مجله دانشگاه علوم پزشکی جیرفت

سال ۳(۲)، شهریور ۱۳۹۶، صفحه ۱۰۶-۹۵

مقاله مروری

نقش سلول‌های بنیادی سرطانی در بدخیمی‌ها: خصوصیات، عملکرد و منشأ

نیلوفر آقارضائی [۱]، فلورا فروزش [۲]*

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

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

اطلاعات مقاله

دریافت : ۱۳۹۶/۰۴/۲۶

پذیرش : ۱۳۹۶/۰۵/۲۳

***مولف مسئول**

فلورا فروزش

تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی تهران، گروه ژنتیک.

تلفن: ۷-۰۲۱۲۲۰۰۶۶۶۰

پست الکترونیک:

f8forouzesh@gmail.com

چکیده

مقدمه: امروزه با پیشرفت دانش محققین در زمینه زیست‌شناسی سلول‌های بنیادی و نقش کلیدی آن‌ها در ایجاد ارگانیسم‌های چند سلولی پیچیده، اهمیت سلول‌های بنیادی در گسترش تومورها پ پررنگ‌تر شده است. پیشنهاد شده که سلول‌هایی با خصوصیات سلول‌های بنیادی به نام سلول‌های بنیادی سرطان (CSCs) در ایجاد و گسترش انواعی از سرطان‌های انسانی دخیل هستند. هدف از این مقاله مروری بررسی ویژگی‌های CSCها در سرطان، عملکردشان، منشأ و تفاوتشان با سلول‌های بنیادی می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه مروری، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی و علمی، Google scholar,Scopus, PubMed Medline و ISI انجام شد و مقالات معتبر مرتبط با موضوع مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: CSCها، ریز جمعیت سلولی در تومورها هستند که توانایی خودنوسازی و تولید دودمان‌های ناهمگونی از سلول‌های سرطانی مولد تومور را دارا هستند. پیشنهاد می‌شود این سلول‌ها در تومورها، جمعیت متفاوت هستند و به‌عنوان هسته تومور مطرح می‌باشند که باعث عود، متاستاز و گسترش تومورهای جدید می‌شوند. همچنین ثابت شده است که در تومورها باعث ایجاد مقاومت به شیمی‌درمانی نیز می گردند.

نتیجه‌گیری: مشخص‌شده است که CSCها یا سلول‌های آغازکننده تومور عامل اصلی در مقاومت درمانی و عود سرطان هستند؛ بنابراین، پیشرفت روش‌های درمانی بر پایه CSCها، امید جدیدی را برای افزایش بقا و بهبود کیفیت زندگی در بیماران مبتلابه سرطان به وجود آورده است. لذا، توانایی در جداسازی و تعیین خصوصیت این سلول‌ها منجر به تولید داروهای جدیدی می گردد که CSCها را مورد هدف قرار می‌دهند.

کلید واژه‌ها : سلول‌های بنیادی، سلول‌های بنیادی سرطان، منشأ، عملکرد

Downloaded from journal.jmu.ac.ir at 17:55 +0330 on Tuesday October 26th 2021

Journal of Jiroft University of Medical Sciences

Vol. 3, No. 2, Sep 2017, P.95-106

Downloaded from journal.jmu.ac.ir at 17:55 +0330 on Tuesday October 26th 2021

Review Article

The Role of Cancer Stem Cells in malignancies: Properties, Function and Origin

Niloofar Agharezaee[1], Flora Forouzesh[2*]

[1] MSc Student in Molecular Genetics, Department of Genetics, Tehran Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

[2] Assistant Professor, Department of Genetics, Tehran Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Abstract

Introduction: Nowadays, the advancement of researchers' knowledge in the field of stem cell biology and its key role in the creation of complex multicellular organisms, the importance of stem cells in the development of tumors has become more significant. It has been suggested that cells with stem cell characteristics called cancer stem cells (CSCs) are involved in the development and spread of human cancers. The objective of this review is to consider the properties of CSCs, function, origin and the difference between CSCs and stem cells.

Methods: In this review, the search was done in electronic and scientific databases including Scopus, PubMed, Google scholar, Medline and ISI. The related papers were used.

Results: CSCs are a subpopulation in tumors that have the ability to self-renew and produce heterogeneous lines of cancer-producing tumor cells. CSCs are proposed to persist in tumors as a distinct population and they are core of tumor. They cause relapse and metastasis by giving rise to new tumors. Also, it has been demonstrated that CSCs are the cause of chemotherapy resistance.

Conclusion: It has been shown that CSCs or tumor-initiating cells are the main cause of cancer resistance and relapse. Therefore, the advancement of CSC-based therapies has created a new hope for increasing survival and improving the quality of life in cancer patients. So, the ability to isolate and characterize these cells leads to the production of new drugs targeting CSCs.

Keywords: Stem cells, Cancer stem cells, Origin, Function

Article Info

Received: Jul. 17, 2017
Accepted: Aug. 14, 2017

***Corresponding Author:**

Flora Forouzesh

Department of Genetics, Tehran Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Tel: +982122006660-7

Email: f8forouzesh@gmail.com

Vancouver referencing:
Agharezaee N, Forouzesh F. The Role of Cancer Stem Cells in malignancies: Properties, Function and Origin. *Journal of Jiroft University of Medical Sciences* 2017; 3(2): 95-106.

مقدمه

سلول‌های بنیادی در بسیاری از بافت‌های مختلف سوماتیکی وجود دارند و در فیزیولوژی آن‌ها سهم مهمی بر عهده دارند (۱). سلول‌های بنیادی دارای سه خصوصیت مشخص هستند:

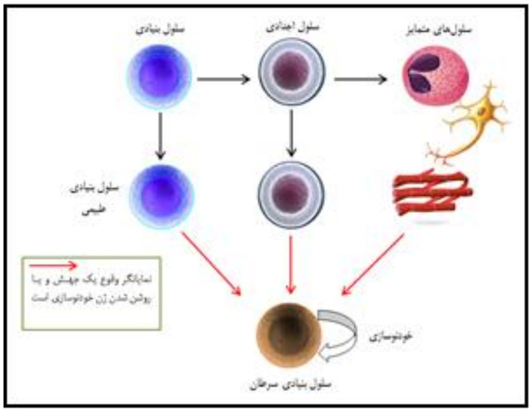
۱) خودنوسازی[۱] (یعنی در تقسیم سلولی، یک یا هر دو سلول دختری همان خصوصیات زیستی سلول والد را در خود حفظ کرده‌اند)،

