

روی تحریک فاکتور رشد b1 متحمل شود که این تحریک می تواند MSC های هیپومتیله شده را تولید کند. همچنین بر هم کنش میان MCS ها و سلول های توموری که شامل تعدادی از مولکول های پیام رسان مترشحه از MSC است، ممکن است مسیرهای پیام رسان مختلفی را که در رابطه خاصی با رشد سلولی و تنظیم آپوپتوز در سلول های توموری است تحریک کند. (۹-۶)

دخالت MSC ها در شروع تومور و رشد اولیه تومور

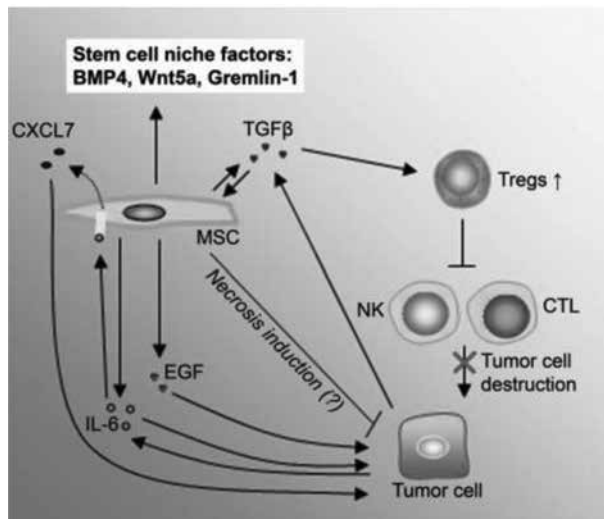
بافرض بر این که سلول های شروع تومور، ویژگی های سلول های بنیادی را دارد که منجر به فرضیه ی سلول های بنیادی سرطانی (CSC) شده است و کوشش های قابل توجهی برای تعیین CSC ها توسط مارکرهای سطحی سلولی مختلف صورت گرفته است. برای تبدیل یک سلول تغییر شکل یافته به سلول پیش سرطانی، آن سلول باید از سیستم ایمنی دوری کند و نجات یابد و در یک محیط مشخص تکثیر شود و MSC ها ممکن است در چنین محیطی پخش شود. از آنجایی که می توانند یک نقش تنظیم کنندگی روی سلول های ایمنی توسط تغییر سطح ترشح سایتوکین نسبت به یک محیط ضد التهابی داشته باشد.

اخیرا نشان داده شده که MSC ها می توانند از سلول های سرطانی سینه توسط افزایش Tregs و کاهش فعالیت سلول های کشنده ی طبیعی و لنفوسیت های T سیتوتوکسیک که به عنوان مسئول برای نابودی سلول های تومور شناخته شده اند، محافظت کنند. در نتیجه فرض شده است که MSC ها می توانند زیر مجموعه ای از سلول های توموری کم تکثیر را از شیمی درمانی محافظت کنند و این سلول های تومور می توانند قبل از احیا شدن، سال های زیادی به صورت خفته در مغز استخوان باقی بمانند. MSC ها همچنین ممکن است تاثیرات پیدایش تومور را از طریق ترشح فاکتورهای رشدی که حوزه ی تشکیل یا رشد سلول های شبه CSC را تحریک می کند، تحمیل کنند. یکی از فاکتورهای مترشحه از MSC ، IL-6 است که می تواند افزایش حوزه ی تشکیل را تحریک کند در رابطه با سرطان سینه نشان داده شده که MSC ها می توانند تشکیل mammosphere را تا حدی از طریق ترشح فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) با یک فعال کننده ی متعاقب مسیر بقای PI3K/Akt، تحریک کنند.

اگرچه مطالعات متعددی یک نقش فعال از MSC ها را

در سرکوب سیستم ایمنی و تشکیل فرورفتگی که عناصر مهمی در بقا و کلون شدن سلول تومور را بیان می کند، و همچنین بیان کننده این است که سیتوکین در تشکیل فرورفتگی و رشد جمعیت های سلولی شبه CSC دخالت دارد. (۱۰-۱۲)

