

امیررضا هوشمند^۱، طاهره ناجی^۲

۱. کارشناسی ارشد، گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم و فناوری های نوین، علوم پزشکی تهران

۲. دانشیار گروه علوم پایه، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی

مکانیسم های سلول های بنیادی سرطان (CSCs) در مقاومت دارویی

انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (EMT)

CSC ها بسیاری از نشانگرهای سلول های بنیادی طبیعی، از جمله توانایی آنها برای زنده ماندن در حالت تمایز زدایی را بیان می کنند. شواهد تجربی نشان می دهد که القای EMT یا تمایز زدایی سلول های اپیتلیال پستان نامیرا شده انسان، منجر به افزایش تهاجم موضعی و بار متاستاتیک آنها می شود [۵، ۶].

مقاومت چند دارویی

آلدئید دهیدروژناز (ALDH) یک نشانگر انتخابی بالقوه برای CSCها در پستان، مثانه، رابدومیوسارکوم جنینی، کارسینومای سلول سنگفرشی سر و گردن و سرطان ریه است. [۷، ۸] به عنوان یک آنزیم سیتوزولی که آلدئیدهای داخل سلولی را اکسید می کند، از سلول ها در برابر افزایش سطوح گونه های اکسیژن فعال (ROS) محافظت می کند. [۹]

کاهش یا حفظ سطح پایین ROS برای یک سلول حیاتی است، زیرا تجمع ROS باعث مرگ سلول می شود. نشان داده شده است که بیان بالای ALDH در مقایسه با ALDH منفی سلول های سرطانی ریه باعث ایجاد مقاومت در برابر عوامل شیمی درمانی متعدد مانند cisplatin، etoposide، fluorouracil و gefitinib می شود. [۱۰]

مقاومت در برابر مرگ ناشی از آسیب DNA

CSCها دارای یک پاسخ آسیب به DNA تغییر یافته (DDR) و مسیرهای ترمیم هستند که از نزدیک شبیه سلول های بنیادی طبیعی هستند. [۱۱] از آنجایی که سلول های بنیادی طبیعی برای پر کردن مجدد بافت های طبیعی پس از آسیب لازم هستند، DDR آنها باید بدون خطا باشد تا DNA بافت طبیعی حفظ شود. [۱۲] در CSCها، این DDR کارآمد منجر به مقاومت رادیویی و شیمیایی می شود. [۱۳]

چشم اندازهای آینده

در نهایت، علیرغم تمرکز شدید بر کشف اهداف مولکولی مهم به

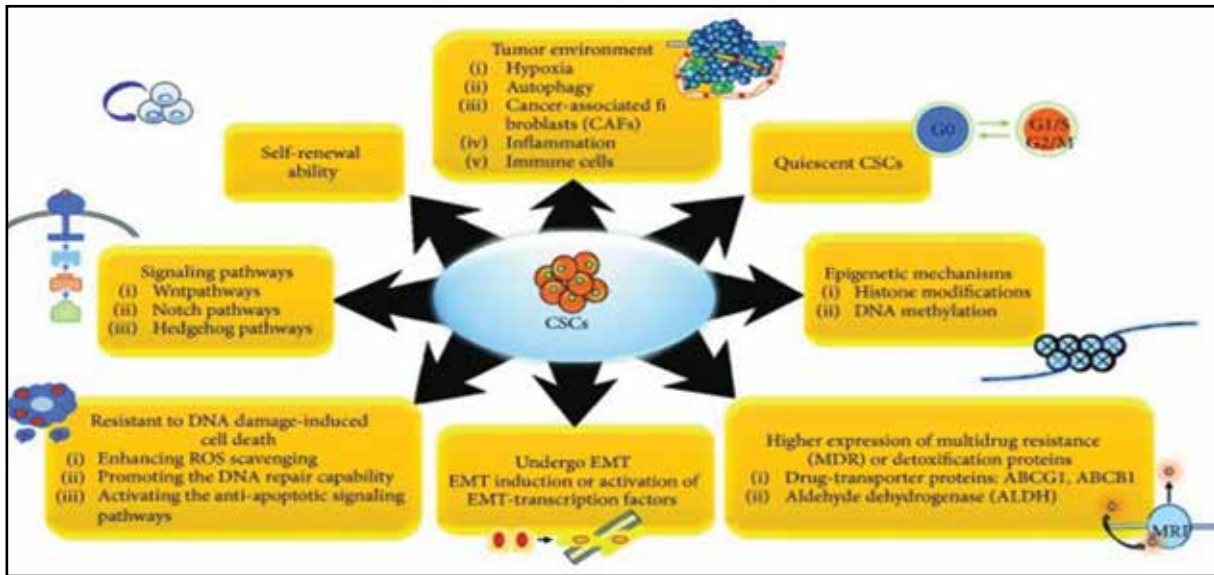
شواهد نشان می دهد که سلول های بنیادی سرطان

Cancer Stem Cells (CSCs)، که به عنوان سلول های شروع کننده تومور (TICs) هم شناخته می شوند، مسئولیت مقاومت شیمیایی و عود سرطان را برعهده دارند، چرا که آن ها توانایی خود نوسازی و تمایز به دودمان ناهمگن سلول های سرطانی در پاسخ به عوامل شیمی درمانی را دارند. سلول های بنیادی سرطانی همچنین قادر به القای توقف چرخه سلولی هستند (حالت سکون) که از آنها برای مقاومت در برابر شیمی درمانی و رادیوتراپی پشتیبانی می کند. بنابراین درک ویژگی ها و مکانیسم هایی که CSCها به وسیله آن ها در برابر عوامل درمانی مقاومت را نشان می دهند، مهم است. [۱]