۲) تمایز[۲] (قابلیت ایجاد سلول‌های متعدد)،

۳) پتانسیل تکثیر بالا

ترکیب این سه ویژگی با یکدیگر، سلول‌های بنیادی را منحصر به فرد می‌سازد. به‌خصوص ویژگی خودنوسازی، بسیار قابل توجه است چرا که از بین رفتن آن، با سرطان‌زایی و ایجاد بدخیمی ارتباط بسیاری دارد (۲, ۳). افزایش غیرطبیعی عمل خودنوسازی در ترکیب با پتانسیل رشد طبیعی سلول‌های بنیادی، در بسیاری از فنوتیپ‌های بدخیمی، مورد ارزیابی قرار گرفته است (۴). بررسی مجموع مطالعات ۳۰ الی ۴۰ سال گذشته نشان می‌دهد که ویژگی‌های منحصر به فرد سلول‌های بنیادی که در بالا شرح داده شد با برخی از انواع سرطان‌های انسانی در ارتباط است (۱, ۲, ۵, ۶). به‌طوری که خصوصیات سلول‌های آغازگر تومور تقریباً همسو با ۳ مشخصه تعیین شده در سلول‌های بنیادی نرمال است (۴). سلول‌های بدخیم با این خصوصیات عملکردی، سلول‌های بنیادی سرطان[۳] (CSCs) نامیده می‌شوند (شکل ۱).

CSCها می‌توانند ناشی از جهش در سلول‌های بنیادی طبیعی باشند و یا می‌توانند از جهش در سلول‌های اجدادی حاصل شوند (۷-۱۰). سلول‌های اجدادی (همچنین سلول‌های transit-amplifying نیز نامیده می‌شوند) می‌توانند قابلیت تکثیر ذاتی را داشته باشند ولی آن‌ها معمولاً ظرفیت خودنوسازی سلول‌های بنیادی را ندارند و برای تبدیل شدن به CSCها، باید دستخوش جهش‌هایی قرار گیرند تا ویژگی خودنوسازی را کسب نمایند. جمعیت‌های نادر مرتبط و متمایز سلول‌های آغازگر تومور از لحاظ زیستی در بدخیمی‌های سیستم خون‌سازی، مغز و سینه شناسایی شده‌اند (۱۱-۱۵).



شکل ۱: ایجاد سلول های بنیادی سرطان (طراحی توسط نویسندگان)

مشخصات زیستی CSCها در هریک از این مثال‌ها ممکن است متفاوت باشد، اما ثابت شده است که کسب خصوصیات مرتبط با پیشرفت تومور، مانند ناپایداری ژنتیکی و مقاومت دارویی در مبتلایان به سرطان با CSCها مرتبط است. شواهد نشان می‌دهد درمان‌هایی که در از بین بردن CSCها با شکست مواجه می‌شوند باعث رشد مجدد تومور می‌گردند. در مواردی که بیماری از بین رفته و شیمی‌درمانی انجام شده است، تنها علت عود، حضور CSCهایی است که کاملاً نابود نشده‌اند. استراتژی‌های درمانی که مشخصاً هدفشان CSC ها می‌باشد باید تومورها را بسیار مؤثرتر از درمان‌های کنونی از بین ببرند و احتمال عود و متاستاز را کاهش دهند (۴). پیشرفت روش‌های درمانی بر پایه CSCها، امید جدیدی را برای افزایش بقا و بهبود کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به سرطان به وجود آورده است. لذا لازم است شناختی از ویژگی این سلول‌ها و تفاوتشان با سلول‌های بنیادی، داشته باشیم که در طی این مقاله مروری به بررسی ویژگی‌های CSCها، عملکردشان و منشأ ایجاد آن‌ها پرداخته شده است.

1. Self-renewal
2. Differentiation
3. Cancer Stem Cells: CSCs

Downloaded from journal.jmu.ac.ir at 17:55 +0330 on Tuesday October 26th 2021

Downloaded from journal.jmu.ac.ir at 17:55 +0330 on Tuesday October 26th 2021

روش کار

در این مطالعه مروری، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی الکترونیکی و معتبر Scopus, PubMed, Google scholar, Medline و ISI با کلیدواژه‌های سلول‌های بنیادی، سلول‌های بنیادی سرطان، سلول‌های اجدادی، منشأ و عملکرد این سلول‌ها صورت گرفت. مطالعه مقالات معتبر گردآوری شده در دو گروه انجام شد. در دسته اول مطالعه، به بررسی تفاوت بین سلول‌های بنیادی و سلول‌های بنیادی سرطان پرداخته شد و دسته دوم مطالعه، منشأ سلول‌های بنیادی سرطان، عملکرد و اهمیت آن‌ها در سرطانی شدن سلول‌ها مورد بررسی قرار گرفت. از مجموع مقالات، ۷۸ مقاله مورد استفاده قرار گرفت.

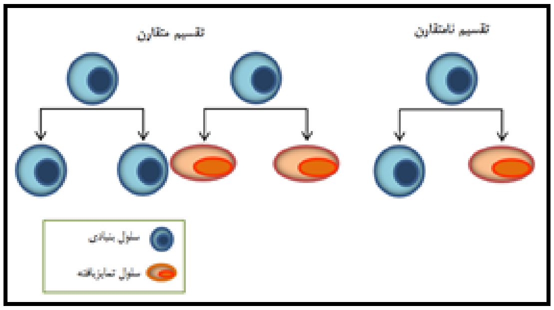
یافته‌ها

سلول‌های بنیادی و سلول‌های بنیادی سرطان

سلول‌های بنیادی که در بیشتر بافت‌ها نادرند، سلول‌هایی با توانایی خودنوسازی و تمایز به انواع سلول‌های متفاوت می‌باشند (۶, ۱۶). فرایند خودنوسازی سلول‌های بنیادی یک مفهوم دوگانه دارد؛ به عبارت دیگر، سلول‌های بنیادی می‌توانند بی‌نهایت تکثیر شوند و ویژگی‌های اتولوگ (Autologous) را حفظ کنند. به‌علاوه، این سلول‌های بنیادی می‌توانند در وضعیت ساکن باشند. با این وجود، در سلول‌های بنیادی خون‌ساز تأیید شده است که همه سلول‌های بنیادی پرتوان[4] توانایی بالقوه خودنوسازی را ندارند، این امر نشان می‌دهد که رشد بالقوه سلول‌های بنیادی به‌طور قابل توجهی محدود به مراحل تمایز است تا بتوانند سلول‌های رویانی یا اجدادی را ایجاد کنند (۱۷). از طرف دیگر، ویژگی تکثیر بالقوه سلول‌های بنیادی، بیانگر آن است که سلول‌های بنیادی می‌توانند سلول‌هایی با فنوتیپ مشابه خودشان را با تولیدمثل ژنتیکی ایجاد کنند. همچنین، توان تمایزی سلول‌های بنیادی نشان می‌دهد، آن‌ها توانایی تمایز به انواع مختلفی از سلول‌ها را

