیناز خانواده ErbB است که در سلول‌هایی که توسط لیگاند EGFR (به‌عنوان مثال TGF و EGF) تحریک شده‌اند، باعث انتقال سیگنال رشد می‌شود. در بافت‌های سالم برای حفظ هموستازی و همچنین برای این‌که تکثیر سلولی دقیقاً مطابق با نیاز بافت باشد، میزان در دسترس بودن لیگاند EGFR به‌شدت کنترل شده است. در حالی‌که در سلول‌های سرطانی، لیگاندهای EGFR در Tumor microenvironment تولید پایدار دارند و یا به‌علت جهش در خود EGFR گیرنده به‌صورت پیوسته فعال است و دائم سیگنال رشد به سلول انتقال داده می‌شود. معمولاً بیان نابه‌جای TGFα یا EGFR در تومورها، منجر به فنوتیپ تهاجمی‌تر سلول می‌شود. به همین دلیل EGFR به‌عنوان یک هدف اصلی برای مداخله درمانی مطرح می‌باشد.[۶۱]

گلیکوپروتئین سطحی به نام L1CAM

L1CAM، یک گلیکوپروتئین سطحی (L1 cell adhesion molecule) در سلول‌های بنیادی گلیوبلاستوما (GSCs) است که باعث مقاومت تومور نسبت به درمان می‌شود. به طوری‌که مهار L1CAM توسط shRNAها باعث اختلال در تشکیل تومور و رشد سلول‌های بنیادی گلیوبلاستوما در شرایط برون تنی *(in vitro)* می‌شود.[۶۲و۶۳] گزارش‌ها حاکی از آن است که L1CAM در تومورهای مختلف بیان نابه‌جا دارد. در سال ۲۰۱۳ چن و همکاران نشان دادند که L1CAM در بافت سرطان معده و رده‌های سلولی بیان می‌شود. نتایج آن‌ها نشان داد که بیان L1CAM با فنوتیپ تهاجمی تومور و طول عمر پایین بیماران مبتلا به سرطان معده در ارتباط است. بیان نابه‌جای L1CAM در رده‌های سلولی معده به‌طور قابل توجهی موجب تکثیر، جابه‌جایی و تهاجم می‌شود در حالی‌که خاموش کردن L1CAM در این سلول‌ها موجب مهار تکثیر، جابه‌جایی و تهاجم در شرایط

[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

برون تنی *(in vitro)* و همچنین مهار تومور و متاستاز در شرایط درون تنی *(in vivo)* می‌شود.[۶۳]

مبدل سیگنال و فعال‌کننده رونویسی ۳ (STAT3)

(Signal transducer and activator of transcription 3; STAT3)

یک تنظیم‌کننده رونویسی مهم در تومورزایی است. به طوری‌که مهار STAT3 با shRNAهای خاص باعث توقف تکثیر و بقای سلول‌های بنیادی گلیوبلاستوما (GSCها) می‌شود.[۶۴و۶۵] مسیر STAT3 با واسطه فاکتورهای رشد و سیتوکین‌ها نقش مهمی را در فرایندهای آپوپتوز، تمایز، تکثیر و پاسخ ایمنی ایفا می‌کند.[۶۲] با فعال شدن STAT3، بیان ژن‌های مهارکننده آپوپتوز (Bcl-x1, MCL) افزایش می‌یابد و همچنین چرخه‌های سلولی تنظیم می‌شود. بنابراین می‌تواند به‌عنوان یک انکوژن عمل کند.[۶۶] در سرطان سینه، زیرمجموعه‌ای از سلول‌های آغازگر تومور یا CSCها وجود دارند که مسئول بقای تومور، مقاومت به درمان و عود بیماری هستند.[۶۷] مسیر STAT3 در سلول‌های بنیادی نرمال یک تنظیم‌کننده مهم است و شواهد نشان می‌دهد این مسیر نقش مهمی در سلول‌های بنیادی سرطان سینه دارد.[۶۸و۶۹]

گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیر پروکسی‌زوم (PPARs)

گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیر پروکسی‌زوم (Peroxisome proliferator-activated receptors)، گیرنده‌های هورمون هسته‌ای شامل PPARα، PPARδ و PPARγ هستند که نقش مهمی در تنظیم سلول سرطانی از جمله؛ تکثیر، بقا، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول و رشد تومور دارند. فعال‌سازی PPARها توسط ترکیبات درون‌زا یا ترکیبی، پیشرفت تومور را در بافت‌های مختلف کنترل می‌کند. هرچند هر نوع ایزوتایپ PPAR بسته به نوع بافت یا لیگاند خاص، موجب سرکوب یا پیشرفت رشد تومور می‌گردد، اما مکانیسم‌های دقیق هنوز به روشنی مشخص نیست.[۷۰و۷۱] تحقیقات نشان داده است، PPARα یا PPARγ می‌توانند پیشرفت تومور را توسط مسیرهای متعدد مهار کنند که می‌تواند اهداف بالقوه‌ای برای درمان سرطان باشد، در حالی‌که برخی از آگونیست‌ها مانع از پیشرفت تومور در حالت مستقل از PPARα/γ می‌شوند. در مقابل PPARδ می‌تواند باعث پیشرفت تومور شود، بنابراین آنتاگونیست‌های PPARδ ممکن است هدف‌های بالقوه درمانی برای درمان سرطان باشند.[۷۰و۷۱]

