

سلول‌های بنیادی طبیعی و سرطانی خونی: داروها و سمیت

نویسندگان: آسیه آراموش^۱ و عذرا ربّانی چادگانی^۱

۱. دانشگاه تهران، مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، گروه بیوشیمی، تهران، ایران.
۲. دانشگاه صنعتی مالک اشتر، دانشکده فناوری زیستی، گروه بیوشیمی-بیوفیزیک، تهران، ایران

E-mail: arabbani@ut.ac.ir

*نویسنده مسئول: عذرا ربّانی چادگانی

چکیده

در بسیاری از سلول‌های سوماتیک موجودات پرسلولی، سلول‌هایی تحت عنوان سلول‌های بنیادی وجود دارند که در فیزیولوژی بدن بسیار مهم هستند. سلول‌های بنیادی سه ویژگی عمده دارند: ۱. توانایی خود تجدیدشوندگی؛ ۲. توانایی تکثیر نامحدود؛ ۳. توانایی تمایز به انواع مختلف سلولی. زمانی که سلول بنیادی تقسیم می‌شود، یک سلول مشابه خود و یا سلول تحت عنوان سلول اجدادی را ایجاد می‌نماید. سلول‌های اجدادی قدرت تکثیر کمترین نسبت به سلول‌های بنیادی داشته و در نهایت به انواع سلول‌های بالغ تبدیل می‌شوند.

تحقیقات نشان می‌دهد که شباهت‌های بسیار میان سلول‌های بنیادی طبیعی و سرطانی وجود دارد. بنابراین، به نظر می‌رسد که سلول‌های بنیادی در ایجاد برخی از انواع سرطان‌ها مانند سرطان‌های خون، سینه و مغز نقش داشته باشند. با توجه به این شباهت‌ها، این احتمال وجود دارد که سلول‌های بنیادی سرطانی، در اثر جهش در سلول‌های بنیادی طبیعی حاصل شده‌اند؛ چراکه هر دو نوع سلول در فاز G₀ چرخه سلولی قرار دارند.

مطالعات نشان داده روش‌های شیمی‌درمانی معمول در درمان سرطان‌های خونی، سلول‌هایی را که از نظر متابولیسمی و تقسیمی فعال هستند، هدف قرار می‌دهند و دارای اثراتی سوء بر سلول‌های بنیادی طبیعی و فاکتورهای رشد خونی هستند. بنابراین، این روش‌ها قادر به حذف سلول‌های بنیادی سرطانی نیستند و اجازه به رشد مجدد تومور می‌دهند. پیشنهاد می‌گردد محققان ترکیبات جدید و استراتژی‌های درمانی را توسعه دهند که به صورت انتخابی، سلول‌های بنیادی سرطانی، به ویژه مارکرهای سطحی آن‌ها را هدف گیرند؛ چراکه این داروها به‌طور مؤثرتری تومور را نسبت به درمان‌های کنونی ریشه‌کن خواهند نمود.

واژگان کلیدی: سلول‌های بنیادی، سلول‌های بنیادی سرطانی، سلول‌های بنیادی خونی، سمیت، داروهای ضد سرطان.

مقدمه

خود تجدیدشوندگی (Self-renewal) و تمایز به چندین نوع سلول، تولید تومور کنند. چنین سلول‌هایی در تومور به صورت جمعیتی مجزا باقی می‌مانند و سبب متاستاز و ایجاد تومور جدید می‌شوند (۳).