4. Pluripotent

دارند. میزان تولید سلول‌های بنیادی معمولاً پایین است. دو مسیر متفاوت، به نام‌های تقسیم متقارن[5] و تقسیم نامتقارن[6] (۱۸) در کنترل فرایند خودنوسازی در برابر فرایند تمایز وجود دارد (شکل ۲).



شکل ۲: تقسیم متقارن و تقسیم نامتقارن سلول های بنیادی (طراحی توسط نویسندگان)

در تقسیم متقارن، یک سلول بنیادی می‌تواند به دو سلول بنیادی پیش‌ساز (تقسیم متقارن همراه با خودنوسازی) یا دو سلول پیش‌ساز متمایز (تقسیم متقارن همراه با تمایز)، تقسیم شود و از همین جهت خودتکثیری سلول‌های بنیادی را کنترل می‌کند. درحالی که یک سلول بنیادی در طی تقسیم نامتقارن، یک سلول پیش‌ساز متمایز دختری را ایجاد می‌کند و ذخیره خود را نیز با انجام خودنوسازی حفظ می‌نماید (۱۹). سلول‌های بنیادی نقش مهمی درترمیم بافت و هومئوستازی[7] دارند. آن‌ها به‌طور بالقوه، منبع نامحدودی از سلول‌های ویژه برای درمان انواع بیماری‌ها و ناتوانی‌ها هستند (۲۰-۲۲).

به‌طور کلی، سلول‌های بنیادی بر اساس منشأ اولیه خود به دو دسته سلول‌های بنیادی جنینی[8] (ESCs) و سلول‌های بنیادی بزرگ‌سال (بالغین)[9] (ASCs) تقسیم می‌شوند. سلول‌های پرتوان جنینی می‌توانند به تمام بافت‌ها متمایز شوند.

ASCها که سلول‌های بنیادی بافت نیز نامیده شده‌اند، گروهی از سلول‌های پرتوان هستند که در بافت‌های گوناگون وجود دارند. علاوه بر این، ASCها مسئولیت بازسازی و ترمیم

5. Symmetric Divisions
6. Asymmetric Divisions
7. Homeostasis
8. Embryonic Stem Cells: ESCs
9. Adult Stem Cells: ASCs

Downloaded from journal.jmu.ac.ir at 17:55 +0330 on Tuesday October 26th 2021

بافت‌ها را نیز بر عهده دارند (۶). سلول‌های بنیادی در محیط‌های اختصاصی *in vivo* وجود دارند و عوامل ریز محیطی[10] نقش مهمی را در حفاظت از سلول‌های بنیادی ایفا می‌کنند (۲۳). این ایده که سرطان ریشه سلول بنیادی دارد، موضوع جدیدی نیست (۲۴). در سال ۱۸۶۳، رادولف ویرچو برای اولین بار تئوری سلول بنیادی مربوط به سرطان را مطرح کرد (۲۵). در سال ۱۹۵۹ باری پیرنس آزمایشی محوری در این زمینه انجام داد (۲۶). سلول بنیادی سرطان که برای اولین بار در لوسمی تشخیص داده شد در حقیقت دید بسیاری از دانشمندان را نسبت به مسیر تحقیقاتی سرطان تغییر داد (۲۷) و اجازه داد که بتوان این سلول‌ها را از تومورهای جامد جداسازی کرد (۲۸). سلول‌های بنیادی سرطان (CSCها) زیرمجموعه کوچکی از سلول‌های توموری با توان بالقوه تکثیر نامحدود هستند که در بافت‌های توموری وجود دارند (۶). آن‌ها در مرحله اولیه رشد و شکل‌گیری تومور نقش مهمی دارند، در حالی‌که سایر سلول‌های توموری، به‌صورت محدود تکثیر می‌شوند و یا اصلاً تکثیر نمی‌شوند و در نهایت از بین می‌روند. کلورز بیان کرده است که توده تومور دارای قدرت تقسیم سریع و سلول‌های متمایز است که تنها یکی از این سلول‌ها توان خودنوسازی را دارد که سلول‌های بنیادی سرطان نامیده می‌شوند. تعداد CSCها در اغلب تومورها بسیار پایین است و تنها حدود یک درصد از تومور را اشغال می‌کند (۲۸) (به‌جز در ملانوما که ۲۵ درصد از حجم کلی تومور را شامل می‌شوند) (۲۹).

مطالعات اخیر نشان داده است که CSCها از جنس سلول‌های پیش‌ساز و هسته واقعی سلول‌های توموری هستند که مشخصات اصلی زیستی در برخی از تومورها را نشان می‌دهند (۳۰). دیدگاه دیگر در تعریف CSCها بیان می‌کند که این سلول‌ها، رشد تومورها را در تعداد محدودی از سلول‌ها که توانایی خودنوسازی را دارند تحریک می‌کند (۳۱). CSCها حاوی مارکرهای خاص سلولی هستند که بیشتر آن‌ها مشابه با مارکرهای دخیل در ایجاد و پیشرفت سرطان، متاستاز و عود تومورهای بدخیم می‌باشند (۳۲). ولی هنوز نقش CSCها در پیشرفت سرطان چندمرحله‌ای، به‌ویژه در رابطه با متاستاز، به‌خوبی روشن نشده است(۳۳). مطالعات اخیر نشان داده است که زیرمجموعه کوچکی از سلول‌های سرطان کولون و سرطان پانکراس در ایجاد متاستاز توانمند هستند (۳۴-۳۶). برخی از CSCها توانایی ایجاد و حفظ تومورها را دارند. به‌طوری که ثابت شده است که CSCها می‌توانند چندین سال پس از درمان تومور اولیه، متاستاز جدیدی را ایجاد کنند. به‌عنوان مثال، در سرطان سینه، عود و متاستاز می‌تواند بیش از یک دهه بعد از درمان اولیه رخ دهد (۳۷).