هدف‌های درمانی سرطان عبارتند از:

۱- بقا CSC می‌تواند تحت تاثیر ریز محیط (Microenvironment) تومورها باشد، از این‌رو ریز محیط مناسب در زنده بودن CSCها اهمیت دارد و با تغییر ریز محیط می‌توان هدف درمانی توده‌ها را طراحی کرد. برای مثال، CSCهای گلیوما بسیار نزدیک به ساختار مویرگ می‌باشند، از این‌رو شیوه‌های درمانی که عروق را هدف قرار می‌دهند، محیط CSCهای گلیوما را تخریب می‌کند و باعث از بین رفتن تومور می‌شود.[۷۲]

۲- شواهد نشان می‌دهند که CSCها می‌توانند برخی از مسیرهای سلول‌های بنیادی و خودنوسازی را تنظیم کنند که این امر می‌تواند در تومورزایی نقش داشته باشد. به این ترتیب، با بررسی مسیرهای خودنوسازی سلول‌های سرطانی می‌توان به سمت درمان سرطان گام برداشت.[۶]

۳- روش‌های بالقوه‌ای برای از بین بردن CSCها وجود دارد. از جمله با متوقف کردن مسیر پیام‌رسان خودنوسازی و مهار مکانیسم‌های بقای سلولی می‌توان باعث تمایز سلول‌های توموری شد. برای مثال، CSCهای کلیوی می‌توانند بعد از درمان با اینترلوکین ۱۵ به سلول‌های اپی‌تلیال تبدیل شوند، بدین ترتیب سلول‌های متمایز اپی‌تلیال از CSC کلیوی به‌دست می‌آیند که به داروهای شیمی درمانی نیز حساس هستند.[۷۳] همان‌طوری که توضیح داده شده است، برخی از مسیرهای پیام‌رسان برای تمایز سلول‌های بنیادی نرمال می‌توانند در سلول‌های بنیادی سرطانی حفظ گردند. مسیر پیام‌رسان Wnt نقش مهمی در حفظ سلول‌های بنیادی جنینی (Embryonic stem cell; ESC) انسانی دارد و همچنین

[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

باعث حفظ فنوتیپ CSCها با مکانیسم‌های تمایز زدایی می‌شود.[۱۷] در سال ۲۰۰۷، وی و همکارانش نشان دادند که مسیر Wnt نقش مهمی در خودنوسازی و حفظ سلول‌های بنیادی دارد.[۷۴] اخیراً گزارشی نشان داد که داروی راپامایسین با مهار غیرمستقیم مسیر پیام‌رسان mTOR می‌تواند مانع از خودنوسازی CSCها و مقاومت غیرمستقیم CSCها در درمان سرطان شود.[۷۳]

۴- برخی از مطالعات نشان می‌دهند که پیش‌آگهی در بیماران حاوی تومورهایی با سطح بالایی از مارکرهای CSC نسبت به بیماران حاوی تومورهایی با سطح پایین این مارکرها ضعیف است.[۷۵] برای مثال؛ در سرطان پستان، تومورهایی که ضعیف‌ترین تمایز را دارند، حاوی بیش‌ترین ظرفیت CSC هستند. مطالعات بعدی نشان می‌دهد که داروی متفورمین نه تنها به‌صورت انتخابی CSCهای موجود را از بین می‌برد، بلکه به‌طور غیرمستقیم فشار CSC را با مهار تبدیل سلول‌های غیربنیادی سرطان به CSC کاهش می‌دهد.[۷۶] تمایز تنظیم شده سلولی، مسیرهای پیام‌رسان سلول‌های سرطانی و به‌خصوص CSCها را تغییر می‌دهد.

۵- برای غلبه بر مقاومت شیمی درمانی CSCها می‌توان از حامل‌های دارویی برای غلبه بر مقاومت چند دارویی (Multiple drug resistance; MDR) استفاده کرد. MDR یکی از فاکتورهای مهم در عدم موفقیت در شیمی درمانی سرطان است. تجمع داخل سلولی دارو و آزاد شدن داخل سلولی مولکول‌های دارو از حامل می‌تواند مهم‌ترین موانع برای حامل‌هایی در مقیاس نانو در غلبه بر MDR باشد. مطالعه‌ای نشان داد سالینومایسین، مهارکننده ویژه پی-گلیکوپروتئین می‌تواند حساسیت دارویی طبیعی را در رده‌های سلولی با مقاومت چند دارویی بازگرداند و باعث القای مرگ در CSCها شود.[۷۷]

