REVIEW ARTICLE

Cancer Stem Cells: Cell Heterogeneity in Cancer and Nanotechnology Approaches for Their Treatment

Maryam Karkhane[1],
Abdolrazagh Marzban[2],
Alireza Rafiei[3],
Javad Akhtari[4]

1 MSc of Microbiology, Gastroenterology and liver diseases research center, research institute for gastroenterology and liver diseases, Shahid Beheshti University of medical sciences, Tehran, Iran
2 PhD Student of Pharmaceutical Biotechnology, Biotechnology Research Center, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
[3] Professor, Department of Immunology, Molecular and Cell Biology Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Assistant Professor, Department of Physiology and Pharmacology, Immunogenetics Research Center, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 22, 2015 Accepted December 30, 2015)

Abstract

Cancer stem cells are believed to be responsible for the cancer-initiating step and resistance to chemotherapy drugs. Studies have shown that cancer stem cells are silent and have no metabolic activity. The main reasons behind tumors resistant to therapies are lack of activity of cancer stem cells and division of cancer cells. This cell population, like normal stem cells, is capable of self-renewing and responsible for survival of tumor and its genetic and metabolic differences. Cancer stem cells can undergo chemotherapy during the treatment, but, the incidence of secondary tumor occurs due to unequal division of cancer stem cells and new tumor cells grow that are multi resistant to chemotherapeutic agents. Therefore, identifying and characterizing cancer stem cell will lead to a better understanding of its controlling pathways and developing better diagnostic and therapeutic methodologies in basic and clinical cancer researches. In this review the role of cancer stem cells in development of cancer and their heterogenic properties in gene expression and metabolism of the tumor has discussed. Finally, new therapeutic strategies that are often based on the use of nanocarriers are presented.

Keywords: cancer stem cells, chemotherapy, self-renewal, tumor

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(133): 361-375 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و پنجم شماره ۱۳۳ بهمن سال ۱۳۹۴ (۳۷۵-۳۶۱)

سلول های بنیادی سرطانی: ناهمگونی در سلول‌های سرطانی و راهکارهای نانوتکنولوژی در درمان آن‌ها

مریم کارخانه[۱]
عبدالرزاق مرزبان[۲]
علیرضا رفیعی[۳]
جواد اختری[۴]

چکیده

سلول‌های بنیادی سرطانی (cancer stem cells) به عنوان عامل اصلی بروز سرطان مطرح شده است، به طوری‌که مقاومت به داروهای شیمی درمانی به وجود این سلول‌ها در تومور نسبت داده می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که سلول‌های بنیادی سرطانی، خاموش هستند و از نظر فعالیت‌های متابولیکی غیرفعال می‌باشند. دلیل اصلی مقاومت داروئی سلول‌های توموری، عدم فعالیت و تقسیم سلول‌های بنیادی سرطانی در یک بافت توموری می‌باشد. این جمعیت سلولی که به‌صورت غیریکنواخت در درون بافت تومور توزیع شده‌اند، مانند سلول‌های بنیادی طبیعی دارای قابلیت خودنوسازی بوده و مسئول بقای تومور و تفاوت خصوصیات ژنتیکی و متابولیکی آن می‌باشد. سلول‌های بنیادی سرطانی، در بیماران تحت شیمی درمانی حفظ شده و با تقسیم نابرابر سبب تشکیل سلول‌های توموری جدید با خصوصیات مقاومت چند گانه می‌شود. از آن جائی که درک بهتر از چگونگی تشکیل سلول‌های بنیادی سرطانی و شناسایی مسیرهای کنترلی این سلول‌ها منجر به توسعه روش‌های تشخیصی و درمانی در تحقیقات پایه و بالینی سرطان می‌گردد، در این مطالعه مروری، نقش سلول‌های بنیادی سرطانی در بروز سرطان و ناهمگونی آن‌ها در بیان ژن‌ها و متابولیسم تومور تحت بحث و بررسی قرار گرفته است. در انتها نیز راه‌کارهای نوین درمانی آن‌ها که اکثراً بر مبنای استفاده از نانوحامل هاست، مورد بحث و بررسی قرار می‌گیرد.

واژه های کلیدی: سلول‌های بنیادی سرطانی، شیمی درمانی، خودنوسازی، تومور

مقدمه

بیان ناهمگون ژن‌ها در سلول‌های سرطانی که منجر به تنوع می‌شود، پارازیت سلولی گفته می‌شود(۱). این گونه تنوع در سلول‌های سرطانی از سلول‌های بنیادی بافت سرطانی نشأت می‌گیرد(۲). سلول‌های بنیادی سرطانی به سلول‌هایی گفته می‌شود که دارای قابلیت خودنوسازی (Self renewal) هستند و می‌توانند به سلول‌های سرطانی بالغ تمایز یابند. سلول‌های بنیادی سرطانی مشابه سلول‌های بنیادی طبیعی بوده و از نظر خصوصیات خودنوسازی و متابولیکی شباهت زیادی با سلول‌های بنیادی طبیعی دارد(۴،۳). با این وجود بین

مولف مسئول: جواد اختری- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، مرکز تحقیقات ژنتیک ایمنی E-mail: Javad.Akhtari@gmail.com
۱. کارشناسی ارشد میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. دانشجوی دکتری بیوتکنولوژی دارویی، دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ایران
۳. استاد، گروه ایمونولوژی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. استادیار، گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات ژنتیک ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۶/۳۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۷/۶ تاریخ تصویب : ۱۳۹۴/۱۰/۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

سلول‌های بنیادی سرطانی و طبیعی تفاوت‌هایی دیده شده است. این تفاوت‌ها منجر به ایجاد سلول‌های سرطانی با فعالیت متابولیک متفاوت شده و در مراحل مختلف تکامل تومور، بقای تومور را در شرایط سخت، حتی تحت تأثیر داروهای قوی شیمی درمانی تضمین می‌کند(۶،۵). تحقیقات نشان داده است که سلول‌های سرطانی بنیادی از تغییرات ژنتیکی که در یک جمعیت سلولی رخ می‌دهد، ایجاد شده و به دنبال تشکیل این سلول‌ها، نقشه بیان ژنی در سلول‌های سرطانی دستخوش تغییر می‌شود(۸،۷). این تغییرات در سلول‌ها می‌تواند منجر به بیان بیش از حد طبیعی برخی ژن‌ها و خاموش یا کم شدن برخی ژن‌های دیگر شود. این تغییرات ژنتیکی منجر به ایجاد جمعیت‌های متفاوتی شده که هر کدام در مواجهه با داروهای ضد توموری، پاسخ‌های متفاوتی از خود نشان می‌دهند(۹). نظریه وجود سلول‌های بنیادی سرطانی در یک جمعیت توموری برای اولین بار توسط Bonnet و همکارش مطرح شد. آن‌ها با مشاهده یک سیستم شبه‌خونی در لوکمیا (leukemia) یک جمعیت کوچک سلولی با قابلیت کلون زایی را شناسایی کردند که خصوصیات آن‌ها شبیه به سلول‌های بنیادی خونی بود. با توجه به طبیعت کلون زایی و ناهمگون بودن تومورها، آن‌ها پیشنهاد کردند که یک جمعیت سلولی نادر در سرطان‌ها وجود دارند که شبیه سلول‌های بنیادی عمل کرده و مسئول رشد تومور و متاستاز هستند(۱۰). نکته مهم‌تر این که چنین بافت‌های غیر نرمالی می‌توانند حتی در مناطق دورتر از بافت مبدأ سبب ایجاد تومور ثانویه شوند که خصوصیات تومور اولیه را به ارث می‌برند(۱۲،۱۱). بنابراین با کشف سلول‌های بنیادی سرطانی، دیدگاه جدیدی در سرطان شناسی با هدف قرار دادن این سلول‌ها به منظور یافتن راهکارهای جدید درمانی مد نظر قرار گرفته است(۱۳). این مقاله، مروری بر تعدادی از مطالعات انجام شده در این زمینه می‌باشد که مباحث پایه‌ای و بالینی جنبه‌های مختلف سلول‌های بنیادی سرطانی را مورد بحث و بررسی قرار می‌دهد.