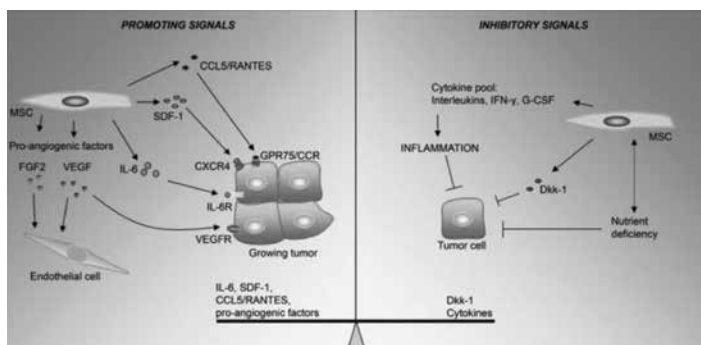
فاکتورهای مترشحه از MSC در پیدایش تومور و رشد اولیه ی تومور دخیل اند. مکانیسم آن در تصویر ۱ خلاصه شده است. پیدایش تومور ممکن است توسط TGFb ترشح شده از MSC که ممکن است فعالیت سیستم ایمنی را توسط القای Tregs افزایش یافته که فعالیت سلول های NK و CTL را در تومور مهار می کند، کمک شده باشد. MSC هم چنین ممکن است مسوول تولید فاکتورهای niche فرورفتگی سلول های بنیادی مختلفی که رشد جمعیت های شبه CSC را تحریک می کند، باشد. همچنین تشکیل تومور ممکن است توسط EGF یا IL-6 تحریک شده باشد، با این حال پاسخ MSC ها به پیام رسانی IL-6 که ممکن است CXCLV را افزایش داده و رشد تومور را سبب شده باشد. متناوبا، MSC ها ممکن است رشد تومور را توسط القای نکروز به تاخیر بیاورند.



تصویر ۱

اثرات تحریکی بر رشد تومور

تعدادی از مطالعات تجربی اثرات پیشرفت تومور ایجاد شده توسط MSC های بالغ را روی انواع مختلف سرطان مثل سرطان سینه، استئوسارکوم، ملانوما و سرطان تخمدان نشان داده اند. تعدادی از این مطالعات نشان می دهد که SDF-1 و CCL5/RANTES نقش های مهمی



تصویر ۳

عملکردهای مهاري روی رشد تومور

در مقایسه با مطالعات فوق هم چنین شواهد تجربی دال بر این که MSC ها ممکن است باعث کاهش رشد تومور شوند وجود دارد. در رابطه با MSC های چند شکلی گلیوبلاستوما GBM از منشا های مختلف به نظر می رسد که رشد و تهاجم تومور را مهار می کند. مهار رشد GBM ممکن است توسط سطوح بالای سیتوکین تولید شده توسط ASC ها واسطه شده باشد، به ویژه سطح بالای اینترلوکین (interleukins) (IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8) با سطوح بالای اینترفرون گاما (IFN-γ) و فاکتور محرک کلونی گرانولوسیت (G-CSF) که ممکن است یک آنبشار ایمنی/التهابی را القا کند، ترکیب شده است. (تصویر ۳ پانل راست)

همچنین فاکتور های مهم ترشح شده از MSC مانند VEGF, CCL5/RANTES, SDF-1, IL-6 با اثر ترویجی یا مهاري روی رشد تومور رشد سلول های تومور را از طریق اتصال به گیرنده های مربوط به خودشان تسريع کنند. فاکتور های رگزی مترشح شده از MSC مثل FGF2 و VEGF نیز ممکن است سلول های اندوتلیال را تحریک کنند و در نتیجه رگزی را تسهیل کنند. رشد تومور ممکن است توسط سابتوکین های مترشح شده از MSC، التهاب را آغاز کرده یا توسط Dkk-1 و مهار متعاقب مسیر Wnt/b-catenin مهار شده باشد. تصویر ۳ پانل چپ (۱۳-۲۹)