راه دیگر در کنترل پیشروی تومور، ایجاد تمایز در CSCها می‌باشد. در مطالعه‌ای پیکیرلو و همکارانش در سال ۲۰۰۶ نشان دادند در بیماران مبتلا به تومور مغزی، بعد از درمان با پروتئین‌های استخوانی، تعداد CSCهای گلیوما کاهش یافت.[۷۸] علاوه بر این، یکی از علل بروز مقاومت درمانی در درمان سرطان، CSCهای خاموش (quiescent CSCs) هستند. از این‌رو، بررسی شیوه‌های از بین بردن CSCهای خاموش در درمان سرطان اهمیت زیادی دارد.[۶] روش‌های بالقوه‌ای در از بین بردن CSCها وجود دارد که می‌تواند مکانیسم‌های بقای آن‌ها را مورد هدف قرار دهد. علاوه بر این، می‌توان نتایج درمان‌های بالینی را با ارزیابی رفتار CSCها پیش‌بینی کرد. در حال حاضر، CSCها مانع جدید در درمان سرطان هستند، ولی هنوز این مشکل وجود دارد که چگونه می‌توان CSCها را شناسایی کرد تا از شکل‌گیری آن‌ها جلوگیری شود. درمان‌های مهم با هدف قرار دادن CSCهای تومور در جدول ۱ خلاصه شده است.[۶]

جدول ۱- اهمیت درمانی سلول‌های بنیادی سرطان در تومورهای قوی

دستیابی به حداکثر میزان تأثیر و ریشه‌کن کردن تومور
تغییر ریز محیط در بقای CSCها
متوقف کردن کردن فعال‌سازی مسیرهای سلولی
اصلاح سطوح رونوشت نابه‌جا
ایجاد تمایز یا تفکیک و مرگ CSCها
از بین بردن CSCهای خاموش
افزایش حساسیت CSCها
استفاده از مکانیسم‌های بقای CSCها
ایجاد دیدگاه‌های جدید به آزمایش‌های پیش بالینی و پزشکی بالینی

همچنین روش‌های درمانی نسبتاً جدیدی بر پایه مهار یا توسعه کارکرد تعدادی از مولکول‌های خاص در سلول‌های سرطانی وجود دارند که در جدول شماره ۲ به‌طور خلاصه و کلی به برخی از این مولکول‌ها که دائماً به تعدادشان افزوده می‌شود، اشاره شده است.[۸۷-۷۹]

[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

جدول ۲- اهمیت برخی روش‌های نوین مولکولی در درمان سرطان

miRNAs (micro-RNAs)	بیان ژن در یوکاریوت‌ها را از طریق مهار ترجمه یا تخریب mRNA تنظیم می‌کنند. نقش انکوژنی و بازدارندگی تومـوری miRNAهـا در سـلول‌هـای سرطانی مشخص شده است.
lncRNAs (Long non-coding RNAs)	از طریـق سـاختار مولکـولی ویـژه خـود بـا سـایر مولکول‌ها در میان کنش بوده و از این طریـق بـر شماری از فرایندهای مهم سلولی اثر گذارند.
siRNAs (small interfering RNAs)	زمانی‌که مولکول siRNA وارد سلول هدف می‌شود توانایی مهـار بیـان ژن خـاص مـورد نظـر را دارد و اثرات درمانی دلخواه ایجاد می‌شود. این واکنش‌گـر مستقیماً برای سلول، بافت و اندام به کار می‌رود.
shRNAs (short hairpin RNAs)	یک مولکول RNA مصنوعی است که مـی‌توانـد از طریق تداخل RNA موجب خاموش شدن بیـان ژن هدف شود.
روش CRISPER (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats)	از روش کریسـپر بـرای هـدف قـرار دادن مرکـز فرماندهی سلول‌هـای سـرطانی اسـتفاده مـی‌شـود. مهم‌ترین دسـتاوردهای ایـن روش شـامل؛ کـاهش سرعت تکثیر و اندازه تومورهای مهـاجم سـرطانی، افـزایش طـول عمـر بیمـاران و عـدم آسـیب بـه سلول‌های سالم هم‌جوار سلول‌های سرطانی است.

❋بحث و نتیجه‌گیری:

راهکارهای درمان علیه سرطان، اغلب اکثریت جمعیت توموری را هدف قرار می‌دهد ولی توانایی هدف قرار دادن سلول‌های بنیادی سرطان (CSCها) که ریز جمعیت تومور را تشکیل می‌دهند ندارند.[۶] CSCها، تومورهـا را از تـأثیر داروهای شیمی درمانی از طریق ایجاد مقاومـت بـه ایـن داروهـا و همچنـین مقاومـت بـه پرتودرمـانی محافظـت می‌کند.[۸۸] مهم‌ترین معضل در درمان سرطان، نـاتوانی در تشخیص دقیق جمعیت شبه سلول‌های بنیـادی در تومـور است. علی‌رغم تمام تلاش‌های اخیـر انجـام شـده توسـط محققان، هنوز قادر به تشخیص سریع و درسـت CSCهـا در جمعیت هتروژنی نیستند. ایـن محـدودیت‌هـا ناشـی از شباهت CSCها به جمعیـت سـلول‌هـای بنیـادی نرمـال (SSC) اسـت.[۸۹] عمـده تفـاوت‌هـا در سـرطان میـان CSCهای بافت‌های متفاوت است. ایـن سـلول‌هـا دارای مکانیسم‌هـای بیولـوژیکی متعـددی بـرای فـرار از تـأثیر داروهای شـیمی درمـانی هسـتند و بنـابراین اغلـب، ایـن بیماری درمان ناپذیر است.[۹۰]