منشأ سلول های بنیادی سرطانی

پس از مطرح شدن نظریه وجود سلول‌های بنیادی در جمعیت سلول‌های توموری توسط Bonnet، مطالعات متعددی در رابطه با چگونگی ایجاد این سلول‌ها انجام شده است. در این خصوص محققین سعی کردند که به یک جمعیت همگون دست پیدا کنند که دارای خصوصیاتی شبیه به سلول‌های بنیادی باشند. اگرچه تحقیقات در مراحل اولیه موفقیت‌آمیز بود، اما در مراحل پیشرفته سرطان نتوانستند به یک جمعیت همگون دست یابند(۱۷-۱۴). در واقع نتایج به دست آمده نشان داد که سلول‌های بنیادی سرطانی می‌توانند از سلول‌های بنیادی طبیعی و یا از سلول‌های پیش‌ساز متعهد که توانایی خودنوسازی را کسب کرده‌اند، مشتق شوند(۲۰-۱۸). ایجاد سلول‌های بنیادی توموری از چندین جمعیت سلولی، سبب تشکیل جمعیت‌های سلولی بنیادی ناهمگون (Heterogen) می‌شود که این جمعیت‌ها ممکن است در مراحل مختلف بروز سرطان و یا به همراه ایجاد سرطان پیشرفته به وجود آمده باشد. بنابراین پارازیت سلولی ناشی از تغییر در بیان برخی ژن‌ها که منجر به ایجاد فنوتیپ‌های مختلف در جمعیت سلول‌های بنیادی می‌گردد، به عنوان یک هدف اصلی در مسیر بدخیمی و کسب خصوصیات انکوژنیک(Oncogenic) این سلول‌ها است(۲۲،۲۱). به عبارت دیگر با ظهور سلول‌های بنیادی سرطانی در یک تومور، توانایی ذاتی خودنوسازی و تمایز به چندین رده سلولی را به آن داده و بقای آن را در شرایط سخت تضمین می‌کند. برای مثال در سرطان‌های سیستم خونی، بعضی اوقات تغییرات انکوژنیک می‌تواند منجر به ایجاد لوسمی‌های مختلف شود(۲۴،۲۳). مثال واضحی از تغییرات آنکوژنیک، جا به جایی کروموزومی مثلاً در کروموزوم فیلادلفیا (*Philadelphia-Chromosome*) t(9;22) است که منجر به تشکیل انکوپروتئین BCR-ABL p120 در سلول‌های بنیادی خونی در بیماران مبتلا به لنفوم میلوئید مزمن (Chronic myeloid leukaemia- CML) می‌شود

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

که نوعی از یک ناهمگونی در بیان ژن‌ها و پارازیت سلولی در یک جمعیت سلول‌های خونی است(۲۵). در یک زیررده از لوکمی لنفوبلاستیک حاد (Acute lymphoblastic leukaemia- ALL) شکست نقطه‌ای t(9;22) در سلول‌های بنیادی خونی با مشخصات نشانگر CD+34 CD38- CD-19 دیده شده است که نمونه دیگری از تغییر در نقشه بیان ژنی می‌باشد(۱۸). در لوکمی با بیان آنکوژن AML1-ETO نیز دیده شده است که مشخصات سلول‌های بنیادی خونی آن به صورت CD+34 Thy+CD38-Lin- است که در بیماران مبتلا به لنفوم میلوئید حاد (Acute myeloid leukaemia–AML) در مرحله پیشرونده بیماری با ایجاد تغییرات جدید رخ می‌دهد(۲۶). در یک تحقیق انجام گرفته روی موش مشخص شد که تنها جمعیت سلولی Jun B-/- موشی قادر به ایجاد اختلال میلوپرولیفراتیو (Myeloproliferative disorders-MPD) در موش‌های دریافت کننده پیوند بودند. در واقع این آزمایش نشان داد که رده سلولی Jun B-/- در بروز اولیه MPD به‌عنوان یک جمعیت سلولی بنیادی نقش دارد(۲۷). با وجود این در اکثر این موارد، جهش هایی در مراحل مختلف پیشرفت تومور بروز کرده است که برای تغییرات بدخیمی در تومورها ضروری هستند. علاوه بر این که فرضیاتی راجع به ایجاد سلول‌های بنیادی سرطانی از سلول‌های بنیادی طبیعی مطرح شد، مدارکی نیز از ایجاد سلول‌های بنیادی سرطانی از پیش‌سازهای متعهد ارائه شده است. این پیش‌سازها به‌طور طبیعی از سلول‌های بنیادی خونی مشتق می‌شوند، اما قابلیت خودنوسازی آن ها محدود نمی‌شود و با تکثیر پیشرونده به سلول‌های عملکردی تمایز می‌یابند. مشاهده شده است که ژن‌های فیوژن انکوژن مثل ETV6-RUNX1 یا BCR-ABL p120 تنها در سلول‌های پیش ساز لنفوسیت B دارای نشانگر CD 19 و CD34 و فاقد نشانگر CD38، در بعضی از بیماران ALL به میزان بالایی بیان می‌شود. از این بیماران لنفوسیت‌های B دارای مارکر CD19 خالص شده‌اند، اما نه به صورت CD34+ CD 38 CD19- که مشخصه سلول‌های بنیادی خونی است. در تجربه دیگری روی موش، با پیوند سلول‌های B دارای نشانگر CD19 به موش‌های دارای نقص ایمنی شدید غیر دیابتی، لوکمی مشاهده شد که این مورد نشان دهنده ایجاد سلول‌های سرطانی از پیش سازهای B دارای نشانگر CD19 است(۲۸). در یک مورد لوسمی پرومیلوسیت حاد (Acute promyelocytic leukemia-APML) بیان بالای یک انکوژن فیوژن PML-RAR α که نتیجه جا به جایی به صورت t(15;17) است که تنها در پیش‌سازهای دارای CD38 و فاقد CD34 و نه در سلول‌های بنیادی با نشانگر CD34 و فاقد CD38، عامل ایجاد لوسمی است(۱۹). این تحقیقات نشان می‌دهد که منشأ بدخیمی‌های سیستم خونی می‌تواند سلول‌های بنیادی سرطانی باشد که از پیش‌سازهای متعهد منشأ می‌گیرد. علاوه بر این که خصوصیات سلول‌های بنیادی سرطانی ایجاد شده می‌تواند نقش تعیین‌کننده‌ای در ایجاد تومورهای مختلف داشته باشد و جمعیت‌های توموری متفاوتی را پدید آورد. در بعضی موارد دیده شده است که ناحیه آناتومیک و محیط اطراف بافت توموری می‌تواند نقش موثری در خصوصیت تومور و بیان ژن‌های مربوط به جایگاه آناتومیک ایفا کند. برای مثال، تحقیقات بر روی اپندیوما که یک سرطان سیستم عصبی مرکزی است، یک اختلاف ناحیه ای مربوط به منشأ سلول بنیادی سرطانی را نشان می‌دهد. تیلور و همکاران گزارش کردند که از نقطه‌نظر بافت‌شناسی، یک توده توموری یکسان و شبیه به هم در نواحی مختلف مغزی از جمله Supratentorial، Posterior fossa و ناحیه نخاع، از سلول‌های گلیای تغییر یافته با نشانگر ($BLBP^+RC^+2$ $Nestin^+CD133^+RGB$) می‌توانند شروع شود. با وجود حفظ کروموزوم‌های غیرطبیعی در این تومورها، تنها طرح بیان ژنی مربوط به جایگاه آناتومیک را به ارث می‌برند(۲۹). اگرچه به‌نظر می‌رسد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