با توجه به ناپایداری ژنتیکی، CSCها به‌راحتی با محیط جدید سازگار می‌شوند (۳۸). با وجود نقش CSCها در تشکیل سلول‌های توموری با ویژگی قدرت تمایز متفاوت و حفظ تداوم رشد تومور، مشاهده شده است که تکثیر و تمایز CSCها غیرقابل کنترل می‌باشد و از نظم خاصی پیروی نمی‌کند (۳۹, ۴۰). CSCها و سلول‌های بنیادی ویژگی‌های مشابهی چون خودنوسازی، خودتکثیری نامحدود، تقسیم سلولی نامتقارن و تولید تعداد زیادی سلول‌های متمایز و مولکول‌های خاص بیانی دارند (۴۱, ۴۲). علاوه بر این، سلول‌های بنیادی و CSCها دارای فاکتورهای تنظیم‌کننده مشابه زیادی هستند که باعث خودنوسازی، تمایز و تکثیر می‌شوند (۴۳). تفاوت میان سلول‌های بنیادی و CSCها در این است که عملکرد سلول‌های بنیادی تحت کنترل است، درحالی‌که تقسیم و تمایز در CSCها خارج از کنترل می‌باشد که در نهایت تعداد زیادی از سلول‌های توموری را ایجاد می‌کنند که از طریق تمایز و خودنوسازی موجب رشد و ناهمگونی (هتروژنی) تومور می‌شوند (۴۴, ۴۵). سلول‌های بنیادی سوماتیک، در طی یک فرآیند بسیار کنترل شده،

10. Microenvironment

Downloaded from journal.jmu.ac.ir at 17:55 +0330 on Tuesday October 26th 2021

بافت‌های نرمال را تولید می‌کنند، درحالی‌که CSCها تومورها را ایجاد می‌کنند. خلاصه‌ای از تفاوت‌های عمده بین سلول‌های بنیادی سوماتیک و سلول‌های بنیادی سرطان در جدول شماره ۱ نشان داده شده است(۶, ۲۱, ۴۶-۴۸)

جدول ۱: مقایسه سلول‌های بنیادی نرمال و سرطانی (۴۹)

سلول بنیادی نرمال	سلول بنیادی سرطان
خودنوسازی، تنظیم قوی، تمایز، تولید بافت بالغ	خودنوسازی، تنظیم ضعیف، تمایز، تولید تومور
مهاجرت به بافت‌های دور	متاستاز به جایگاه‌های دور
طول عمر طولانی	طول عمر طولانی
عدم مقاومت به مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (اپوپتوز)	مقاومت به مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (اپوپتوز)

CSCها و سلول‌های اجدادی سرطان

شواهد موجود نشان می‌دهد که یک تعادل دینامیک و تبدیل دوطرفه بین CSCها و سلول‌های اجدادی سرطان وجود دارد (۵۰). CSCها می‌توانند خودنوسازی کنند و سلول‌های اجدادی سرطانی تمایزیافته بیشتری را از طریق تقسیم نامتقارن به‌وجود آورند. از طرف دیگر، سلول‌های اجدادی سرطانی ظرفیت تمایز و کسب فنوتیپ مشابه سلول بنیادی را دارند که توسط یکسری از عوامل مانند عوامل ریز محیطی، الگوهای سیگنالینگ، مسیرهای مولکولی و تغییرات اپی‌ژنتیک، این ویژگی‌ها را کسب کرده‌اند (۹, ۵۱, ۵۲). سلول‌های اجدادی سرطان، در مقایسه با CSCها دارای پتانسیل پایین خودنوسازی و احتمال بالای تمایز نهایی را نشان می‌دهند (۵۰).

مطالعات گسترده نشان داده است که درمان‌های هدفمند دارویی جهت کنترل تومور در سطح CSCها یا سلول‌های اجدادی سرطان حساسیت‌های مختلفی را به دارو نشان می‌دهند. برای مثال، سلول‌های بنیادی CML [11] (لوسمی میلوئید مزمن) نسبت به مهارکننده‌های تیروزین کینازی مانند ایماتینیب[12]، داساتینیب[13] و نیلوتینیب[14] مقاوم هستند درحالی‌که سلول‌های اجدادی لوسمی حساس‌اند (۵۳-۵۵).

منشأ CSCها

امروزه شناخت منشأ CSCها، در سراسر جهان مهم و حائز اهمیت است. دو فرضیه برای منشأ CSCها وجود دارد (۵۶). یک فرضیه بیان می‌کند که CSCها از سلول‌های بالغ نرمال به دلیل بروز جهش ژنتیکی اولیه به وجود می‌آید و فرضیه دیگر بیان می‌کند که منشأ CSCها از سلول‌های اولیه‌ای است که قبلاً تمایز یافته‌اند و یا از سلول‌های تمایز یافته‌ای است که تمایز خود را از دست داده‌اند. سلول‌های بنیادی که در بافت‌های بالغ نرمال وجود دارند ممکن است هدف سرطانی شدن قرار گیرند. گرچه تعداد سلول‌های بنیادی بسیار کم است، اما آن‌ها می‌توانند تحت جهش‌های مولکولی قرار گرفته و برای مدت طولانی به تقسیم مداوم ادامه دهند.

در زیر به چند مورد از منشأهای CSC اشاره شده است:

۱- سلول‌های بنیادی

CSCها و سلول‌های بنیادی نرمال می‌توانند به یکدیگر تبدیل شوند. مهم‌ترین بخش این رویداد، این است که سلول‌های بنیادی نرمال می‌توانند CSCهایی را ایجاد کنند که در نهایت، تومور جدیدی را ایجاد می‌کنند. شواهد تأیید کرده‌اند که بسیاری از خصوصیات CSCها مشابه سلول‌های بنیادی نرمال است. برای مثال، پتانسیل خودنوسازی و تمایز نامتقارن را دارند. همچنین بسیاری از مسیرهای انتقال پیام که در ارتباط با سرطانی شدن سلول است می‌توانند رشد سلول‌های بنیادی نرمال را تنظیم کنند. در این مسیر، سلول‌های سرطانی می‌توانند از سلول‌های بنیادی در جهت تحریک