مطالعات جهت تشخیص جمعیت‌های خاموش سلولی و آشکارسازی مسیرهای پیـام‌رسـان مولکـولی مـرتبط بـا ایجاد مقاومت دارویی نیاز به زمـان بـیش‌تـری دارد. ایـن اطلاعات ممکن است هـم در تشـخیص و هـم در هـدف قرار دادن CSCها در درمان کمک‌کننده باشند. بنـابراین، داروهای شـیمی درمـانی رایـج در دسـترس را توانمنـدتر می‌سازند و درمان را به سمت تشخیص بهتر هـدف‌هـای دارویی که در مقاومت دارویی وجود دارد متمرکز می‌کنند. دیدگاه‌های درمانی با هدف CSCها ممکن اسـت شـانس زنده ماندن بیمار را از طریق کـاهش عـود مجـدد تومـور بهبود بخشد.[۹۱]

پیچیدگی شبکه پیام‌رسان مولکولی و از کنترل خـارج شدن آن در بسیاری از سرطان‌ها، چالش بزرگی در مسـیر تولید و توسعه داروهای ضدسرطان تولید کـرده اسـت.[۹۲] بـرای مثـال مسـیرهای Hedgehog، Notch و Wnt بـا فعال کـردن عوامـل رونویسـی موجـب بیـان بسـیاری از ژن‌های ضروری مـی‌گردنـد. مسـیر Wnt کـه عمـدتاً در مسیر تکاملی و تکوینی نقش دارد با بیان نابـه‌جـا موجـب تومورزایی و بدخیمی می‌شود. ارتباط قوی بین بیان اجزای پیام‌رسان Wnt با miRNAها در شروع و ایجاد فنوتیـپ EMT، نشان‌دهنده معرفی miRNAها به‌عنـوان اهـداف درمانی در برابر متاستاز است.[۱۱]

مسیر پیام‌رسان دیگر، مسیر Notch است کـه نقـش مهمی در تقسیم و حیات سلول دارد و بـا بیـان نامناسـب موجب سرطانی شدن سلول می‌گردد. مسـیر Hedgehog که یک مسیر تکوینی جنینـی اسـت و در بـالغین موجـب ترمیم و زنده نگه‌داشتن بافتی مـی‌شـود، بـا فعـال شـدن نامناسب منجر به ایجاد سرطان‌های مختلف می‌گـردد.[۹۳] از عوامل دیگر، PPARها هستند کـه مـی‌تواننـد توسـط لیگاندهای درون‌زا یا ترکیبی فعال شوند و سپس بـه‌طـور وابسته یا به‌طور مستقل تنظیمات پیشرفت تومور را بسـته به شرایط، تنظیم کننـد.[۷۰] بنـابراین شـناخت مسـیرهای پیام‌رسانی دخیل در سلول‌های بنیادی سـرطان و مقایسـه آن با سلول‌های بنیادی سالم می‌تواند در طراحـی درمـان کارآمدتر مؤثر واقع شود.

[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

✵سپاس‌گزاری:

بدین‌وسیله از کلیه همکارانی که در هدایت این مطالعه ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

✵مراجع:

1. Moghbeli M, Moghbeli F, Forghanifard MM, Abbaszadegan MR. Cancer stem cell detection and isolation. Med Oncol 2014; 31(9):69. doi: 10.1007/s12032-014-0069-6.
2. Lau EY, Ho NP, Lee TK. Cancer stem cells and their microenvironment: biology and therapeutic implications. Stem Cells Int 2017; 2017: 3714190. doi: 10.1155/2017/3714190.
3. Agharezaee N, Forouzesh F. The role of cancer stem cells in malignancies: properties, function and origin. J Jiroft Univ Med Sci 2017; 3(2): 95-106. [In Persian]
4. Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells. N Engl J Med 2006; 355(12): 1253-61. doi: 10.1056/NEJMra061808.
5. Forouzesh F, Agharezaee N. The properties of cancer stem cells in tumor recurrence and metastasis in colorectal cancer. The 3rd International Gastrointestinal Cancer Congress 2016; Tehran, Iran: Shahid Beheshti University of Medical Sciences; Rasane Takhassosi Publishing; 2016: 149-50.
6. Jiang W, Peng J, Zhang Y, Cho WC, Jin K. The implications of cancer stem cells for cancer therapy. Int J Mol Sci 2012; 13(12): 16636-57. doi: 10.3390/ijms131216636.
7. Koury J, Zhong L, Hao J. Targeting signaling pathways in cancer stem cells for cancer treatment. Stem Cells Int 2017; 2017: 2925869. doi: 10.1155/2017/2925869.
8. Moheb-Alian A, Forouzesh F, Rostami-Nejad M, Rostami K. Mesenchymal stem cells as potential therapeutic approaches in celiac disease. Gastroenterol Hepatol Bed Bench 2016; 9(Suppl1): S1-7.
9. Sun X, Jiao X, Pestell TG, Fan C, Qin S, Mirabelli E, et al. MicroRNAs and cancer stem cells: the sword and the shield. Oncogene 2014; 33(42): 4967-77. doi: 10.1038/onc. 2013.492.
10. Huelsken J, Behrens J. The Wnt signalling pathway. J Cell Sci 2002; 115(Pt 21): 3977-8. doi: 10.1242/jcs.00089.
11. Ghahhari NM, Babashah S. Interplay between microRNAs and WNT/beta-catenin signalling pathway regulates epithelial-mesenchymal transition in cancer. Eur J Cancer 2015; 51(12): 1638-49. doi: 10.1016/j. ejca.2015.04.021.
12. Bogaerts E, Heindryckx F, Vandewynckel YP, Van Grunsven LA, Van Vlierberghe H. The roles of transforming growth factor-beta, Wnt, Notch and hypoxia on liver progenitor cells in primary liver tumours (Review). Int J Oncol 2014; 44(4): 1015-22. doi: 10.3892/ijo.2014.2286.
13. DiMeo 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. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4135.
14. Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. Cell 2006; 127(47): 469-80. doi: 10.1016/j.cell.2006.10.018.
15. Polakis P. Wnt signaling in cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol 2012; 4(5). pii: a008052. doi: 10.1101/cshperspect.a008052.
16. Rich JN. Cancer stem cells in radiation resistance. Cancer Res 2007; 67(19): 8980-4. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-0895.
17. Duchartre Y, Kim YM, Kahn M. The Wnt signaling pathway in cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2016; 99: 141-9. doi: 10.1016/j.