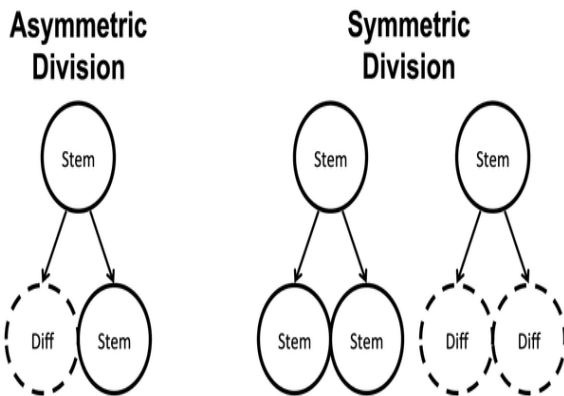
این مقاله، مروری بر سلول‌های بنیادی طبیعی و سرطانی خونی، فاکتورهای رشد تحریک‌کننده تکثیر آن‌ها و تأثیر برخی داروها که قادر به ایجاد سمیت برای تولید و تکثیر این فاکتورها و سلول‌های بنیادی خونی هستند، می‌پردازد. اگرچه بهترین راه جهت بررسی میزان سمیت، مطالعه بر سیستم‌های حیوانی است، ولی بیشتر مطالعاتی که در این مقاله مروری آمده است از مطالعات *in vivo* حاصل شده است؛ چراکه در مطالعات *in vivo* ملاحظات اخلاقی و اقتصادی بسیاری وجود دارد.

سلول‌های بنیادی

سلول‌های بنیادی در اکثر موجودات پرسلولی حضور دارند و برای فیزیولوژی بدن ضروری می‌باشند. درحقیقت، تمامی بافت‌های بدن دارای منبعی از سلول‌های بنیادی هستند تا در مواقع آسیب، قادر به جبران آسیب‌ها باشند. سلول‌های بنیادی طبیعی دارای خاصیت خود تجدیدشوندگی هستند و وجود این خاصیت به علت فعالیت آنزیم تلومراز در آن‌هاست؛ به طوری که طول تلومر در آن‌ها بعد از تکثیر سلولی همواره ثابت می‌ماند (۴). این امر بدین معناست که این سلول‌ها در معرض پیری قرار نمی‌گیرند و پتانسیل تکثیر نامحدودی دارند. سلول‌های بنیادی توسط انواع ویژه‌ای از سلول‌ها به نام بستر (niche) احاطه شده‌اند (مانند سلول‌های استرومایی در مغز استخوان). شواهد نشان می‌دهد که بستر، در نگهداری سلول‌های بنیادی و خاصیت خود تجدیدشوندگی آن‌ها نقش دارد. بستر تنظیم می‌کند که سلول بنیادی در اثر تکثیر، سلولی مشابه خود به وجود آورد یا سلولی تمایز یافته‌تر را ایجاد کند (۵). بنابراین، سیگنال‌های پاراکرین به صورت پیوسته از سلول‌های بستر به سلول‌های بنیادی می‌رسد تا آن‌ها توانایی خود تجدیدشوندگی خود را حفظ کنند.

سلول‌های بنیادی در اکثر موجودات پرسلولی حضور دارند و از آن‌ها می‌توان در تولید سلول‌ها و بافت‌های مختلف، به ویژه در مواقع آسیب استفاده کرد. سلول‌های بنیادی در اثر تکثیر، سلول‌هایی تحت عنوان سلول‌های اجدادی (Progenitor cells) را ایجاد می‌نمایند (۱). سلول‌های اجدادی قبل از تمایز کامل، چندین تقسیم میتوز را طی می‌کنند، بنابراین قدرت تکثیر محدودتری نسبت به سلول‌های بنیادی دارند. گرچه سلول‌های بنیادی و سلول‌های اجدادی، هر دو به طور مشابه طیف وسیعی از سلول‌های تمایز یافته را ایجاد می‌کنند، ولی این دو نوع سلول از نظر توانایی تکثیر و حفظ حالت نامتمایز سلولی برای مدتی طولانی تفاوت دارند. با هر تقسیم سلولی، سلول‌های حاصل از سلول‌های بنیادی تمایز بیشتری می‌یابند و همراه با کسب تمایز، قدرت تکثیر خود را از دست می‌دهند. سلول‌های خونی، طول عمر محدودی دارند و به صورت دائم، در اثر تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی موجود در مغز استخوان جایگزین می‌شوند. این فرایند توسط عده‌ای از فاکتورهای رشد خونی کنترل می‌شود. درحقیقت، فاکتورهای رشد خونی سبب بقا، تکثیر و ایجاد سلول‌های اجدادی نابالغ می‌گردند. مطالعات متعددی نشان داده که برخی از فاکتورهای رشد سبب تکثیر گرانولوسیت‌ها و ماکروفاژها می‌گردند. از این فاکتورها می‌توان به ایتروکین-۳، فاکتورهای تحریک‌کننده کلونی گرانولوسیت- ماکروفاژ و ایتروپوئین اشاره نمود (۲).