مقاومت گسترده در برابر عوامل شیمی درمانی و درمان های انتخابی هدفمند یکی از علل اصلی مرگ و میر ناشی از سرطان است. سلول هایی که از درمان جان سالم به در می برند، می توانند گسترش پیدا کنند و منجر به عود بیماری یا گسترش متاستاتیک شوند، که هر دو به طور چشمگیری بقای کلی بیمار را کاهش می دهند. CSCها به دلیل فنوتیپ تعریف شده سکون (quiescence)، انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (EMT)، مقاومت به چند دارو (MDR) و مقاومت در برابر آپوپتوز ناشی از آسیب DNA، بخش اصلی جمعیت سلولی مقاوم به درمان در تومور هستند. [۲]

سکون (quiescence)

تصور می شود که CSCها در حالت خفته یا فاز G0 پس از تشکیل تومور وجود دارند. یک مطالعه تبار سلولی نشان داد که گذرگاه های زنجیره ای پیوند زونوگرافت سلول های سرطان روده بزرگ در موش باعث ایجاد زیرمجموعه های متمایز سلولی می شود، در حالی که شیمی درمانی تا حد زیادی کلون هایی که به سرعت تکثیر می شوند را حذف می کرد، تسلط کلون های خفته را افزایش می داد. این چالش از بین بردن یک سلول خفته با عوامل شیمی درمانی رایج را به تصویر می کشد که سلول هایی که به سرعت تقسیم می شوند را هدف قرار می دهند. [۳، ۴]



شکل ۱) مسیرهای سیگنالینگ کلیدی و تغییرات CSCها که به مقاومت در برابر شیمی درمانی کمک می کنند. به منظور زنده ماندن در طول درمان و بعد از آن، CSCها پاسخ های بسیاری از جمله EMT، خود نوسازی، محیط تومور، سکون، اصلاح اپی ژنتیک، MDR و غیره را نشان می دهند. [۱]

abrogates bladder cancer chemoresistance. *Nature*, 2015. 517(7533): p. 209-213.

5. Puisieux, A., T. Brabletz, and J. Caramel, Oncogenic roles of EMT-inducing transcription factors. *Nature Cell Biology*, 2014. 16(6): p. 488-494.

6. Oskarsson, T., E. Batlle, and J. Massagué, Metastatic stem cells: sources, niches, and vital pathways. *Cell stem cell*, 2014. 14(3): p. 306-321.

7. Ginestier, C., et al., ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell stem cell*, 2007. 1(5): p. 555-567.

8. Visvader, J.E. and G.J. Lindeman, Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nature Reviews Cancer*, 2008. 8(10): p. 755-768.

9. Raha, D., et al., The Cancer Stem Cell Marker Aldehyde Dehydrogenase Is Required to Maintain a Drug-Tolerant Tumor Cell Subpopulation. *Cancer Research*, 2014. 74(13): p. 3579-90.

10. Huang, C.-P., et al., ALDH-positive lung cancer stem cells confer resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Letters*, 2013. 328(1): p. 144-151.

11. Maugeri-Saccà, M., M. Bartucci, and R. De Maria, DNA Damage Repair Pathways in Cancer Stem Cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2012. 11(8): p. 1627-1636.

12. Schulz, A., et al., Cancer Stem Cells and Radioresistance: DNA Repair and Beyond. *Cancers*, 2019. 11(6).

13. Mani, S.A., et al., The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*, 2008. 133(4): p. 704-715.

عنوان استراتژی های بالقوه برای مداخله درمانی عملکرد CSC، میزان شکست کارآزمایی های بالینی همچنان بالاست. رسانش ناکارآمد دارو و مداخله دارویی در مراحل پیشرفته بیماری ممکن است تأثیر آنها بر رشد تومور را مختل کند. [۲] بهبود رویکردهای رسانش از طریق بیومواد پیشرفته و سیستم های تحویل دارو نشان دهنده فضای مهم دیگری برای کشف است و ممکن است اثربخشی درمان های هدفمند برای درمان های سرطان را بهبود بخشد. همچنین، استراتژی درمانی ترکیب مولکول هایی که به طور خاص سلول های بنیادی مزانشیمی را با داروهای شیمی درمانی معمولی هدف قرار می دهند، احتمالاً می تواند جهت بهتری برای درمان ضد سرطان باشد و بنابراین ممکن است به نرخ بقای بهتری در بیماران سرطانی کمک کند. [۱]

منابع:

1. Phi, L.T.H., et al., Cancer Stem Cells (CSCs) in Drug Resistance and their Therapeutic Implications in Cancer Treatment. *Stem cells international*, 2018: p. 5416923-5416923.
2. Huang, T., et al., Stem cell programs in cancer initiation, progression, and therapy resistance. *Theranostics*, 2020. 10(19): p. 8721-8743.
3. Schmidt-Kittler, O., et al., From latent disseminated cells to overt metastasis: Genetic analysis of systemic breast cancer progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003. 100(13): p. 7737-42.
4. Kurtova, A.V., et al., Blocking PGE2-induced tumour repopulation

نسخه آنلاین هر شماره از ماهنامه تشخیص آزمایشگاهی را

از سایت ماهنامه دانلود کنید



www.tashkhis.com