[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

critrevonc.2015.12.005.

18. Shiras A, Chettiar ST, Shepal V, Rajendran G, Prasad GR, Shastry P. Spontaneous transformation of human adult nontumorigenic stem cells to cancer stem cells is driven by genomic instability in a human model of glioblastoma. Stem Cells 2007; 25(6): 1478-89. doi: 10.1634/stemcells.2006-0585.

19. Ayyanan A, Civenni G, Ciarloni L, Morel C, Mueller N, Lefort K, et al. Increased Wnt signaling triggers oncogenic conversion of human breast epithelial cells by a Notch-dependent mechanism. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(10): 3799-804. doi:10.1073/pnas.0600065103.

20. Dazert E, Hall MN. mTOR signaling in disease. Curr Opin Cell Biol 2011; 23(6): 744-55. doi: 10.1016/j.ceb.2011.09.003.

21. Zhang T, Otevrel T, Gao Z, Gao Z, Ehrlich SM, Fields JZ, et al. Evidence that APC regulates survivin expression: a possible mechanism contributing to the stem cell origin of colon cancer. Cancer Res 2001; 61(24): 8664-7.

22. Kim PJ, Plescia J, Clevers H, Fearon ER, Altieri DC. Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer. Lancet 2003; 362(9379): 205-9. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13910-4.

23. Bienz M, Clevers H. Linking colorectal cancer to Wnt signaling. Cell 2000; 103(2): 311-20. doi: 10.1016/S0092-8674(00)00122-7.

24. Polakis P. Wnt signaling and cancer. Genes Dev 2000; 14(15): 1837-51. doi: 10.1101/gad.14.15.1837.

25. Vaz AP, Ponnusamy MP, Seshacharyulu P, Batra SK. A concise review on the current understanding of pancreatic cancer stem cells. J Cancer Stem Cell Res 2014; 2. pii: e1004. doi: 10.14343/JCSCR.2014.2e1004.

26. Eisenmann DM. Wnt signaling. WormBook 2005; 1-17. doi: 10.1895/wormbook.1. 7.1.

27. Lamming DW. Diminished mTOR signaling: a common mode of action for endocrine longevity factors. Springerplus 2014; 3: 735. doi: 10.1186/2193-1801-3-735.

28. Sinha S. Reproducibility of parameter learning with missing observations in naive Wnt Bayesian network trained on colorectal cancer samples and doxycycline-treated cell lines. Mol BioSyst 2015; 11(7): 1802-19. doi: 10.1039/C5MB00117J.

29. Leong KG, Karsan A. Recent insights into the role of Notch signaling in tumorigenesis. Blood 2006; 107(6): 2223-33. doi: 10.1182/blood-2005-08-3329.

30. Pannuti A, Foreman K, Rizzo P, Osipo C, Golde T, Osborne B, et al. Targeting Notch to target cancer stem cells. Clin Cancer Res 2010; 16(12): 3141-52. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2823.

31. Vilimas T, Mascarenhas J, Palomero T, Mandal M, Buonamici S, Meng F, et al. Targeting the NF-kappaB signaling pathway in Notch1-induced T-cell leukemia. Nat Med 2007; 13(1): 70-7. doi: 10.1038/nm1524.

32. McCleary-Wheeler AL, McWilliams R, Fernandez-Zapico ME. Aberrant signaling pathways in pancreatic cancer: a two compartment view. Mol Carcinog 2012; 51(1): 25-39. doi: 10.1002/mc.20827.