11. Chronic Myelogenous Leukemia: CML
12. Imatinib
13. Dasatinib
14. Nilotinib

Downloaded from journal.jmu.ac.ir at 17:55 +0330 on Tuesday October 26th 2021

خودنوسازی خود استفاده نمایند. علاوه بر این، هم سلول‌های بنیادی و هم CSCها دارای فعالیت تلومرازی هستند که نواحی تکراری تلومر را افزایش می‌دهند، درحالی‌که بیشتر سلول‌های سوماتیک انسانی بالغ فاقد فعالیت تلومرازی قابل تشخیص هستند (۵۷). بافت‌هایی با قابلیت خودنوسازی سریع، مانند بافت اپیتلیالی (پوششی) و همچنین سیستم خون‌ساز، میزان بالای سرطان را دارند؛ زیرا خودنوسازی سریع بافت، میزان بالای جهش را همراه دارد که این جهش‌ها در زمان همانندسازی و رونویسی رخ می‌دهند. گرچه هنوز به‌روشنی مشخص نیست که سلول‌های هدف جهش‌یافته، به تومور تبدیل می‌شوند یا خیر، ولی داده‌های آزمایشی حاصل از تومورهای مختلف نشان داده است که برخی از سرطان‌های روده و لوسمی به دلیل تجمع جهش‌ها در سلول‌های بنیادی ایجاد شده‌اند (۵۸). فرضیه دیگر این است که تکثیر و گسترش سلول‌های بنیادی باعث جهش در آن‌ها می‌شود و تکثیر بیشتر آن‌ها منجر به تجمع این جهش‌ها همراه با جهش‌های موجود در سلول‌های بنیادی دختری[۱۵] می‌گردد. این سلول‌های بنیادی دختری شانس بیشتری برای سرطانی شدن دارند (۵۹).

۲- سلول‌های اجدادی

برخی از محققان فرض می‌کنند که CSCها به‌واسطه جهشی که در سلول‌های اجدادی رخ داده و توانایی خودنوسازی را کسب کرده‌اند، ایجاد می‌شوند. برای مثال، سلول‌های بنیادی سرطان خون، تغییر شکل یافته سلول‌های گرانولوسیت-ماکروفاژ اجدادی هستند (۱۰). در مطالعه دیگر نشان داده شده است که سلول‌های اجدادی عصبی با احتمال زیادی تحت جهش‌های سرطان‌زا هستند (۶۰). این شواهد نشان می‌دهد که CSCها می‌توانند از سلول‌های اجدادی به وجود آیند.

۳- سایر منابع موجود

الف) نظریه دیگر مبنی بر منشأ CSCها، سلول‌های سوماتیک می‌باشد. با وجود کمبود شواهد تجربی، برخی مطالعات نشان می‌دهند که CSCها می‌توانند ترکیبی از سلول‌های بنیادی و سایر سلول‌های سوماتیک باشند (۶۱). این سلول‌های ترکیبی، پتانسیل خودنوسازی را دارند و از این جهت، در آن‌ها جهش‌های سرطان‌زا مشاهده شده است. برای مثال، سلول‌های به‌دست آمده از مغز استخوان می‌توانند با تومورهای بافت اپیتلیالی ترکیب شوند (۶۲). علاوه بر این، باعث گسترش فعالیت متاستاز تومورها می‌گردد (۶۳) که این امر عمدتاً ناشی از سلول‌های حاشیه تومور است که دستخوش تغییرات اپیتلیال-مزانشیم طی فرایندی به نام فرایند گذر اپیتلیال-مزانشیم[۱۶] (EMT) قرار می‌گیرد (۶۴).

ب) مطالعات دیگر مبنی بر منشأ CSCها نشان می‌دهد که سلول‌های +Lgr5[۱۷] می‌توانند سلول‌های با +Lgr5 بیشتری را تولید کنند (۶۵). Lgr5 یکی از مارکرهای سطح سلول‌های بنیادی است. بیان پروتئین Lgr5 در بافت‌های متعدد نشان می‌دهد که Lgr5 مارکر سلول‌های بنیادی بزرگ‌سال است. برای مثال Lgr5 مارکر کاندید برای سرطان کولورکتال می‌باشد (۶۳). همچنین در مطالعات دیگر گزارش شده است که مارکر Lgr5 در سلول‌های بنیادی روده کوچک، کولون و فولیکول‌های مو (۶۴-۶۶) مثبت می‌باشد. افزایش بیان Lgr5 در بسیاری از تومورهای جامد انسانی از جمله کارسینومای کبد (۶۷, ۶۸)، کولون (۶۹)، تومورهای تخمدان (۶۹)، کارسینومای سلولی بازال (۷۰) و سرطان معده (۷۱) گزارش شده است.

به‌طور کلی، افزایش بیان Lgr5 باعث افزایش تکثیر سلولی و تومورزایی می‌شود (۷۰)، درحالی‌که خاموش شدن Lgr5، سبب کاهش تکثیر، کاهش متاستاز و کاهش تشکیل تومور می‌گردد (۷۲) و آپوپتوز سلولی را افزایش می‌دهد (۶۹). از این مارکرهای سطحی و همچنین بیومارکرهای دیگر

15. Daughter Stem Cells

16. Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT

17. Leucine-rich-repeat-containing G-protein-coupled receptor 5

Downloaded from journal.jmu.ac.ir at 17:55 +0330 on Tuesday October 26th 2021

(۷۳) می‌توان جهت پیش‌آگهی بسیاری از سرطان‌ها استفاده کرد.

بحث

مانند سلول‌های بنیادی نرمال، CSCها دارای ویژگی‌های بیولوژیکی از جمله تکثیر نامحدود، خودنوسازی و تمایز به انواع سلول‌های اختصاصی هستند (۴۹). آخرین تعریف‌ها از CSCها نشان می‌دهد که این سلول‌ها، زیرمجموعه کوچکی از جمعیت سرطانی هستند که مسئول آغاز تومورزایی و رشد تومور می‌باشند و همچنین باعث مقاومت ذاتی به شیمی‌درمانی و پرتودرمانی در تومورها می‌شوند (۷۴).