سلول بنیادی سرطانی، سلول‌هایی هستند که در تومورها یا سرطان‌های خون یافت می‌شوند و ویژگی‌های مربوط به سلول‌های بنیادی عادی را دارند؛ به ویژه توانایی تبدیل شدن به همه انواع سلولی که در اندام میزبان یافت می‌شود. فرضیه‌ای وجود دارد که این سلول‌ها از سلول‌های بنیادی در اثر جهش حاصل می‌شوند. سلول‌های بنیادی سرطانی، تومورزا هستند. ممکن است سلول‌های بنیادی سرطان از طریق فرایند



شکل ۱. تقسیم متقارن و نامتقارن سلول‌های بنیادی.

در اثر تقسیم نامتقارن یک سلول بنیادی و یک سلول اجدادی حاصل می‌شود. در اثر تقسیم متقارن، دو سلول اجدادی یا دو سلول بنیادی حاصل می‌شود.

همیشه در بدن، توازن بین خود تجدیدشوندگی و تمایز وجود دارد و این توازن به شدت تنظیم شده است و به فاکتورهای درونی و بیرونی بستگی دارد. نقص در این فرایندها، باعث ایجاد بدخیمی‌هایی مانند سرطان می‌گردد (۹،۱۱).

تعداد سلول‌های بنیادی طبیعی در بافت‌های افراد بالغ بسیار کم است. تعداد کم این سلول‌ها، درحقیقت مکانیسمی برای محافظت آن‌ها در برابر سرطان است. به طوری که اگر تعداد آن‌ها زیاد بود و به صورت کنترل نشده و نامحدود در بافت‌ها تکثیر می‌یافتند، احتمال سرطانی شدن این سلول‌ها به شدت افزایش می‌یافت؛ زیرا احتمال اینکه یکی از این سلول‌های در حال تکثیر، جهش‌های لازم برای سرطانی شدن را به دست آورد، بسیار زیاد می‌بود. ویژگی خودتجدیدشوندگی به علت ارتباطی که با سرطان و انواع بدخیمی‌ها دارد، از بارزترین ویژگی‌های سلول‌های بنیادی است و این ویژگی سلول‌های بنیادی با بعضی از انواع سرطان‌های انسانی مرتبط است. جمعیت محدودی با ویژگی‌های خاص بیولوژیکی به نام سلول‌های آغازگر تومور در سرطان‌های سیستم‌های خونی، مغز و سینه شناسایی شده‌اند (۱۲،۱۳). این سلول‌ها توانایی خود تجدیدشوندگی، تکثیر و تبدیل به انواع مختلف سلولی در جمعیت توموری و ایجاد جمعیت زیادی از