33. Hu YY, Zheng MH, Zhang R, Liang YM, Han H. Notch signaling pathway and cancer metastasis. Adv Exp Med Biol 2012; 727: 186-98. doi: 10.1007/978-1-4614-0899-4_14.

34. Hovinga KE, Shimizu F, Wang R, Panagiotakos G, Van Der Heijden M, Moayedpardazi H, et al. Inhibition of notch signaling in glioblastoma targets cancer stem

[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

cells via an endothelial cell intermediate. Stem Cells 2010; 28(6): 1019-29. doi: 10. 1002/stem.429.

35. Androutsellis-Theotokis A, Leker RR, Soldner F, Hoeppner DJ, Ravin R, Poser SW, et al. Notch signalling regulates stem cell numbers in vitro and in vivo. Nature 2006; 442(7104): 823-6. doi: 10.1038/nature04940.

36. Wang J, Wakeman TP, Lathia JD, Hjelmeland AB, Wang XF, White RR, et al. Notch promotes radioresistance of glioma stem cells. Stem Cells 2010; 28(1): 17-28. doi: 10.1002/stem.261.

37. Stockhausen MT, Kristoffersen K, Poulsen HS. The functional role of Notch signaling in human gliomas. Neuro Oncol 2010; 12(2): 199-211. doi: 10.1093/neuonc/ nop022.

38. Fan X, Khaki L, Zhu TS, Soules ME, Talsma CE, Gul N, et al. NOTCH pathway blockade depletes CD133-positive glioblastoma cells and inhibits growth of tumor neurospheres and xenografts. Stem Cells 2010; 28(1): 5-16. doi: 10.1002/stem. 254.

39. Merchant AA, Matsui W. Targeting Hedgehog--a cancer stem cell pathway. Clin Cancer Res 2010; 16(12): 3130-40. doi: 10. 1158/1078-0432.CCR-09-2846.

40. Pasca di Magliano M, Hebrok M. Hedgehog signalling in cancer formation and maintenance. Nat Rev Cancer 2003; 3(12): 903-11. doi: 10.1038/nrc1229.

41. Nicolis SK. Cancer stem cells and "stemness" genes in neuro-oncology. Neurobiol Dis 2007; 25(2): 217-29. doi: 10. 1016/j.nbd.2006.08.022.

42. Xu Q, Yuan X, Liu G, Black KL, Yu JS. Hedgehog signaling regulates brain tumor-initiating cell proliferation and portends shorter survival for patients with PTEN-coexpressing glioblastomas. Stem Cells 2008; 26(12): 3018-26. doi: 10.1634/stemcells. 2008-0459.

43. Clement V, Sanchez P, de Tribolet N, Radovanovic I, Ruiz i Altaba A. HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity. Curr Biol 2007; 17(2): 165-72. doi: 10.1016/j.cub.2006.11. 033.

44. Peukert S, Miller-Moslin K. Small-molecule inhibitors of the hedgehog signaling pathway as cancer therapeutics. Chem Med Chem 2010; 5(4): 500-12. doi: 10.1002/ cmdc.201000011.

45. Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. Cancer Cell 2007; 12(1): 9-22. doi: 10.1016/j.ccr.2007.05.008.

46. Yuan TL, Cantley LC. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. Oncogene 2008; 27(41): 5497-510. doi: 10. 1038/onc.2008.245.

47. Zhou J, Wulfkuhle J, Zhang H, Gu P, Yang Y, Deng J, et al. Activation of the PTEN/mTOR/STAT3 pathway in breast cancer stem-like cells is required for viability and maintenance. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104(41): 16158-63. doi:10.1073/pnas. 0702596104.

48. Hambardzumyan D, Becher OJ, Rosenblum MK, Pandolfi PP, Manova-Todorova K, Holland EC. PI3K pathway regulates survival of cancer stem cells residing in the perivascular niche following radiation in medulloblastoma in vivo. Genes Dev 2008; 22(4): 436-48. doi: 10.1101/gad. 1627008.

49. Fruman DA. mTOR signaling: new networks for ALL. Blood 2016; 127(22): 2658-9. doi: 10.1182/blood-2016-03-703199.

50. Dvorak P, Dvorakova D, Hampl

[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

A. Fibroblast growth factor signaling in embryonic and cancer stem cells. FEBS Lett 2006; 580(12): 2869-74. doi: 10.1016/j. febslet.2006.01.095.

51. Dirks PB. Brain tumor stem cells: bringing order to the chaos of brain cancer. J Clin Oncol 2008; 26(17): 2916-24. doi: 10. 1200/JCO.2008.17.6792.

52. Song Z, Yue W, Wei B, Wang N, Li T, Guan L, et al. Sonic hedgehog pathway is essential for maintenance of cancer stem-like cells in human gastric cancer. PLoS One 2011; 6(47): e17687. doi: 10.1371/journal. pone.0017687.

53. Gotoh N. Control of stemness by fibroblast growth factor signaling in stem cells and cancer stem cells. Curr Stem Cell Res Ther 2009; 4(1): 9-15. doi: 10.2174/ 157488809787169048.

54. Ma I, Allan AL. The role of human aldehyde dehydrogenase in normal and cancer stem cells. Stem Cell Rev 2011; 7(2): 292-306. doi: 10.1007/s12015-010-9208-4.