که به‌طور کلی، سلول‌های بنیادی سرطانی از جهش در سلول‌های بنیادی طبیعی و یا پیش‌سازهای سلول‌های بافتی مربوطه ایجاد می‌شوند، اما در بعضی موارد این سلول‌ها از سلول‌های بافت تخصصی دیگر هم مشتق می‌شوند(۳۰). به‌طور نمونه در سرطان معده موش تراریخت که پیوند مغز استخوان روی آن انجام گرفته، ژن انتقال یافته به این موش‌ها LacZ است که به سلول‌های مغز استخوان وارد شده است. این سلول‌های +LacZ می‌توانند در بافت موکوسی معده لانه‌گزینی کرده و هنگامی که این موش به عفونت القایی ناشی از هلیکوباکتر فیلیس (Helicobacter felis) (مشابه هلیکوباکتر پیلوری در انسان) مبتلا شود، متاپلازی (Metaplasia)، دیسپلازی و سرطان اینتراپیتلیال را ایجاد کند(۳۱). این وضعیت کمابیش در سرطان معده ناشی از هلیکوباکتری پیلوری در انسان نیز دیده می‌شود(۳۴-۳۲). با مطالعات بیش‌تر در محیط برون‌تنی، محققین پیشنهاد کردند که سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق شده از مغز استخوان می تواند کاندیدی برای ایجاد سلول بنیادی سرطانی باشد، اما در این مورد، سلول بنیادی خونی نمی‌توانند سبب بیان ژن‌های مختص سلول‌های موکوسی معده شوند تا دلیلی بر تبدیل سلول‌های مشتق از مغز استخوان به سلول سرطانی باشد(۳۵).

مارکرهای سطحی سلول های بنیادی سرطانی

برای این که تصویر درستی از جنبه‌های سلولی و مولکولی و خصوصیات عملکردی سلول‌های بنیادی توموری داشته باشیم، گام اول شناسایی و خالص‌سازی این سلول‌ها به صورت یک جمعیت سلولی همگون است(۳۶). با توجه به این‌که جمعیت سلول‌های توموری، دارای نقشه بیان ژنی متفاوتی می‌باشند، وجود برخی پروتئین‌های سطحی در سلول‌های بنیادی سرطانی به میزان زیاد می‌تواند یکی از بهترین روش‌های تشخیصی برای جداسازی این سلول‌ها در تومورهای مختلف باشد(۳۷). در سال‌های اخیر تلاش‌های زیادی در زمینه شناسایی سلول‌های بنیادی سرطانی صورت گرفته است. این تحقیقات منجر به شناسایی طیف وسیعی از نشانگرهای اختصاصی روی سطح سلول‌های بنیادی سرطانی شده است. نمونه‌هایی از این نشانگرهای اختصاصی برای سلول‌های بنیادی سرطانی در سلول‌های انسانی و مدل‌های حیوانی تشخیص داده شده است که در جدول شماره ۱ آورده شده است(۳۸).

جدول شماره ۱: نشانگرهای اختصاصی تومورهای سرطانی

نوع تومور	مارکر سطحی
سرطان سینه	CD44+, CD24-, ALDH1+
لنفوم میلوئیدی حاد	CD34+, CD38-
سرطان پانکراس	ESA+,CD44+,CD24+,CD133+
سرطان سر و گردن	CD144+
سرطان کولون	CD133+, EpCAMhigh, CD44+, ALDH1+
مغز	CD133+
سرطان پروستات	CD144+, α2β1 high CD133+
سرطان ریه	CD133+
سرطان کبد	CD90+
ملانوما	ABCB5+
سرطان تخمدان	CD133+

نشانگرهای اختصاصی چند نوع از سلول‌های بنیادی سرطانی را نشان می‌دهد. هر نوع از سلول های بنیادی دارای نشانگرهای خاص خود است که نشان می‌دهد هر تومور خصوصیات منحصر به فردی دارد. سلول‌های بنیادی جداسازی شده از سرطان‌های مختلف، بر اساس نشانگرهای سطحی غشایی شناسایی و خالص شده‌اند(۷)

مکانسیم های مولکولی تشکیل سلول بنیادی سرطانی

در تشکیل سلول های بنیادی سرطانی، هر دو عامل ذاتی و محیطی می‌تواند کنترل‌کننده سلول‌های بنیادی طبیعی باشد. در نتیجه ممکن است با همکاری همدیگر در تشکیل سلول بنیادی سرطانی نقش داشته باشد. همان گونه که مطالعات مربوط به تاثیر ژنتیک بر روی بدخیمی‌های خونی انسان نشان می‌دهد، بین فعالیت فیوژن انکوژن‌ها در پیش‌سازهای متعهد با توانایی خودنوسازی آن‌ها و جلوگیری از تمایز آن‌ها ارتباط وجود دارد(۴۰،۳۹). MOZ-TIF2 و MLL-ENL دو انکوژن وابسته به AML هستند که قادرند توانایی خودنوسازی و مسدود کردن مسیر تمایز سلول را به سلول‌های پیش‌ساز میلوئیدی اعطا کنند. این

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

انکوپروتئین‌ها به تنهایی برای تغییر دادن پیش‌سازهای متعهد (committed progenitor) به سلول بنیادی سرطانی کافی هستند(۳۹). انکوپروتئین دیگر به نام BCR-ABL در CML انسانی، اگرچه سبب تکثیر سلول‌های بنیادی خونی شده و تضمین‌کننده بقای آن‌ها می‌باشد، اما به خودی خود فاقد فعالیت خودنوسازی می‌باشد. به بیان دیگر فعالیت این انکوپروتئین به تنهایی برای ایجاد تغییرات لوکمیک بر روی پیش‌سازهای متعهد میلوئیدی کافی نیست(۴۱). این گروه از انکوپروتئین‌ها نیاز به تغییرات بیش‌تر در ژنوم و ضربه دوم در مسیر خودنوسازی دارند. برای مثال به جهش‌های اضافی در مسیرهای سیگنالی Bmi-1 و یا Wnt/βcat به منظور تغییرات کامل نیاز است(۴۲). نقش فیوژن انکوژن‌ها در تحقیق دیگری که روی سلول‌های اپیتلیال انجام گرفته است، مورد تأیید قرار گرفت(۴۳). از آن‌جاکه جابه‌جایی قطعات کروموزومی در تومورهای اپیتلیال نادر است، موتاسیون چند مرحله‌ای باید اتفاق بیافتد تا این سلول‌ها به سلول بنیادی سرطانی تبدیل شوند. بنابراین تغییراتی که در مسیر خودنوسازی اتفاق می‌افتد، یک مرحله مهم در روند تبدیل سلول‌ها به سلول بنیادی سرطانی است. تغییر در مسیرهای سیگنالی طبیعی که نقش کنترل‌کننده خودنوسازی را دارد، یکی از مهم‌ترین مراحل ایجاد یک جمعیت سلولی بنیادی با توان خودنوسازی است(۴۴). مثال‌هایی از این مسیرها شامل Hoxgen، Wnt، Sonic Hodgehog و مسیر Notch است. جدول شماره ۲ مسیرهای خودنوسازی در تومورهای مختلف را نشان می‌دهد(۴۴،۳۸).