درحقیقت، تعداد سلول‌های بنیادی در بافتی خاص توسط تعداد و اندازه سلول‌های بستر تنظیم می‌شود. به علاوه، سلول‌های بستر منبع مولکول‌هایی هستند که مسیرهای انتقال سیگنال (signal transduction) را در سلول‌های بنیادی فعال می‌کنند و مانع از تمایز آن‌ها می‌شوند. زمانی که سلول بنیادی تقسیم می‌شود، یکی از سلول‌های دختری حاصل از تقسیم در بستر باقی می‌ماند و دیگری بستر را ترک می‌کند و مسیرهای مرتبط با تمایز در سلولی که بستر را ترک می‌کند، فعال می‌شوند (۶،۷). شواهد مختلفی نشان می‌دهد که پیام‌های صادره از سلول‌های بستر، موضعی هستند و سلول دختری که بستر را ترک می‌کند، این سیگنال‌ها را دریافت نمی‌نماید. عناصر کلیدی که باعث عدم تمایز سلول‌های بنیادی می‌شوند، در طول زمان حفاظت شده‌اند. می‌توان گفت حالت تمایز یافته، حالت اصلی برای سلول‌های بدن از جمله سلول‌های بنیادی بافت‌های بالغ است و سلول‌ها تمایز می‌یابند، مگر اینکه سیگنال‌های عدم تمایز را به صورت موضعی دریافت نمایند (۷،۸).

به طور کلی، سلول‌های بنیادی دو نوع تکثیر دارند: ۱. تکثیر متقارن؛ ۲. تکثیر نامتقارن. در اثر تکثیر متقارن سلول‌های بنیادی، دو سلول دختری حاصل می‌شود که یا هر دو ویژگی‌های سلول‌های بنیادی را حفظ می‌کنند و یا ایجاد دو سلول اجدادی می‌نمایند. در اثر تکثیر نامتقارن، دو سلول دختری حاصل می‌شود که یکی در بستر باقی می‌ماند (سلول بنیادی) و دیگری بستر را ترک می‌نماید (سلول اجدادی) (شکل ۱). سلول‌های اجدادی حاصل، تکثیر می‌یابند و در حین تکثیر تمایز نیز می‌یابند. پس از تمایز کامل، سلول‌های اجدادی خاصیت خود تجدیدشوندگی خود را از دست می‌دهند (۵). تمایز سلول‌های اجدادی به واسطه حساسیت سلول‌های بنیادی به سیگنال‌های بستر و محیط خارج سلولی تنظیم می‌شود.

سلول‌های بنیادی سرطانی در سرطان خون، ریه، تخمدان، پروستات، سینه، مغز و روده شناسایی شده‌اند (۱۵-۱۸). با مطالعه‌ای که بر روی مدل‌های حیوانی صورت گرفته است، به نظر می‌رسد که توانایی سلول‌های بنیادی سرطانی نسبت به سایر سلول‌های تومور در ایجاد سرطان صد برابر است و هر نوع سرطان، مارکر سطح سلولی خاص خود را دارد. اخیراً آنتی‌ژن (CTA) Cancer/testis شناسایی شده است که بیان آن در بافت‌های طبیعی، تنها به سلول‌های بنیادی محدود می‌شود و در سلول‌های طبیعی و تمایز یافته، این پروتئین یا بیان نمی‌شود و یا بیان آن بسیار محدود است. همچنین در تومورهای بدخیم، بیان این آنتی‌ژن تنها در سلول‌های بنیادی سرطانی محدود شده است (۱۹).

بر اساس مدل سلول‌های بنیادی سرطانی، این سلول‌ها دارای سه خاصیت هستند: ۱. خود تجدیدشوندگی؛ ۲. ناهمگنی (پتانسیل تمایز به انواع مختلف سلولی)؛ ۳. مقاومت نسبت به مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی. به علت وجود همین ویژگی‌هاست که روش‌های درمانی متعارف قادر به از بین بردن سرطان نیستند؛ چرا که این روش‌های درمانی بیشتر بر روی سلول‌های تمایز یافته تأثیر می‌گذارند (۲۰). تبدیل سلول‌های بنیادی طبیعی به سلول‌های بنیادی سرطانی در اثر تجمع تغییرات ژنتیکی (مانند جهش در انکوژن‌ها، ژن‌های سرکوبگر تومور (Tumor suppressor gene) و ژن‌های مربوط به سیستم تعمیر جفت باز ناجور در DNA (mismatch) و یا تغییرات اپی‌ژنتیک (متیلاسیون DNA و متیلاسیون، استیلاسیون هیستون‌ها) حاصل می‌شود (شکل ۲) (۲۱).