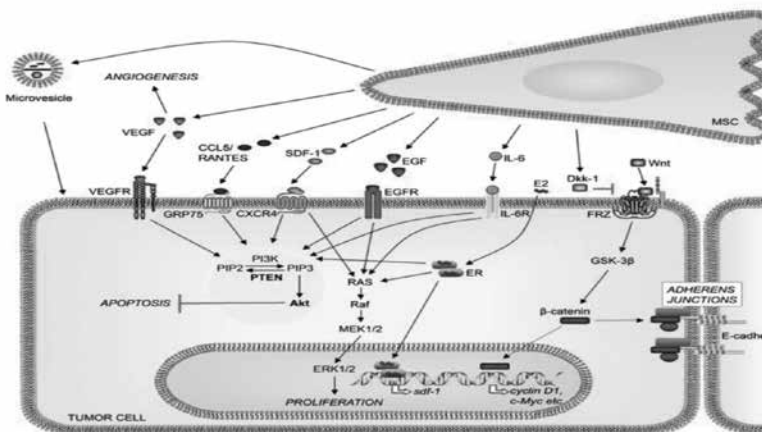
نتیجه گیری

تعداد قابل توجهی از مطالعات، تاثیر متقابلی که بین سلول های تومور و MSC ها رخ می دهد را ارائه کرده اند. نشان داده شده که MSC ها بخش خاصی از CAF ها را تشکیل می دهند و آن ها می توانند به شیوه ای مشابه CAF ها فعال شده باشند. هم چنین ویژگی های بیولوژیکی طبیعی MSC ها مثل تشکیل فرورفتگی، تنظیم ایمنی و مهاجرت توسط سلول های تومور برای رشد و

در رشد تومور ایفا می کند و هر دو فاکتور ممکن است به طور بالقوه پیام رسانی را از طریق مسیر PI3K/Akt آغاز کند. PI3K/Akt توسط رسپتورهای G پروتئین جفت (مثل GPR75 و CXCR4)، رسپتورهای تیروزین کیناز، گیرنده ی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGFR)، گیرنده ی IL-6 و گیرنده ی استروژن فعال شده است. فعالسازی MSC مسیر PI3K/Akt در ترکیب با غیر فعالسازی PTEN ممکن است یک پیام بقای پیشرفته به سلول های سرطانی بدهد. PTEN یک تنظیم کننده ی PI3K است و غیر فعال شدن PTEN منجر به یک پیام رسانی تشکیل دهنده ی فعال Akt و مهار آپوپتوز می شود. (۲۵-۴۳)

تصویر ۲) مسیرهای پیام رسانی تحریک شده با سیگنال های مترشح شده از MSC: VEGF, CCL5/RANTES, SDF-1, EGF, IL-6 و همه ی آغازگران بالقوه ی مسیر بقای PI3K/Akt را تولید و ترشح می کنند. در سلول های مثبت ER، مسیر PI3K/Akt هم چنین ممکن است توسط پیام رسانی ER فعال شده باشد. متناوباً پیام رسانی ER, EGF, IL-6, SDF-1 ممکن است تکثیر سلول را توسط آغاز آنبشار Ras/ERK افزایش دهد. ER یک تنظیم کننده ی رونویسی بیان SDF-1 است و در نتیجه ممکن است افزایش پیام رسانی را از طریق گیرنده ی CXCR4 تحریک کند. MSC ها میکروویکول های حاوی miRNA و mRNAs و پروتئین را که ممکن است توسط سلول های سرطانی گرفته شده باشند که در آن محموله ممکن است فرایند های مختلفی را در سلول گیرنده تحریک کند، ترشح می کنند. Dkk-1 یک مهارکننده ی مسیر Wnt/b-catenin است و Dkk-1 مترشح شده از MSC ممکن است بیان ژن های مهم چرخه سلول را در سلول تومور مهار کند.

A. Torsvik, R. Bjerkvig/Cancer Treatment Reviews 39 (2013) 180-188



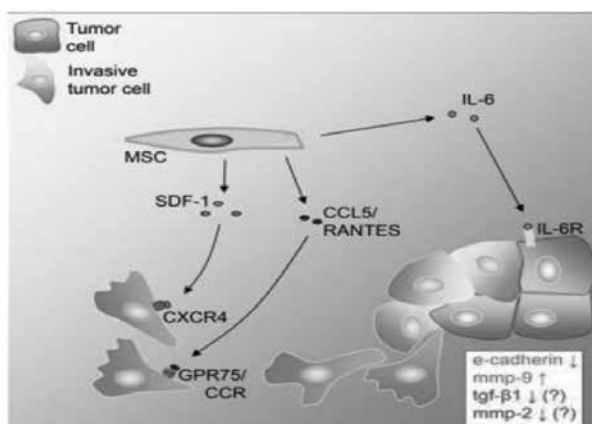
تصویر ۲



منابع

Cancer Treatment Reviews 39 (2013)
180–188
Contents lists available at SciVerse ScienceDirect
Cancer Treatment Reviews
journal homepage: www.elsevierhealth.com/journals/ctrv