مقاومت سلول های بنیادی سرطانی به درمان

چالشی که امروزه در درمان سرطان وجود دارد، مقاومت این سلول‌ها به داروهای شیمیایی و پرتودرمانی است. این سلول‌ها طی مراحل درمان، از مکانیسم‌های مختلفی در جهت بقای خود استفاده کرده و پس از دوره‌های شیمی‌درمانی، با تقسیم نامتقارن، سلول‌های تومـوری را تولیـد کـرده و بازگشـت تومـور اتفـاق می‌افتد(۴۷-۴۵).

جدول شماره ۲: مسیرهای سیگنالی که در فرآیند خودنوسازی برخی از سلول های بنیادی سرطانی نقش دارد

نوع تومور	مسیر سیگنالی
سرطان سینه	WNT, Hedgehog, Notch, BMI1, PTEN,
سرطان پانکراس	Hedgehog,
گلیوبلاستوما	Hedgehog, Notch, BMI1, BMP, TGF-β
سرطان کولون	Hedgehog
لنفوم میلوئیدی حاد موشی	BMI1
لوسمی موشی	PTEN
لنفوم میلوئیدی حاد و مزمن	WNT, Hedgehog

سلول‌های سرطانی با مکانیسم‌های متعددی مقاومت به شیمی درمانی را کسب می‌کنند. این مقاومت می‌تواند با موتاسیون در ژنوم آن‌ها که با افزایش بیان هدف‌های دارویی و یا غیرفعال کردن دارو باشد و یا حذف دارو از سلول، صورت می‌گیرد. توموری‌هایی که پس از شیمی‌درمانی اولیه بروز می‌کنند، مقاوم به چند دارو هستند. در دیدگاه قدیمی در مورد مقاومت دارویی سلول سرطانی، این توجیه مطرح بود که در جمعیت توموری‌ای که در معرض دارو قرار گرفته است، یک یا چند سلول، تغییرات ژنتیکی پیدا می‌کنند و به دارو مقاوم می‌شود. این سلول‌ها با کسب یک مزیت انتخابی، اجازه می‌یابند که جمعیت غالب توموری را تشکیل دهند. امروزه مقاومت سلول‌های توموری را به وجود سلول‌های بنیادی سرطانی نسبت می‌دهند که دارای مقاومت ذاتی به داروهای شیمی‌درمانی هستند و در رشد و بازگشت دوباره تومور با تقسیم شدن به سلول‌های توموری جدید نقش اصلی را به عهده دارند(۴۹،۴۸،۴۵). یک مدل دیگری نیز در مورد مقاومت سرطان به شیمی درمانی مطرح شده است که بیان می‌کند کسب مقاومت به داروها در واریانت‌هایی از سلول‌های بنیادی در بیمارانی که تحت درمان شیمیایی قرار گرفته‌اند، موتاسیون‌هایی اتفاق می‌افتد که این جهش‌ها تجمع یافته و مقاومت را در این سلول‌ها ایجاد می‌کند(۱۱).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

مکانیسم‌های مقاومت در سلول‌های بنیادی سرطانی متنوع است. در برخی از سلول‌ها، بیان بالای ژن‌های آنتی آپوپتوز (Anti Apoptosis) سبب مهار مسیرهای مرگ سلولی می‌شود. به‌طور کلی سلول‌های بنیادی سرطانی در فاز ساکن هستند و تقسیم نمی‌شوند. بنابراین تحت تاثیر داروهای ضدسرطان و یا پرتودرمانی قرار نمی‌گیرند(۵۰). مکانسیم دیگر، مقاومت چند دارویی سلول‌های بنیادی سرطانی است که می‌تواند ذاتی و یا اکتسابی باشد. مقاومت مثل دارا بودن سیستم ترمیم DNA و بیان کردن پروتئین های غشایی کانالی به نام ABC transporter که دارو را به خارج از سلول پمپ می‌کند(۵۱،۴۹).

مقاومت‌های اکتسابی در طی درمان با تاثیر داروها و اشعه روی ژنوم سلول به دست می‌آید و با تجمع جهش‌های حاصل شده در نسل های بعدی با تغییر خصوصیات عملکردی ژن ها ممکن است الگوی مقاومت در سلول‌های دختر تغییر کند و موجبات بقای سلول‌ها را فراهم کند. دو گروه ژنی به نام ABCC1 و ABCG2، پروتئین‌های غشایی MRP/ABCC1 و MCRP/ABCG2 را کد می‌کنند که عضوی از خانواده ژن های ABC transporter هستند که در سلول‌های توموری پستان به مقدار بالایی بیان می‌شود(۴۱). سلول‌های پستانداران حداقل ۱۵ عضو از فاکتورهای آپوپتوتیک خانواده BCl-2 دارند که مهم‌ترین آن‌ها شامل BCL-2، MCI-1، BCl-W، BCl-X و AL/BF1 می‌باشند. این گروه ژنی می‌تواند فعال‌کننده آپوپتوز و یا مهارکننده آن باشد که اثرات آن وابسته به میانکنش اعضای آن می‌باشد و در سلول‌های سرطانی مشاهده شده است که بیان ژن‌های آنتی آپوپتوز افزایش و بیان ژن‌های پروآپوپتوتیک کاهش چشمگیری داشته است(۵۳،۵۲). قابلیت دیگری که در سلول‌های بنیادی سرطانی وجود دارد، افزایش توان ترمیم آسیب‌های DNA است. با اثر داروهای شیمیایی و اشعه بر روی DNA سلول توموری، احتمال آسیب و القای مرگ سلولی وجود دارد(۴۹). اما در برخی از سلول‌ها، یک مکانیسم ترمیمی آسیب DNA وجود دارد. وقتی که سلول در معرض اشعه و مواد شیمیایی قرار می‌گیرد، بیان ژن‌های اندونوکلئاز (Endonuclease)، DNA پلیمراز و DNA لیگاز افزایش یافته و سیستم بسیار کارآمدی شروع به ترمیم DNA آسیب دیده می‌کند(۵۴). مکانیسم بعدی که سبب ایجاد مقاومت در سلول‌های سرطانی شده است، موقعیت هیپوکسیک سلول‌های بنیادی سرطانی است که تامین‌کننده سیگنال‌های رشد، ترانسفورماسیون و حفظ پایداری خود به خودی سلول است. سلول‌های بنیادی در موقعیتی قرار گرفته اند که اطراف آن‌ها را سلول‌های توموری، میوفیبروبلاست‌ها، سلول‌های پیش‌ساز اپیتلیال و ماتریکس خارج سلولی احاطه کرده است(۵۵،۵۱). این ساختار فضایی سه بعدی می‌تواند به عنوان سدی در برای سلول‌های بنیادی سرطانی باشد که این سلول‌ها را از داروهای شیمیایی دور نگه می‌دارد. علاوه بر این آسیب‌هایی که توسط اشعه القا می‌شود، نیازمند وجود اکسیژن در محیط می باشد و به دلیل وجود شرایط هیپوکسیک، این سلول‌ها تحت تاثیر پرتودرمانی قرار نمی‌گیرند(۵۵). نکته مهمی که در رابطه با این تئوری مدنظر قرار گرفته است، راهکارهایی برای تغییر دادن ریز محیط اطراف سلول‌های توموری به منظور افزایش اثرات داروهای شیمیایی و پرتودرمانی روی این سلول‌ها بوده است. تحقیقات متعددی که در In Vitro انجام شده، نشان می‌دهد که هیپوکسی موجب افزایش بیان ژن‌های MDR1، CXCR و تلومراز شده و سبب رشد تومور و متاستاز آن‌ها می‌گردد.