سلول‌های بدخیم را دارند. این سلول‌های بدخیم با ویژگی‌های عملکردی مشابه سلول‌های بنیادی را سلول‌های بنیادی سرطانی می‌نامند. به نظر می‌رسد که سلول‌های بنیادی سرطانی در اثر جهش در سلول‌های بنیادی طبیعی یا سلول‌های اجدادی حاصل می‌شوند (۱۲).

سلول‌های بنیادی سرطانی

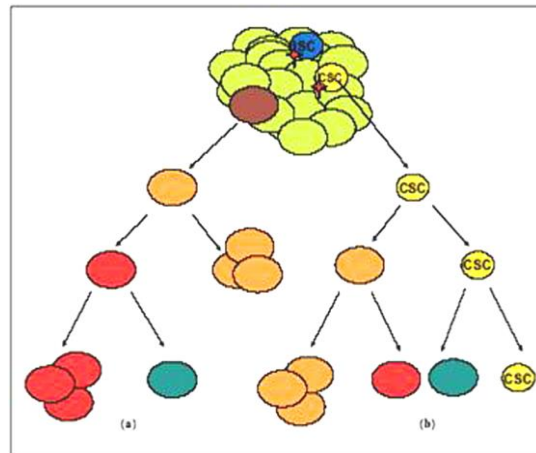
فرضیه شباهت میان سلول‌های بنیادی سرطانی با سلول‌های بنیادی طبیعی، برای اولین بار توسط Rudolf Virchow و Julius Conheim بر اساس شباهت‌های میان سلول‌های سرطانی و جنینی، در قرن نوزدهم بیان شد. فرضیه Virchow بیان می‌داشت که سرطان در اثر فعال شدن سلول‌های خاموش در بافت‌های بالغ که بقایای سلول‌های دوران جنینی هستند، حاصل می‌شود. در سال ۱۹۹۷، Bonnet و Dick مجموعه‌ای از سلول‌ها را در بیماران Acute myeloid Leukemia جداسازی کردند که دارای پروتئین سطحی CD34+CD38- بودند. پس از انتقال این سلول‌ها به موش‌هایی که نقص سیستم ایمنی (NOD/SCID: non-obese/severe combined immunodeficiency SCID) داشتند، موش‌ها نیز دچار این بیماری شدند. این محققین بیان داشتند که این جمعیت محدود سلول‌ها، دارای ویژگی کلونوزنیک هستند و قادر به ایجاد سرطان می‌باشند. کشف سلول‌های CD34+CD38- اولین دلیل حضور سلول‌های بنیادی سرطانی در بیماری خونی بود و پایه‌ای برای تحقیقات بعدی بر روی تومورهای جامد گردید (۱۴). Al-hajj و همکاران اولین کسانی بودند که سلول‌های بنیادی سرطانی را در سرطان سینه بررسی نمودند. در این سرطان، تنها سلول‌ها با مارکر سطح سلولی CD44+CD24-low قادر به ایجاد سرطان در موش دارای نقص سیستم ایمنی هستند. مطابق با مدل سلول‌های بنیادی سرطانی، بافت‌های توموری حاوی سلول‌های پراکنده‌ای هستند که تنها بعضی از این سلول‌ها قادر به ایجاد سرطان و متاستاز هستند و این سلول‌ها کمتر از ۵ درصد سلول‌های توموری را تشکیل می‌دهند. هم‌اکنون

سلول‌های بنیادی در فاز ایستا و به صورت تمایز نیافته تا زمان تحریک است که در شرایط تحریک، سلول‌ها را برای تقسیم و ایجاد سلول‌های جدید تحریک می‌کند. بنابراین سیگنال‌های محیطی و موضعی بر روی سلول‌های بنیادی سرطانی نیز تأثیر می‌گذارند و بر روی آغاز و رشد تومور نقش دارند.