- Houghton J, Stoicov C, Nomura S, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science* 2004;306(5701):1568–71.
- Tirole F, Laud-Duval K, Priour A, et al. Mesenchymal stem cell features of Ewing tumors. *Cancer Cell* 2007;11(5):421–9.
- Matushansky I, Hernando E, Socci ND, et al. Derivation of sarcomas from mesenchymal stem cells via inactivation of the Wnt pathway. *J Clin Invest* 2007;117(11):3248–57.
- Mohseny AB, Szuhai K, Romeo S, et al. Osteosarcoma originates from mesenchymal stem cells in consequence of aneuploidization and genomic loss of Cdkn2. *J Pathol* 2009;219(3):294–305.
- Tolar J, Nauta AJ, Osborn MJ, et al. Sarcoma derived from cultured mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2007;25(2):371–9.
- Mishra PJ, Humeniuk R, Medina DJ, et al. Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of human mesenchymal stem cells. *Cancer Res* 2008;68(11):4331–9.
- Quante M, Tu SP, Tomita H, et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer Cell* 2011;19(2):257–72.
- Jotzu C, Alt E, Welte G, et al. Adipose tissue derived stem cells differentiate into carcinoma-associated fibroblast-like cells under the influence of tumor derived factors. *Cell Oncol (Dordr)* 2011;34(1):55–67.
- Spaeth EL, Dembinski JL, Sasser AK, et al. Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression. *PLoS One* 2009;4(4):e4992..
- Klopp AH, Lacerda L, Gupta A, et al. Mesenchymal stem cells promote mammosphere formation and decrease E-cadherin in normal and malignant breast cells. *PLoS One* 2010;5(8):e12180.
- Yan XL, Fu CJ, Chen L, et al. Mesenchymal stem cells from primary breast cancer tissue promote cancer proliferation and enhance mammosphere formation partially via EGF/EGFR/Akt pathway. *Breast Cancer Res Treat* 2011;132(1):153–64.
- Muehlberg FL, Song YH, Krohn A, et al. Tissue-resident stem cells promote breast cancer growth and metastasis. *Carcinogenesis* 2009;30(4):589–97.



تصویر ۴

بقا استفاده شده است. به طور خلاصه MSC ها ممکن است پیام های مهاري موثر بر رشد، متابولیسم و بقای تومور را تولید کنند. همچنین فاکتورهای مترشحه از MSC با تهاجم و متاستاز تومور مرتبط شده اند. بسیاری از فاکتورهای مترشحه از MSC، فعالسازی مسیر PI3K/Akt را واسطه می شود. تنظیم کننده PI3K/Akt، PTEN معمولاً در بسیاری از انواع سرطان ها جهش یافته است یا حذف شده است و بنابراین موقعیت PTEN سلول های تومور ممکن است برای پاسخ القا شده با MSC مهم باشد.

تصویر (۴) جداسازی سلول های تومور ممکن است توسط IL-6 مترشحه از MSC مرتبط با تنظیم منفی E-cadherin القا شده باشد و محور SDF-1/CXCR4 بازیگر کلیدی در مهاجرت سلول تومور است. CCL5/RANTES ممکن است تهاجم را توسط افزایش فعالیت MMP-9 القا کند. مهار متاستاز ممکن است شامل تنظیم منفی TGFβ1 و MMP-2 شود. تغییرات در بیان ژن سلول تومور برای سیگنال های متاستاز دهنده به رنگ سبز و برای سیگنال های مهاري به رنگ قرمز نشان داده شده اند.

در نتیجه اطلاع از این که چگونه MSC ها با سرطان ها تعامل دارند، به منظور استفاده از MSC ها در درمان سرطان، حیاتی است. از آنجاکه MSC ها یک پتانسیل تمایز که منجر به تغییرات در ساختار ژنتیکی آنها می شود، نشان دادند، یک چالش عمده برای مشخص کردن این سلول ها به طور جزئی در محیط میکروی تومور خواهد بود. با این حال، اینکه چگونه این مولکول ها به پیشرفت کمک می کنند، به وضوح مشخص نشده است. بنابراین یک توصیف کامل از اثر متقابل MSC-tumor cell درون محیط میکروی تومور باید یک تمرکز کلیدی در پژوهش های آینده ارائه دهد.