مطالعات نشان داده است که مکانیسم‌های مقاومت به دارو در هر تومور متفاوت و خاص آن است. بنابراین روش‌های درمانی به کار رفته برای سرطان‌های مختلف متفاوت از دیگری و منحصر به‌فرد خواهد بود(۵۷،۵۶).

چشم انداز سلول های بنیادی سرطانی

با مطرح شدن فرضیه سلول های بنیادی سرطانی به

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

عنوان مهم‌ترین عامل ایجاد تومورهای اولیه و ثانویه، محققین به این نتیجه رسیدند که برای این که بتوان در درمان سرطان به موفقیتی دائمی دست پیدا نمود، بایستی بر روی سلول‌های بنیادی متمرکز شد. با این وجود، باید یادآور شد که علی‌رغم پیشرفت‌های اخیر در زمینه سلول‌های بنیادی سرطانی، دانش ما روی این جمعیت نادر بسیار کم است و سوالات بسیار زیادی بدون پاسخ مانده است. نکته مهمی که در این رابطه بایستی مورد توجه قرار گیرد، ایجاد رده‌های سلولی بسیار متنوع از سلول‌های بنیادی توموری در طی مراحل رشد و پیشرفت سرطان بوده که در این جا به آن به عنوان پارازیت سلولی اطلاق شده است(۵۷). این خصوصیت در حقیقت به نقش بیان برخی ژن های کلیدی و ایجاد فنوتیپ‌های منحصر به فرد اشاره می‌کند(۵۸). این تغییرات ژنتیکی که در سطح فنوتیپ بروز می‌کند، می‌تواند به عنوان یک هدف مهم برای تشخیص رده‌های سلولی مختلف در درون یک توده توموری مورد استفاده قرار گیرد. بنابراین اگر بتوان نقشه بیان تمامی ژن‌ها را در یک تومور به طور همزمان بررسی نمود، از تجزیه و تحلیل آن می‌توان به راه حلی برای هدف قرار دادن آن‌ها دست یافت(۵۹). انواع زیادی از سرطان‌های شناخته شده، بیماری‌های چند مرحله‌ای هستند که در حالت پیشرونده، نهایتاً به مرحله بدخیمی و متاستاتیک می‌رسند. نمونه‌ای از این بیماری‌ها می‌توان به CML اشاره کرد که طی دو مرحله مزمن و لوکمی بروز می‌کند(۱۱). برخی از تومورهای اپیتلیال مانند تومورهای کلون حداقل طی ۵ مرحله آشکار می‌شوند که این مراحل شامل لکه‌های پیش توموری، هیپرپلازی، کارسینوم درجا، کارسینوم تهاجمی و متاستاز است. یکی از سوالات بسیار مهم این است که چگونه می‌توان مراحل پیشرفت سرطان را به سلول‌های بنیادی سرطانی ارتباط داد. برای آگاهی یافتن از نقش هر مرحله در پیشبرد سرطان، بایستی تغییرات در سطح بیان ژن در هر مرحله دنبال گردد تا بتوان به الگوی منطقی مرتبط با پیشرفت تومور دست یافت.

فرضیه‌ای که در این مورد مطرح شده است، وجود جمعیت هتروژنی از سلول‌های بنیادی سرطانی است که هر گروه آن در مرحله‌ای از پیشرفت سرطان نقش دارد که به طور مستقل از هم عمل می‌کنند. برای این منظور بایستی جداسازی، شناسایی مولکول‌های سطحی سلول‌های بنیادی سرطانی، شناسایی این سلول‌ها از بافت‌های توموری و خصوصیات مسیرهای کنترلی آن‌ها به خوبی شناخته شود تا بتوان ارتباط بین سلول‌های بنیادی با بروز بدخیمی‌ها را پیدا نمود. بنابراین تئوری سلول‌های بنیادی سرطانی از دو جهت یکی بررسی و مطالعه روی تعیین منشأ سرطان و دیگری در مطالعات بالینی نقش بسیار مهمی داشته است(۱۱،۶۰).

راهکارهای نوین درمانی سلول‌های بنیادی سرطانی

در درمان‌های فعلی سرطان، بحث مقاومت دارویی منجر به تجمع سلول‌های بنیادی سرطانی و عود مجدد تومورهای درمان شده می‌شود. به این ترتیب مطالعه متاستازِ گسترده طی مراحل نهایی سرطان از اولویت‌های تحقیقاتی است. درمان‌های ترکیبی جدید به صورت هدفمند قسمت‌های مختلف ریزمحیط تومور را هدف قرار داده و هدف نهایی ریشه‌کنی سلول‌های توموری مقاوم به دارو مخصوصاً سلول‌های بنیادی سرطانی است. راهکارهای درمانی متنوعی ارائه شده که مهم‌ترین آن‌ها استفاده از سیستم‌های دارورسانی بر مبنای نانو ذرات می‌باشد. این راهکارها را می‌توان به سه دسته اصلی تقسیم کرد:

۱. دارورسانی هدفمند به سلول‌های بنیادی سرطانی (استفاده از نانوحامل‌های مختلف هم چون لیپوزوم‌ها، میسل‌ها، نانوتیوپ‌ها و نانو ژل‌ها)

۲. هدف قرار دادن ژن های مقاوم دارویی

۳. نابودی آشیانه (Niche) سلول بنیادی سرطانی

۱- دارو رسانی هدفمند به سلولهای بنیادی سرطانی

در سال‌های اخیر گسترش سریع نانوتکنولوژی سبب توسعه سیستم‌های دارورسانی بسیاری شده است.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

این سیستم‌های نانوذره‌ای پتانسیل غلبه بر بسیاری از محدودیت‌های شناخته شده برای داروهای ضد سرطان هم‌چون محلولیت آبی پایین، پایداری و سمیت غیراختصاصی را دارا هستند(۵۶). در عین حال به‌طور همزمان سبب افزایش زمان در گردش و زیست سازگاری داروی کپسوله‌شده می‌شوند. رهایش کنترل شده دارو، طراحی منطقیِ هدفمندسازیِ اختصاصیِ سلول‌های سرطانی و تکنیک‌های تشخیصی این سلول‌ها می‌تواند به بهبود سرطان کمک کند(۵۷). در حال حاضر داروهای اثبات شده بسیار کمی ساخته شده‌اند که کارایی بالایی در برابر سلول‌های بنیادی سرطانی دارند، مثلاً سالینومایسین (Salinomycin) که در مقایسه با داروهای فعلی، توانایی بالایی در نابودی سلول‌های بنیادی سرطانی پستان دارد(۶۰). به خاطر سمیت دارویی شدید این دارو در انسان، فقط نانو فرمولاسیون هدفمند سالینومایسین پتانسیل کاربرد موثر در درمان سلول بنیادی سرطانی و تومورهای مقاوم به دارو را دارند. مورد دیگر کورکومین و آنالوگ‌های آن می‌باشد که در سرطان شناسی بالینی به خاطر اثرات ضدسرطانی و پیشگیری‌کننده و بسیاری خواص دیگر، در تومورهای راجعه کاربرد دارد. نانو فرمولاسیون‌های بسیاری از کورکومین ساخته شده که در یک مقاله مروری بررسی شده است(۶۱).