شباهت‌هایی میان مسیرهای سیگنال‌دهی که تکثیر سلول‌های بنیادی طبیعی را کنترل می‌کنند (کنترل خود تجدیدشوندگی) و آن‌هایی که باعث تکثیر سلول‌های بنیادی سرطانی می‌گردند، وجود دارد [۷]. عدم تنظیم مسیرهای سیگنال‌دهی، نظیر مسیرهای Notch، Wnt، catenin، Sonic hedgehog (Shh)، فاکتور Bmi-1، ژن‌های خانواده Hox، منجر به تبدیل سلول‌های بنیادی طبیعی به سرطانی می‌شود (۲۳).

سلول‌های بنیادی مغز استخوان و فاکتورهای تحریک‌کننده رشد

سیستم خونی، شامل طیف وسیعی از سلول‌ها است که مرتباً در حال تکثیر و تمایز هستند. این سلول‌ها در مغز استخوان به انواع سلول‌های اریتروئیدی، گرانولوسیتی، ماکروفاژی، مگاکاریوسیتی و سلول‌های لنفوئیدی (لنفوسیت‌های T، B و سلول‌های کشنده طبیعی) متمایز می‌گردند (سلول‌های بنیادی خون‌ساز با سلول‌های بنیادی جنینی متفاوت‌اند. سلول‌های بنیادی جنینی می‌توانند به تمام انواع سلول‌های بدن تبدیل شوند (۲۴). تولید عظیم سلول‌ها توسط سلول‌هایی در مغز استخوان به نام سلول‌های بنیادی خونی صورت می‌گیرد که این سلول‌ها در مغز استخوان افراد بالغ حضور دارند (۲۵). مغز استخوان، بافتی به شدت پیچیده و نظم یافته است که عملکرد آن به وسیله انواع فاکتورهای رشد و میان‌کنش با سلول‌های استرومایی تنظیم می‌گردد. این فاکتورها بقا و تکثیر سلول‌های اجدادی اولیه را تنظیم می‌کنند و بر تمایز و فعالیت‌های عملکردی سلول‌ها در مراحل آخر تمایز نیز تأثیر گذارند (شکل ۳) (۲۶، ۲۷).



شکل ۲: پیشرفت تومور بر اساس مدل سلول‌های بنیادی سرطانی.

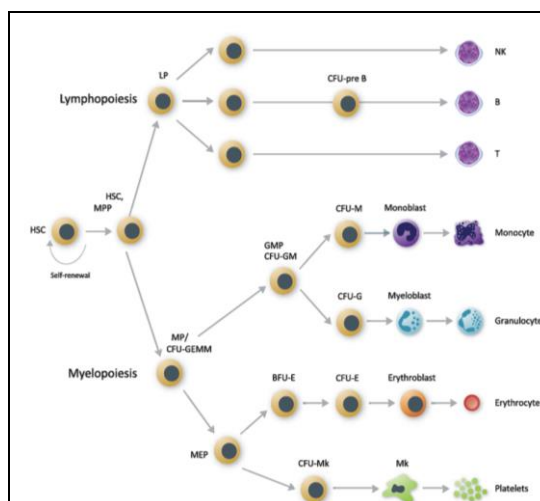
سبز: سلول‌های بستر، آبی: سلول‌های بنیادی، زرد: سلول‌های بنیادی سرطانی، ستاره قرمز: مولکول‌های چسبنده، نارنجی، قرمز، قهوه‌ای و فیروزه‌ای: سلول‌هایی که دچار تغییرات ژنتیکی شده‌اند (۲۲)

سلول‌های بنیادی سرطانی، در اثر جهش در سلول‌های بنیادی طبیعی، سلول‌های اجدادی طبیعی، سلول‌های بالغ یا سلول‌های سرطانی حاصل می‌شوند. از آنجایی که سلول‌های بنیادی سرطانی بسیار بدخیم هستند و باعث آغاز و بقای بدخیمی می‌گردند، تمایز زدایی سلول‌های سرطانی، مکانیسمی است که طی آن سلول‌های توموری بسیار بدخیمی حاصل می‌شوند و پیشرفت تومور را تحریک می‌نمایند (۲۲).