55. Douville J, Beaulieu R, Balicki D. ALDH1 as a functional marker of cancer stem and progenitor cells. Stem Cells Dev 2009; 18(1): 17-25. doi: 10.1089/scd.2008. 0055.

56. Opdenaker LM, Modarai SR and Boman BM. The Proportion of ALDEFLUOR-Positive Cancer Stem Cells Changes with Cell Culture Density Due to the Expression of Different ALDH Isoforms. Cancer Stud Mol Med 2015; 2(2): 87-95. doi: 10.17140/ CSMMOJ-2-113.

57. Korkaya H, Paulson A, Iovino F, Wicha MS. HER2 regulates the mammary stem/progenitor cell population driving tumorigenesis and invasion. Oncogene 2008; 27(47): 6120-30. doi: 10.1038/onc.2008.207.

58. Nami B, Wang Z. HER2 in breast cancer stemness: a negative feedback loop towards Trastuzumab resistance. Cancers (Basel) 2017; 9(5): pii: E40. doi: 10.3390/cancers 9050040.

59. Lee J, Kotliarova S, Kotliarov Y, Li A, Su Q, Donin NM, et al. Tumor stem cells derived from glioblastomas cultured in bFGF and EGF more closely mirror the phenotype and genotype of primary tumors than do serum-cultured cell lines. Cancer Cell 2006; 9(5): 391-403. doi: 10.1016/j.ccr.2006.03.030.

60. Soeda A, Inagaki A, Oka N, Ikegame Y, Aoki H, Yoshimura S, et al. Epidermal growth factor plays a crucial role in mitogenic regulation of human brain tumor stem cells. J Biol Chem 2008; 283(16): 10958-66. doi: 10.1074/jbc.M704205200.

61. Sasaki T, Hiroki K, Yamashita Y. The role of epidermal growth factor receptor in cancer metastasis and microenvironment. Biomed Res Int 2013; 2013: 546318. doi: 10.1155/2013/546318.

62. Dreesen O, Brivanlou AH. Signaling pathways in cancer and embryonic stem cells. Stem Cell Rev 2007; 3(1): 7-17. doi: 10. 1007/s12015-007-0004-8.

63. Chen DL, Zeng ZL, Yang J, Ren C, Wang DS, Wu WJ, et al. L1cam promotes tumor progression and metastasis and is an independent unfavorable prognostic factor in gastric cancer. J Hematol Oncol 2013; 6: 43. doi: 10.1186/1756-8722-6-43.

64. Sherry MM, Reeves A, Wu JK, Cochran BH. STAT3 is required for proliferation and maintenance of multipotency in glioblastoma stem cells. Stem Cells 2009; 27(10): 2383-92. doi: 10.1002/stem.185.

65. Cao Y, Lathia JD, Eyler CE, Wu Q, Li Z, Wang H, et al. Erythropoietin receptor signaling through STAT3 is required for glioma stem cell maintenance. Genes Cancer

[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

2010; 1(1): 50-61. doi: 10.1177/ 1947601909356352.
66. Schindler C, Levy DE, Decker T. JAK-STAT signaling: from interferons to cytokines. J Biol Chem 2007; 282(28): 20059-63. doi: 10.1074/jbc.R700016200.
67. Forouzesh F, Agharezaei N. Therapeutic approaches to target the breast cancer stem cells using nanomedicines. The First Congress on Stem Cells, Cell Therapy & Regenerative Medicine 2017; Tehran, Iran: Rasane Takhassosi Publishing; 2017: 88.
68. Wei W, Tweardy DJ, Zhang M, Zhang X, Landua J, Petrovic I, et al. STAT3 signaling is activated preferentially in tumor initiating cells in claudin low models of human breast cancer. Stem Cells 2014; 32(10): 2571-82. doi: 10.1002/stem.1752.
69. Nair RR, Tolentino JH, Hazlehurst LA. Role of STAT3 in transformation and drug resistance in CML. Front Oncol 2012; 2: 30. doi: 10.3389/fonc.2012.00030.
70. Gou Q, Gong X, Jin J, Shi J, Hou Y. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are potential drug targets for cancer therapy. Oncotarget 2017; 8(36): 60704-9. doi: 10.18632/oncotarget.19610.
71. Tachibana K, Yamasaki D, Ishimoto K, Doi T. The role of PPARs in cancer. PPAR Res 2008; 2008: 102737. doi: 10.1155/2008/ 102737.
72. Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, Hogg TL, Fuller C, Hamner B, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. Cancer Cell 2007; 11(1): 69-82. doi: 10. 1016/j.ccr.2006.11.020.
73. Azzi S, Bruno S, Giron-Michel J, Clay D, Devocelle A, Croce M, et al. Differentiation therapy: targeting human renal cancer stem cells with interleukin 15. J Natl Cancer Inst 2011; 103(24): 1884-98. doi: 10.1093/jnci/ djr451.
74. Wei G, Ku S, Ma GK, Saito S, Tang AA, Zhang J, et al. HIPK2 represses beta-catenin-mediated transcription, epidermal stem cell expansion, and skin tumorigenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104(32): 13040-5. doi: 10.1073/pnas.0703213104.
75. Alison MR, Lim SM, Nicholson LJ. Cancer stem cells: problems for therapy? J Pathol 2011; 223(2): 147-61. doi: 10.1002/ path.2793.
76. Iliopoulos D, Hirsch HA, Wang G, Struhl K. Inducible formation of breast cancer stem cells and their dynamic equilibrium with non-stem cancer cells via IL6 secretion. Proc Natl Acad Sci U S A 2011; 108(4): 1397-402. doi: 10.1073/pnas.1018898108.
77. Riccioni R, Dupuis ML, Bernabei M, Petrucci E, Pasquini L, Mariani G, et al. The cancer stem cell selective inhibitor salinomycin is a p-glycoprotein inhibitor. Blood Cells Mol Dis 2010; 45(1): 86-92. doi: 10.1016/j.bcmd.2010.03.008.
78. Piccirillo SG, Reynolds BA, Zanetti N, Lamorte G, Binda E, Broggi G, et al. Bone morphogenetic proteins inhibit the tumorigenic potential of human brain tumour-initiating cells. Nature 2006; 444(7120): 761-5. doi: 10.1038/nature05349.
79. Chen ZH, Yu YP, Zuo ZH, Nelson JB, Michalopoulos GK, Monga S, et al. Targeting genomic rearrangements in tumor cells through Cas9-mediated insertion of a suicide gene. Nat Biotechnol 2017; 35(6): 543-50. doi: 10.1038/nbt.3843.
80. Chitkara D, Singh S, Mittal A. Nanocarrier-based co-delivery of small molecules and siRNA/miRNA for treatment of cancer. Ther Deliv 2016; 7(4): 245-55. doi: 10.4155/tde-2015-0003.
81. Guo W, Chen W, Yu W, Huang W, Deng