Nano-Curc لود شده با کورکومین (یک فرمولاسیون تجاری که ۱/۵ درصد آن کورکومین است)، به صورت معنی‌داری قادر به "مهار رشد کلونوژنیک غیر وابسته به اتصال" (anchorage-independent clonogenic growth) شد و به علاوه سبب کاهش جمعیت سلول های بنیادی سرطانی CD133 در مدولابلاستوما و گیلوبلاستوما شد(۶۲). بسیاری از بیومارکرهای سطحی همراه با سلول‌های بنیادی سرطانی هم‌چون CD44 وCD133 را می‌توان به عنوان هدف در درمان سرطان استفاده کرد. گزارش‌های زیادی از هیالورونیک اسید به عنوان یک حامل دارویی اختصاصی علیه CD44 وجود دارد(۶۳).

در مطالعه دیگری برای غلبه بر مشکل بالینی لوسمی میلوئید، از ذرات لیپوپروتئین با دانسیته پایین (LDL) با قطر بیست نانومتر استفاده شده است که می‌توانند دوز مناسب را در سلول ایجاد کنند. این ذرات علیه عامل تیروزین کینازی Bcr–Abl که در سطح سلول‌های بنیادی سرطانی مربوط به لوسمی بیان بالایی دارند، طراحی شده و نتایج حاکی از جذب اختصاصی آن‌ها به سلول‌های Bcr–Abl مثبت بوده است(۶۴،۶۳). در مطالعات دیگری از لیپوزوم‌ها، میسل‌های پلیمری و نانوذرات سیلیکا هم استفاده شده است(۶۷-۶۵).

۲. هدف قرار دادن ژن‌های فعال درسلول‌های بنیادی سرطانی

رویکردهای جدید هدف قرار دادن ژن‌هایی که باعث مقاومت دارویی در سلول‌های بنیادی سرطانی می‌شوند، بر اساس خاموشی ژنی توسط مهارکننده‌های RNA اختصاصی است(۶۹،۶۸). مثلاً خاموشی ژن MDR1 در تومورهای مقاوم به دارو می‌تواند سبب کاهش بیان انتقال دهنده‌های P-gp شود و بر کارایی شیمی درمانی بیفزاید. پایداری و تجمع پایین این مولکول‌های درمانی به صورت آزاد باعث شده که تلاش‌های زیادی در سال‌های اخیر به منظور طراحی سیستم‌های دارورسانی نانو انجام شود؛ مثلاً در یک مطالعه siRNA علیه MDR1 در نانو ذرات PEG-PLGA به عنوان جزیی از درمان ترکیبی پاکلی تاکسل- si-RNA در تومورهای مقاوم به دارو استفاده شده است(۵۷). در مطالعه دیگری از نانو کمپلکس‌های لیپیدی برای حفاظت siRNA استفاده شده است(۷۰).

۳- نابودی نیچ سلول بنیادی سرطانی

در حال حاضر روش‌های فیزیکوشیمیایی متنوعی برای نابودی ویژه سلول‌های بنیادی سرطانی و محیط احاطه‌کننده آن‌ها در حال تحقیق و توسعه است. در بعضی از آن‌ها، هدف رهایش موضعی نانو ذرات حاوی دارو است که پس از آن تابش به منظور فتودینامیک

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

تراپی انجام می‌شود. در مطالعات متنوعی از نانو ذرات طلا با قطر ده تا بیست نانومتر که با آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه EGFR1 و یا MUC1 تغییر یافته، استفاده می‌شود(۷۱). تابش به نانوذرات طلا سبب افزایش موضعی دما تا ۶۰ درجه سانتی‌گراد می‌شود و منجر به نابودی سریع سلول‌های سرطانی می‌شود که این نانو ذرات در آن‌ها تجمع پیدا کرده است. مواردی از فرمولاسیون دوکسوروبیسین در نانوذرات آلژینات(۷۲) و فتودینامیک تراپی به دنبال آن وجود دارد. اخیراً Wang و همکاران از نانولوله‌های کربنی تک دیواره متصل به آنتی‌بادی مونوکلونال علیه CD133 برای سلول‌های گلیوبلاستوما استفاده کردند(۷۳) و با استفاده از لیزر به دنبال نابودی نوری-گرمایی آن‌ها بودند. استفاده از امواج مافوق صوت راهکار فیزیکی دیگری است که می تواند سبب درمان و نابودی نیچ سلول‌های بنیادی سرطانی شود(۷۴). در یک مطالعه برای درمان اسفروئیدهای سرطان پستان، از نانوذرات لیپیدی و پلیمری حاوی دارو به همراه امواج اولتراسونیک استفاده شده است. درمان موثر تومورهای جامد نیاز به توزیع یکسان داروهای ضد سرطان در تمام بخش‌های بافت تومور دارد و بایستی غلظت کشنده دارو به همه سلول‌های مقاوم و سلول‌های بنیادی سرطانی برسد. با وجود این، نفوذ نانوذرات لیپیدی و پلیمری به نواحی هیپوکسیک و نکروز شده تومورهای جامد که حاوی تعداد زیادی سلول های بنیادی سرطانی هستند، یک چالش عمده است(۶۹). استفاده از امواج مافوق صوت می‌تواند راه‌کاری برای رفع این مشکل باشد.

در پایان میتوان نتیجه‌گیری کرد که با مطرح شدن فرضیه سلول‌های بنیادی، تصور بر این است که اگر بتوان سلول‌های بنیادی سرطانی را از بین برد، موفقیت کاملی در درمان سرطان حاصل خواهد شد. با این وجود، باید یادآور شد که علی‌رغم پیشرفت‌های اخیر در زمینه سلول‌های بنیادی سرطانی، دانش ما روی این جمعیت نادر بسیار کم است و سوالات بسیار زیادی بدون پاسخ مانده است. برای درمان سرطان ابتدا باید آن را به خوبی شناخت و شناسایی سلول‌های بنیادی سرطان می‌تواند این راه را کوتاه و هموار کند. محققان بسیاری معتقدند که به جای تمرکز بر درمان تومورهای جامد، بایستی بر متاستاز و حذف کامل سلول‌های بنیادی سرطانی متمرکز شد و در این راه از راهکارهای غلبه بر مقاومت دارویی و درمان‌های ترکیبی استفاده کرد. نانو پزشکی، پتانسیل بالایی برای سرعت بخشیدن به توسعه راهکارهای موثر برای درمان مقاومت دارویی و سرطان‌های راجعه دارد. با وجود این، علی‌رغم پیشرفت‌های مشخص در توسعه سیستم‌های دارو رسانی ذره ای و دیگر راهکارهای بر مبنای نانو، موانع جدی از قبیل جذب و توزیع نامناسب در بافت تومور، ممانعت توسط اندام ها و ماکروفاژهای سیستم رتیکولواندوتلیال بعد از تجویز سیستمیک و فراهمی زیستی خوراکی محدود در قالب این روش‌های درمانی، در شرایط درون‌تنی (In vivo) وجود دارد. به‌علاوه نوسان در این سیستم‌های دارویی به خاطر هم پوشانی فاکتورهای مختلف (همچون ساختار، اندازه، بار، شکل، تغییرات سطحی و نوع حامل) ممکن است بر ویژگی‌ها و حتی فرمولاسیون داروهای نانو فرموله شده تاثیر بگذارد. امید است ترکیب روش‌های درمانی نوین راه را برای درمان سرطان و ریشه کن کردن آن هموار کند، هدفی که آرزوی بشر امروز است.