علاوه بر افزایش جمعیت سلول سرطانی تمایزیافته با توانایی تکثیر نامحدود، آن‌ها همچنین قادر به تولید سلول‌هایی هستند که توانمندی‌هایی مشابه سلول‌های والدی CSC را دارند که این فرایند، «خودنوسازی» نام‌گذاری شده است. عموماً این سلول‌های دختری با قابلیت تمایز بالاتری، بخش عمده‌ای از توده توموری را می‌سازند. سلول‌های بنیادی طی تکامل تحت تأثیر تغییرات ژنتیکی معینی قرار می‌گیرند و به CSCها تبدیل می‌شوند. از طرفی سلول‌های اجدادی می‌توانند صفات و ویژگی CSCها را به‌دست آورند و قادر به تشکیل توده توموری با جمعیت سلولی هتروژن هستند (۴). همچنین سلول‌های سوماتیک تمایزیافته نیز قادر به کسب ویژگی‌های CSCها و تبدیل شدن به آن‌ها هستند (۷۵).

شواهد دیگر بیانگر وجود CSC ها در تومورها، از مطالعات بافت‌شناسی و ایمونوشیمی به‌دست آمده است. برای مثال، بسیاری از تومورها بسیار ناهمگون می‌باشند و شامل انواع گوناگون سلول در اندام‌های میزبان هستند. ناهمگونی سلول‌ها عمدتاً در طی متاستاز تومور حفظ می‌شود، که نشان می‌دهد، سلولی که آن‌ها را تولید کرده است، ظرفیت تولید انواع مختلف سلول‌ها را دارد (۷۶).

از دیگر ویژگی‌های مهم و قابل تمیز CSCها قابلیت رشد آن‌ها در شرایط آزمایشگاهی (*In vitro*) و تومورزایی در شرایط داخل سلول (*In vivo*) است. به‌طوری‌که، در طی تزریق آن‌ها به مدل‌های حیوانی، آن‌ها به‌عنوان جمعیت سلول سرطانی قادر به تشکیل و رشد تومور هستند(۷۷). هنوز به مطالعه بیشتری برای درک هرچه بهتر سلول‌های بنیادی طبیعی و سرطانی به‌منظور پیش‌آگهی و طراحی استراتژی‌های درمانی هدفمند نیاز است (۴۹). استراتژی‌های جدید برای طراحی درمان، مستقیماً بر روی CSCها به‌منظور تنظیم خصوصیات مهم آن‌ها مانند خودنوسازی، تمایز و مقاومت آپوپتوزی طراحی می‌شوند. همه درمان‌های جایگزین بسیار امیدوارکننده هستند اما برخی از آن‌ها خاص نیستند و ممکن است بافت سالم را نیز تحت تأثیر قرار دهند چراکه موقعیت قرارگیری CSCها و سلول‌های بنیادی طبیعی مشابه و نزدیک به هم است (۷۸). CSCها از طریق راه‌های زیادی می‌توانند از درمان فرار کنند. چالش‌های آینده در زمینه درمان باید شامل افزایش کارایی در هدف قرار دادن CSCها، جلوگیری از ایجاد سمیت در سلول‌های بنیادی طبیعی بافت‌ها و همچنین ایجاد روش‌هایی جدید برای انتقال مستقیم دارو به درون CSCها باشد. این درمان‌های جدید باید اثربخشی داروهای موجود را در برابر بدخیمی‌های مهاجم افزایش دهند و از عود بیماری جلوگیری و بقای بیمار را افزایش دهند.

نتیجه‌گیری

دانشمندان بر این باورند که در مرکز هر تومور تعداد کمی سلول‌های بنیادی غیرمعمولی قرار گرفته است که رشد و تکثیر بافت‌های بدخیم و نابهنجار را ادامه می‌دهند. چنانچه این ایده صحیح باشد، می‌توان بیان کرد که چرا اغلب تومورها پس از اینکه توسط داروهای ضد سرطان تقریباً تخریب شده‌اند، دوباره بازسازی می‌شوند. این یافته همچنین یک راهکار متفاوت برای طراحی داروهای ضد سرطان را نشان می‌دهد؛ زیرا این داروها می‌باید سلول‌های سرطانی را نابود کنند و بر سلول‌های سالم اثری نداشته باشند. مهم‌ترین معضل در درمان سرطان، ناتوانی در تشخیص دقیق جمعیت سلولی

Downloaded from journal.jmu.ac.ir at 17:55 +0330 on Tuesday October 26th 2021

شبه سلول‌های بنیادی در تومور است. علی‌رغم تمام تلاش‌های انجام شده توسط محققان، هنوز قادر به تشخیص سریع و درست CSCها در جمعیت هتروژنی نیستند. این محدودیت‌ها ناشی از شباهت CSCها به جمعیت سلول‌های بنیادی نرمال است. اختصاصی کردن روش‌های درمانی که CSCها را مورد هدف قرار می‌دهند شانس زنده ماندن بیماران را از طریق کاهش فراوانی عود تومور بهبود می‌بخشند.

تقدیر و تشکر

بدین‌وسیله از کلیه عزیزانی که در انجام این تحقیق همکاری نمودند تقدیر و تشکر می‌گردد.

تعارض منافع

هیچ تعارض منافعی توسط نویسندگان بیان نشده است.

References

1. Hamburger AW, Salmon SE. Primary bioassay of human tumor stem cells. Science. 1977;197(4302):461-3.
2. Al-Hajj M, Clarke MF. Self-renewal and solid tumor stem cells. Oncogene. 2004;23(43):7274-82.
3. Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. Nature Reviews Cancer. 2003;3(12):895-902.
4. Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells. The New England Journal of Medicine. 2006;355(12):1253-61.
5. Fialkow PJ, Gartler SM, Yoshida A. Clonal origin of chronic myelocytic leukemia in man. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1967;58(4):1468-71.
6. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer and cancer stem cells. Nature. 2001;414(6859):105-11.
7. Cozzio A, Passegue E, Ayton PM, Karsunky H, Cleary ML, Weissman IL. Similar MLL-associated leukemias arising from self-renewing stem cells and short-lived myeloid progenitors. Genes and development. 2003;17(24):3029-35.
8. Huntly BJ, Shigematsu H, Deguchi K, Lee BH, Mizuno S, Duclos N, et al. MOZ-TIF2, but not BCR-ABL, confers properties of leukemic stem cells to committed murine hematopoietic progenitors. Cancer cell. 2004;6(6):587-96.
9. 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. The New England journal of medicine. 2004;351(7):657-67.
10. Krivtsov AV, Twomey D, Feng Z, Stubbs MC, Wang Y, Faber J, et al. Transformation from committed progenitor to leukaemia stem cell initiated by MLL-AF9. Nature. 2006;442(7104):818-22.
11. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003;100(7):3983-8.
12. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nature medicine. 1997;3(7):730-7.
13. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. Nature. 2004;432(7015):396-401.
14. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. Nature. 1994;367(6464):645-8.
15. Forouzesh F, Agharezaee N. Therapeutic approaches to target the breast cancer stem cells using nanomedicines. The First Congress on Stem Cells, Cell Therapy & Regenerative Medicine; 22-23 May Tehran, Iran.2017.
16. Baker DE, Harrison NJ, Maltby E, Smith K, Moore HD, Shaw PJ, et al. Adaptation to culture of human embryonic stem cells and oncogenesis in vivo. Nature Biotechnology. 2007;25(2):207-15.
17. Harrison DE, Zhong RK. The same exhaustible multilineage precursor produces both myeloid and lymphoid cells as early as 3–4 weeks after marrow transplantation. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1992;89(21):10134-8.
18. Martinez-Climent JA, Andreu EJ, Prosper F. Somatic stem cells and the origin of cancer. Clinical and Translational Oncology. 2006;8(9):647-63.
19. Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ. Regulatory mechanisms in stem cell biology. Cell. 1997;88(3):287–98.