[DOI: 10.29252/qums.22.3.77]
Downloaded from journal.qums.ac.ir at 9:23 +0430 on Monday May 20th 2019

W. Small interfering RNA-based molecular therapy of cancers. Chin J Cancer 2013; 32(9): 488-93. doi: 10.5732/ cjc.012.10280.

82. Kaya T, Kahraman B, Bazarov N, Toker AS, Celik A, Cigdem S, et al. Suppression of bromodomain-containing protein 4 by shRNA: A new approach for cancer treatment. Clin Invest Med 2016; 39(6): 27493.

83. Suh JS, Lee HJ, Nam H, Jo BS, Lee DW, Kim JH, et al. Control of cancer stem cell like population by intracellular target identification followed by the treatment with peptide-siRNA complex. Biochem Biophys Res Commun 2017; 491(47): 827-33. doi: 10. 1016/j.bbrc.2017.05.148.

84. Wang L, Dong P, Wang W, Huang M, Tian B. Gemcitabine treatment causes resistance and malignancy of pancreatic cancer stem-like cells via induction of lncRNA HOTAIR. Exp Ther Med 2017; 14(5): 4773-80. doi: 10.3892/etm.2017.5151.

85. Wang T, Shigdar S, Shamaileh HA, Gantier MP, Yin W, Xiang D, et al. Challenges and opportunities for siRNA-based cancer treatment. Cancer Lett 2017; 387: 77-83. doi: 10.1016/j.canlet.2016.03. 045.

86. Zhu H, Liu W, Cheng Z, Yao K, Yang Y, Xu B, et al. Targeted delivery of siRNA with pH-responsive hybrid gold nanostars for cancer treatment. Int J Mol Sci 2017; 18(10). Pii: E2029. doi: 10.3390/ijms18102029.

87. Zinovieva OL, Grineva EN, Prokofjeva MM, Karpov DS, Krasnov GS, Prassolov VS, et al. Treatment with anti-cancer agents results in profound changes in lncRNA expression in colon cancer cells. Mol Biol (Mosk) 2017; 51(5): 841-8. doi: 10.7868/ S0026898417050123.

88. Batlle E, Clevers H. Cancer stem cells revisited. Nat Med 2017; 23: 1124-34. doi: 10. 1038/nm.4409.

89. Arvelo F, Cotte C, Sojo F. Stem cells and cancer. Invest Clin 2014; 55(4): 371-91.

90. Grotenhuis BA, Wijnhoven BP, van Lanschot JJ. Cancer stem cells and their potential implications for the treatment of solid tumors. J Surg Oncol 2012; 106(2): 209-15. doi: 10.1002/jso.23069.

91. Cheng L, Alexander R, Zhang S, Pan CX, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, et al. The clinical and therapeutic implications of cancer stem cell biology. Expert Rev Anticancer Ther 2011; 11(7): 1131-43. doi: 10.1586/era. 11.82.

92. Sever R, Brugge JS. Signal transduction in cancer. Cold Spring Harb Perspect Med 2015; 5(4). pii: a006098. doi: 10.1101/ cshperspect.a006098.

93. Noori-Daloii MR, Ebadi N. Pharmacogenomics and cancer stem cells. Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch 2015; 25(1): 1-15. [In Persian]