References

1. Johnston IG, Gaal B, das Neves RP, Enver T, Iborra FJ, Jones NS. Mitochondrial Variability as a Source of Extrinsic Cellular Noise. PLoS Comput Biol 2012; 8(3): e1002416.
2. Enver T, Heyworth CM, Dexter TM. Do Stem Cells Play Dice? Blood 1998; 92(2): 348-351.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

3. Rizzino A. The Cancer Stem Cell Hypothesis and Its Impact on the Design of New Cancer Therapies In: Stem Cells and Cancer Stem Cells. New York: Springer Dordrecht Heidelberg London; 2012.
4. Zhang Y, Wu M, Han X, Wang P, Qin L. High-Throughput, Label-Free Isolation of Cancer Stem Cells on the Basis of Cell Adhesion Capacity. Angew Chem Int Ed Engl 2015; 54(37): 10838-10842.
5. Magee JA, Piskounova E, Morrison SJ. Cancer Stem Cells: Impact, Heterogeneity, and Uncertainty. Cancer Cell 2012; 21(3): 283-296.
6. Wilting RH, Dannenberg JH. Epigenetic mechanisms in tumorigenesis, tumor cell heterogeneity and drug resistance. Drug Resist Updat 2012; 15(1-2): 21-38.
7. Csermely P, Hódsági J, Korcsmáros T, Módosb D, Perez-Lopeza ÁR, Szalay K, et al. Cancer stem cells display extremely large evolvability: alternating plastic and rigid networks as a potential mechanism: Network models, novel therapeutic target strategies, and the contributions of hypoxia, inflammation and cellular senescence. Seminars in Cancer Biology 2015; 30: 42-51.
8. Meacham CE, Morrison SJ. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. Nature 2013; 501(7467): 328-337.
9. Rapin N, Bagger FO, Jendholm J, Mora-Jensen H, Krogh A, Kohlmann A, et al. Comparing cancer vs normal gene expression profiles identifies new disease entities and common transcriptional programs in AML patients. Blood 2014; 123(6): 894-904.
10. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nat Med 1997; 3(7): 730-737.
11. Guo W, Lasky JL, Wu H. Cancer Stem Cells. Pediatr Res 2006; 59(4): 59-64.
12. Sampieri K, Fodde R. Cancer stem cells and metastasis. Seminars in Cancer Biology 2012; 22(3): 187-193.
13. Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. Nat Rev 2005; 5(4): 275-284.
14. Cammareri P, Lombardo Y, Francipane MG, Bonventre S, Todaro M, Stassi G. Isolation and Culture of Colon Cancer Stem Cells. Methods Cell Biol 2008; 86: 311-24.
15. Pattabiraman DR, Weinberg RA. Tackling the cancer stem cells-what challenges do they pose? Nat Rev Drug Discov 2014; 13(7): 497-512.
16. Hedayatizadeh-Omran A, Valadan R, Rafiei A, Tehrani M, Alizadeh-Navaei R. VERO Stable Cell Lines Expressing Full-Length Human Epidermal Growth Factor Receptors 2 and 3: Platforms for Subtractive Phage Display. DNA Cell Biol 2015; 34(9): 573-578.
17. Akbari A, Ghahremani MH, Mobini GR, Abastabar M, Akhtari J, Bolhassani M, et al. Down-regulation of miR-135b in colon adenocarcinoma induced by a TGF-β receptor I kinase inhibitor (SD-208). Iran J Basic Med Sci 2015; 18(9): 856.
18. Crowe DL, Parsa B, Sinha UK. Relationships between stem cells and cancer stem cells. Histol Histopathol 2004; 19(2): 505-509.
19. Drewa T, Styczynski J, Szczepanek J. Is the cancer stem cell population "a player" in multi-drug resistance? Acta Pol Pharm 2008; 65(4): 493-500.
20. Castor A, Nilsson L, Astrand-GI, Buitenhuis M, Ramirez C, Anderson K. Distinct patterns of hematopoietic stem cell involvement in acute lymphoblastic leukemia. Nat Med 2005; 11(6): 630-637.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

21. Pierce GB, Wallace C. Differentiation of malignant to benign cells .Cancer Res 1971; 31(2): 127-134.
22. Huang S, Ernberg I, Kauffman S. Cancer attractors: a systems view of tumors from a gene network dynamics and developmental perspective. Semin Cell Dev Biol 2009; 20(7): 869-876.
23. Hansson F, Toporski J, Månsson R, Johansson B, Eirik S, Jacobsen W, et al. Exit of pediatric pre-B acute lymphoblastic leukaemia cells from the bone marrow to the peripheral blood is not associated with cell maturation or alterations in gene expression. Mol Cancer 2008; 7(67): 1-6.
24. Pui CH. Acute Lymphoblastic Leukemia: Introduction. Semin Hematol 2009; 46(1): 1-2.
25. Jamieson CH. Chronic Myeloid Leukemia Stem Cells. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2008; 1: 436-442.
26. Petrie K, Zelent A. AML1/ETO, a promiscuous fusion oncoprotein. Blood 2007; 109(10): 4109-4110.
27. Passegue E, Wagner EF, Weissman IL. Jun B deficiency leads to a myeloproliferative disorder arising from hematopoietic stem cells. Cell 2004; 119(3): 431-443.
28. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. Nature 2001; 414(6859): 105-111.
29. Fusi A, Reichelt U, Busse A, Ochsenreither S, Rietz A, Maisel M, et al. Expression of the stem cell markers nestin and CD133 on circulating melanoma cells. Journal of Investigative Dermatology 2011; 131(2): 487-494.
30. Taylor MD, Poppleton H, Fuller C, Su X, Liu Y, Jensen P, et al. Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. Cancer Cell 2005; 8(4): 323-335.
31. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, et al. Gastric cancer originating from bone marrow derived cells. Science 2004; 306(5701): 1568-1571.
32. Amjadi O, Rafiei A, Ajami A, Hosseini V, Asgarian-Omran H. Inflammation, a key factor in cancer ambush. Res Mol Med 2014; 2(2): 1-15.
33. Shadman M, Ajami A, Rafiei A, Hussein-Nattaj H, Hosseini V, Taghvaei T, et al. Phenotypic evaluation of natural killer (NK) and natural killer T (NKT)-like cells in patients with peptic ulcer and gastric cancer caused by Helicobacter pylori infection. J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 23(110): 165-173 (Persian).
34. Rafiei A, Hosseini V, Janbabai G, Fazli B, Ajami A, Hosseini-Khah Z, et al. Inducible nitric oxide synthetase genotype and Helicobacter pylori infection affect gastric cancer risk. World J Gastroenterol 2012; 18(35): 4917-4924.
35. Ando S, Abe R, Sasaki Mi, Murata J, Inokuma D, Shimizu H. Bone Marrow-Derived Cells Are Not the Origin of the Cancer Stem Cells in Ultraviolet-Induced Skin Cancer. Am J Pathol 2009; 174(2): 595-601.
36. Dick JE. Looking ahead in cancer stem cell research. Nat Biotechnol 2009; 27(1): 44-46.
37. Klonisch T, Wiechec E, Hombach-Klonisch S, Ande SR, Wesselborg S, Schulze-Osthoff K, etal. Cancer stem cell markers in common cancers-therapeutic implications. Trends Mol Med 2008; 14(10): 450-460.
38. O'Brien CA, Kreso A, Jamieson C H. Cancer Stem Cells and Self-renewal. Clin Cancer Res 2010; 16(12): 3113-3120.
39. Huntly BJ, Shigematsu H, Deguchi K, Lee BH, Mizuno S, Duclos N, et al. MOZ-TIF2,

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

but not BCR-ABL, confers properties of leukemic stem cells to committed murine hematopoietic progenitors. Cancer Cell 2004; 6(6): 587-596.

40. Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, Muijtjens M, Jones C, Zehnder JL, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. N Engl J Med 2004; 351(7): 657-667.
41. Jaiswal S, Traver D, Miyamoto T, Akashi K, Lagasse E, Weissman IL, et al. Expression of BCR/ABL and BCL-2 in myeloid progenitors leads to myeloid leukemias. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(17): 10002-10007.
42. Liu S, Dontu G, Mantle ID, Patel S, Ahn NS, Jackson KW, et al. Hedgehog Signaling and Bmi-1 Regulate Self-renewal of Normal and Malignant Human Mammary Stem Cells. Cancer Res 2006; 66(12): 6063-6071.
43. Kim S, Lim B, Kim J. EWS-Oct-4B, an alternative EWS-Oct-4 fusion gene, is a potent oncogene linked to human epithelial tumours. British Journal of Cancer 2010; 102(2): 436-446.
44. Li Z, Tognon CE, Godinho FJ, Yasaitis L, Hock H, Herschkowitz JI, et al. ETV6-NTRK3 Fusion Oncogene Initiates Breast Cancer from Committed Mammary Progenitors via Activation of AP1 Complex. Cancer Cell 2007; 12(6): 542-558.
45. Chuthapisith S. Cancer Stem Cells and Chemoresistance. Cancer Stem Cells Theories and Practice. Shostak S.Ebook, InTech, 2011, 414-422.
46. Ajani JA, Izzo JG, Lee JS. Chemotherapy and Radiotherapy Resistance: Complexity, Reality, and Promise. J Clin Oncol 2008; 27(1): 162-163.
47. Li X, Lewis M T, 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): 672-679.
48. Akbari A, Mobini GR, Maghsoudi R, Akhtari J, Faghihloo E, Farahnejad Z. Modulation of transforming growth factor-β signaling transducers in colon adenocarcinoma cells induced by staphylococcal enterotoxin B. Molecular Medicine Reports 2016; 13(1): 909-914.
49. Dean M. ABC Transporters, drug Resistance, and Cancer Stem Cells. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2009; 14(1): 3-9.
50. Flamant L, Notte A, Ninane N, Raes M, Michiels C. Anti-apoptotic role of HIF-1 and AP-1 in paclitaxel exposed breast cancer cells under hypoxia. Mol Cancer 2010; 9: 2-15.
51. Johannessen TCA, Bjerkvig R, Tysnes BB. DNA repair and cancer stem-like cells-Potentialpartners in glioma drug resistance? Cancer Treat Rev 2008; 34: 558-567.
52. Charafe-Jauffret E, Ginestier C, Birnbaum D. Breast cancer stem cells: tools and models to rely on. BMC Cancer 2009; 9: 202.
53. Pajonka F, Vlashia E, McBride WH. Radiation Resistance of Cancer Stem Cells: The 4 R's of Radiobiology Revisited. Stem Cells 2010; 28(4): 639-648.
54. Li L, Neaves WB. Normal Stem Cells and Cancer Stem Cells: The Niche Matters. Cancer Res 2006; 66(9): 4553-4558.
55. Yu H, Zhang CM, Wu YS. Research progress in cancer stem cells and their drug resistance. Chin J Cancer 2010; 29(3): 261-264.
56. Brock A, Krause S, Ingber DE. Control of cancer formation by intrinsic genetic noise and microenvironmental cues. Nat Rev Cancer 2015; 15(8): 1-11.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

57. Valadan R, Rafiei A, Tehrani M, Nejatollahi F. Resistance to HER2-targeted therapy. Res Mol Med (RMM) 2013; 1(1): 1-9.
58. Hu J, Locasale JW, Bielas JH, O'Sullivan J, Sheahan K, Cantley LC, et al. Heterogeneity of tumor-induced gene expression changes in the bolic human metanetwork. Nat Biotechnol 2013; 31(6): 522-529.
59. Mwenifumbo JC, Marra MA. Cancer genome-sequencing study design. Nature Reviews Genetics 2013; 14: 321-332.
60. Koshiji M, To KK, Hammer S, Kumamoto K, Harris AL, Modrich P, et al. HIF-1_ Induces Genetic Instability by Transcriptionally Down regulating MutS-Expression. Mol Cell 2005; 17(6): 793-803.
61. Mimeault M, Batra SK. Potential applications of curcumin and its novel synthetic analogs and nanotechnology-based formulations in cancer prevention and therapy. Clin Med 2011; 6: 31.
62. Lim KJ, Bisht S, Bar EE, Maitra A, Eberhart CG. A polymeric nanoparticle formulation of curcumin inhibits growth, clonogenicity and stem-like fraction in malignant brain tumors. Cancer Biol Ther 2011; 11(5): 464-473.
63. Banzato A, Bobisse S, Rondina M, Renier D, Bettella F, Esposito G, et al. A paclitaxel-hyaluronan bioconjugate targeting ovarian cancer affords a potent in vivo therapeutic activity. Clin Cancer Res 2008; 14(11): 3598-3606.
64. Guo J, Zhou J, Ying X, Men Y, Li RJ, Zhang Y, et al. Effects of stealth liposomal daunorubicin plus tamoxifen on the breast cancer and cancer stem cells. J Pharm Pharm Sci 2010; 13(2): 136-151.
65. Mamaeva V, Rosenholm JM, Bate-Eya LT. Bergman L, Peuhu E, Duchanoy A. et al. Mesoporous silica nanoparticles as drug delivery systems for targeted inhibition of notch signaling in cancer. Mol Ther 2011; 19(8): 1538-1546.
66. Akhtari J, Ebrahimnejad P, Rafiei A. A Review on the Use of Nanoparticles in the Release of Growth Factors. J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 24(122): 424-439.
67. Akhtari J, Abastabar M, Abediankenari S. Application of Nanocarriers in Immunogenicity against Diseases. J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 24(121): 431-445.
68. Liu C, Zhao G, Liu J ,Ma N, Chivukula P, Perelman L, et al. Novel biodegradable lipid nano complex for siRNA delivery significantly improving the chemosensitivity of human colon cancer stem cells to paclitaxel. J Control Release 2009; 140(3): 277-283.
69. Alavizadeh SH, Akhtari J, Badiee A, Golmohammadzadeh S, Jaafari MR. Improved therapeutic activity of HER2 Affibody-targeted cisplatin liposomes in HER2-expressing breast tumor models. Expert Opin Drug Deliv 2015; 1-12.
70. Mottaghi-Dastjerdi N, Soltany-Rezaee-Rad M, Ajami A, Rafiei A, Abediankenari S, Gharaee E, et al. Production of Cyclin D1 specific siRNAs by double strand processing for gene therapy of ESCC. Res Mol Med 2013; 1(1): 10-16.
71. Glazer ES, Zhu C, Massey KL,Thompson CS, Kaluarachchi WD, Hamir AN, et al. Noninvasive radiofrequency field destruction of pancreatic adenocarcinoma xenografts treated with targeted gold nanoparticles. Clin Cancer Res 2010; 16(23): 5712-5721.
72. Khdair A, Chen D, Patil Y, Ma L, Dou QP, Shekhar MP, et al. Nanoparticle-mediated combination chemotherapy and photodynamic therapy overcomes tumor drug resistance. J Control Release 2010; 141(2): 137-144.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]

73. Wang L, Long L, Wang W, Liang Z. Resveratrol, a potential radiation sensitizer for glioma stem cells both in vitro and in vivo. J Pharmacol Sci 2015; 129(4): 216-225.

74. Grainger SJ, Serna JV, Sunny S, Zhou Y, Deng CX, El-Sayed ME. Pulsed ultrasound enhances nanoparticle penetration into breast cancer spheroids. Mol Pharm 2010; 7(6): 2006-2019.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-15]