Downloaded from journal.jmu.ac.ir at 17:55 +0330 on Tuesday October 26th 2021

20. Donovan PJ, Gearhart J. The end of the beginning for pluripotent stem cells. Nature. 2001;414(6859):92-7.
21. Tu SM, Lin SH, Logothetis CJ. Stem-cell origin of metastasis and heterogeneity in solid tumours. The lancet oncology. 2002;3(8):508-13.
22. Moheb-Alian A, Forouzesh F, Rostami-Nejad M, Rostami K. Mesenchymal stem cells as potential therapeutic approaches in celiac disease. Gastroenterology and Hepatology from bed to bench. 2016;9(Suppl1):S1-S7.
23. Iwasaki H, Suda T. Cancer stem cells and their niche. Cancer Science. 2009;100:1166-72.
24. Tu SM. Cancer: a "stem-cell" disease? Cancer cell international. 2013;13(1):40.
25. David H. Rudolf Virchow and modern aspects of tumor pathology. Pathology-Research and Practice . 1988;183(3):356-64.
26. Pierce GB, Dixon FJ, Jr. Testicular teratomas. I. Demonstration of teratogenesis by metamorphosis of multipotential cells. Cancer. 1959;12(3):573–83.
27. Giangreco A, Groot KR, Janes SM. Lung cancer and lung stem cells: strange bedfellows? American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2007;175(6):547-53.
28. Kaur S, Singh G, Kaur K. Cancer stem cells: An insight and future perspective. Journal of Cancer Research and Therapeutics. 2014;10(4):846-52.
29. Shackleton M, Quintana E, Fearon ER, Morrison SJ. Heterogeneity in cancer: Cancer stem cells versus clonal evolution. Cell. 2009;138(5):822-9.
30. Shipitsin M, Polyak K. The cancer stem cell hypothesis: In search of definitions, markers, and relevance. Laboratory Investigation. 2008;88:459–63.
31. Clevers H. The cancer stem cell: Premises, promises and challenges. Nature medicine. 2011;17(3):313-9.
32. Yang YM, Chang JW. Current status and issues in cancer stem cell study. Cancer investigation. 2008;26(7):741–55.
33. Li F, Tiede B, Massague J, Kang Y. Beyond tumorigenesis: Cancer stem cells in metastasis. Cell Research. 2007;17(1):3-14.
34. Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. Cell Stem Cell. 2007;1(3):313-23.
35. Pang R, Law WL, Chu AC, Poon JT, Lam CS, Chow AK, et al. A subpopulation of CD26+ cancer stem cells with metastatic capacity in human colorectal cancer. Cell Stem Cell. 2010;6(6):603-15.
36. 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 Nov 23-25 Tehran, Iran2016. 149-50.
37. Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. Nature Reviews Cancer. 2007;7(11):834-46.
38. Besancon R, Valsesia-Wittmann S, Puisieux A, Caron de Fromentel C, Maguer-Satta V. Cancer stem cells: The emerging challenge of drug targeting. Current Medicinal Chemistry. 2009;16(4):394–416.
39. Kamstrup MR, Gniadecki R, Skovgaard GL. Putative cancer stem cells in cutaneous malignancies. Experimental dermatology. 2007;16(4):297–301.
40. Leitch J, Klein G, Tee R, Murdock C, Teo WS. Neurally mediated syncope and atrial fibrillation. The New England Journal of Medicine. 1991;324(7):495-6.
41. Guo W, Lasky JL, 3rd, Wu H. Cancer stem cells. Pediatric Research . 2006;59:59R–64R.
42. Pannuti A, Foreman K, Rizzo P, Osipo C, Golde T, Osborne B, et al. Targeting notch to target cancer stem cells. Clinical Cancer Research. 2010;16(12):3141–52.
43. Patrawala L, Calhoun T, Schneider-Broussard R, Zhou J, Claypool K, Tang DG. Side population is enriched in tumorigenic, stem-like cancer cells, whereas abcg2+ and abcg2- cancer cells are similarly tumorigenic. Cancer Research. 2005;65(14):6207–19.
44. Cheng T, Rodrigues N, Shen H, Yang Y, Dombkowski D, Sykes M, et al. Hematopoietic stem cell quiescence maintained by p21cip1/waf1. Science. 2000;287(5459):1804–8.
45. Yuan Y, Shen H, Franklin DS, Scadden DT, Cheng T. In vivo self-renewing divisions of haematopoietic stem cells are increased in the absence of the early g1-phase inhibitor, p18ink4c. Nature Cell Biology. 2004;6(5):436–42.
46. Dontu G, Al-Hajj M, Abdullah W, Clarke MF, Wicha MS. Stem cells in normal breast development and breast cancer. Cell Proliferation. 2003;36(s1):59–72.
47. Lathia JD, Liu H. Overview of Cancer Stem Cells and Stemness for Community Oncologists. Targeted Oncology. 2017;12(4):387-99.
48. Wicha MS, Dontu G, Al-Hajj M, Clarke MF. Stem cells in the normal and cancerous human breast. Breast Cancer Research and Treatment. 2003;82:S1.
49. Spillane JB, Henderson MA. Cancer stem cells: a review. ANZ journal of surgery. 2007;77(6):464-8.

Downloaded from journal.jmu.ac.ir at 17:55 +0330 on Tuesday October 26th 2021

50. Li Y, Laterra J. Cancer stem cells: Distinct entities or dynamically regulated phenotypes? Cancer Research. 2012;72(3):576–80.
51. Manz MG, Miyamoto T, Akashi K, Weissman IL. Prospective isolation of human clonogenic common myeloid progenitors. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2002;99(18):11872–7.
52. Passegue E, Jamieson CH, Ailles LE, Weissman IL. Normal and leukemic hematopoiesis: Are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics?. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2003;100:11842–9.
53. Copland M, Hamilton A, Elrick LJ, Baird JW, Allan EK, Jordanides N, et al. Dasatinib (BMS -354825) targets an earlier progenitor population than imatinib in primary cml but does not eliminate the quiescent fraction. Blood. 2006;107(11):4532–9.
54. Graham SM, Jorgensen HG, Allan E, Pearson C, Alcorn MJ, Richmond L, et al. Primitive, quiescent, philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to sti571 in vitro. Blood. 2002;99(1):319–25.
55. Jorgensen HG, Allan EK, Jordanides NE, Mountford JC, Holyoake TL. Nilotinib exerts equipotent antiproliferative effects to imatinib and does not induce apoptosis in CD34+ cml cells. Blood. 2007;109(9):4016–9.
56. Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance. Nat Reviews Cancer. 2005;5(4):275–84.
57. Jiang W, Peng J, Zhang Y, Cho WC, Jin K. The implications of cancer stem cells for cancer therapy. International Journal of Molecular Sciences. 2012;13(12):16636-57.
58. Bonnet D. Cancer stem cells: AMLs show the way. Biochemical Society Transactions. 2005;33(6):1531-3.
59. Wang Y, Yang J, Zheng H, Tomasek GJ, Zhang P, McKeever PE, et al. Expression of mutant p53 proteins implicates a lineage relationship between neural stem cells and malignant astrocytic glioma in a murine model. Cancer Cell. 2009;15(6):514–26.
60. Nakano I, Kornblum HI. Brain tumor stem cells. Pediatric Research. 2006;59(4):54R–8R.
61. Wagers AJ, Weissman IL. Plasticity of adult stem cells. Cell. 2004;116(5):639–48.
62. Rizvi AZ, Swain JR, Davies PS, Bailey AS, Decker AD, Willenbring H, et al. Bone marrow-derived cells fuse with normal and transformed intestinal stem cells. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006;103(16):6321–5.
63. Su Sh, Hong F, Liang Y, Zhou J, Liang Y, Chen K, et al. Lgr5 Methylation in Cancer Stem Cell Differentiation and Prognosis-Prediction in Colorectal Cancer. Plos One. 2015;10(11):0143513.
64. Barker N, van Es JH, Kuipers J, Kujala P, van den Born M, Cozijnsen M, et al. Identification of stem cells in small intestine and colon by marker gene Lgr5. Nature. 2007;449(7165):1003–7.
65. Barker N, van Es JH, Jaks V, Kasper M, Snippert H, Toftgard R, et al. Very long-term self-renewal of small intestine, colon, and hair follicles from cycling Lgr5+ve stem cells. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology. 2008;73:351–6.
66. Jaks V, Barker N, Kasper M, van Es JH, Snippert HJ, Clevers H, et al. Lgr5 marks cycling, yet long-lived, hair follicle stem cells. Nature Genetics. 2008;40(11):1291–9.
67. Yamamoto Y, Sakamoto M, Fujii G, Tsuiji H, Kenetaka K, Asaka M, et al. Overexpression of orphan Gprotein-coupled receptor, Gpr49, in human hepatocellular carcinomas with beta-catenin mutations. Hepatology. 2003;37(3):528–33.
68. Fukuma M, Tanese K, Effendi K, Yamazaki K, Masugi Y, Suda M, et al. Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 regulates epithelial cell phenotype and survival of hepatocellular carcinoma cells. Experimental Cell Research. 2013;319(3):113–21.
69. McClanahan T, Koseoglu S, Smith K, Grein J, Gustafson E, Black S, et al. Identification of overexpression of orphan G protein-coupled receptor GPR49 in human colon and ovarian primary tumors. Cancer Biology and Therapy. 2006;5(4):419–26.
70. Tanese K, Fukuma M, Yamada T, Mori T, Yoshikawa T, Watanabe W, et al. G-protein-coupled receptor GPR49 is up-regulated in basal cell carcinoma and promotes cell proliferation and tumor formation. The American Journal of Pathology. 2008;173(3):835–43.
71. Yamanoi K, Fukuma M, Uchida H, Kushima R, Yamazaki K, Katai H, et al. Overexpression of leucinerich repeat-containing G protein-coupled receptor 5 in gastric cancer. Pathology International. 2013;63(1):9–13.
72. Hirsch D, Barker N, McNeil N, Hu Y, Camps J, McKinnon K, et al. LGR5 positivity defines stem-like cells in colorectal cancer. Carcinogenesis. 2013;35(4):849-58.
73. Rabbani H, Ostadkarampour M, Danesh Manesh AH, Basiri A, Jeddi-Tehrani M, Forouzesh F. Expression of ROR1 in patients with renal cancer-a potential diagnostic marker. Iranian Biomedical Journal. 2010;14(3):77-82.

74. Islam F, Qiao B, Smith RA, Gopalan V, Lam AK. Cancer stem cell: fundamental experimental pathological concepts and updates. Experimental and Molecular Pathology. 2015;98(2):184-91.
75. Lee G, Hall RR, Ahmed AU. Cancer Stem Cells: Cellular Plasticity, Niche, and its Clinical Relevance. Journal of Stem Cell Research and Therapy. 2016;6(10:363-383.
76. Aponte PM, Caicedo A. Stemness in Cancer: Stem Cells, Cancer Stem Cells, and Their Microenvironment. Stem Cells International. 2017;2017(2017):1-17.
77. Franco SS, Szczesna K, Iliou MS, Al-Qahtani M, Mobasheri A, Kobolak J, et al. In vitro models of cancer stem cells and clinical applications. BMC Cancer. 2016;16(2):738.
78. Dragu DL, Necula LG, Bleotu C, Diaconu CC, Chivu-Economescu M. Therapies targeting cancer stem cells: Current trends and future challenges. World Journal Stem Cells. 2015;7(9):1185-201.

Downloaded from journal.jmu.ac.ir at 17:55 +0330 on Tuesday October 26th 2021