سلول‌های بنیادی سرطانی، در بعضی از ویژگی‌ها با سلول‌های بنیادی طبیعی شباهت‌هایی دارند و به عبارتی سلول‌های بنیادی سرطانی، مسئول تمامی بدخیمی‌ها در تومورهای اولیه هستند. آنچه که سلول‌های بنیادی طبیعی را از سلول‌های بنیادی سرطانی تمایز می‌دهد، عدم کنترل صحیح بر تکثیر سلول‌های بنیادی سرطانی است؛ یعنی سلول‌های بنیادی سرطانی بدون هیچ محدودیتی تکثیر می‌یابند. محققین سالیان متمادی است که به شباهت میان سلول‌های بنیادی طبیعی و سرطانی پی برده‌اند؛ اما اینکه منشأ سلول‌های بنیادی سرطانی، سلول‌های بنیادی طبیعی می‌باشد هنوز مورد سؤال است. همان‌طور که گفته شد، نقش سیگنال‌های بستر، نگهداری

در نتیجه، تمامیت ژنتیکی خود را حفظ کنند. در مطالعه‌ای که با کشت سلول‌های اجدادی انسانی انجام شد، مشخص گردید که سلول‌های اجدادی، تنها پس از تحریک با ترکیبی از سیتوکین‌ها تکثیر می‌یابند (۲۹). سلول‌های بنیادی دارای آنتی‌ژن‌هایی خاص در سطح خود هستند که از این مارکرها جهت شناسایی و جداسازی این سلول‌ها استفاده می‌گردد. سلول‌های بنیادی خون‌ساز انسانی، دارای مارکرها $c\text{-kit}$, $CD34$ ، $sca1$ در سطح خود می‌باشند. این سلول‌ها مارکر Lin را دارا نمی‌باشند یا آن را به مقدار کمی بیان می‌کنند (Lin^{-}/low). برای مقاصد پزشکی و پیوند، سلول‌های با مارکرها $CD34^{+} Thy1^{+} Lin^{-}$ بیشترین شانس را برای پیوند دارند. روش دیگر برای خالص‌سازی این سلول‌ها، رنگ‌آمیزی با رنگ‌های فلوروسنت بر پایه خاصیت خارج‌سازی رنگ‌های Rhodamin 123 و Hoechst 33342 توسط این سلول‌ها می‌باشد. در ترکیب این دو نوع رنگ‌آمیزی، سلول‌هایی که با این دو رنگ نمی‌گیرند یا کم رنگ می‌گیرند $Hoechst\ low\ Rho\ low$ غنی از سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌باشند. در بررسی‌هایی که انجام شده، مشخص گردیده که سلول‌های بنیادی مغز استخوان موش دارای مارک‌هایی متفاوت با نوع انسانی می‌باشند و در سطح خود دارای آنتی‌ژن‌های $CD34^{+}/C-kit^{+}/Sca-1^{+}/Lin^{-}$ هستند (۳۱-۲۹).

تصمیم سلول برای رفتن به سمت تمایز یا خود تجدیدشوندگی، به مقدار زیادی بستگی به علامت‌هایی دارد که سلول از محیط خارج و یا داخل دریافت می‌دارد. این علامت‌ها، گاهی اوقات سلول را وادار به تکثیر و رشد می‌نماید، مانند فاکتورهای رشد از جمله $HOXB4$ ($Homeobox\ B4$), SCF ($Stem\ Cell\ Factor$) و در پاره‌ای از موارد دیگر نقش‌های مهمی خواهند داشت، مانند $TGF-b$ ($Transforming\ growth\ factor-b$) یا $TNFa$ ($Tumor\ Necrosis\ Factor-a$). فاکتورهای تحریک‌کننده کلنی ($Colony\ Stimulating\ Factor, CSF$) نیز گروهی از هورمون‌های گلیکوپروتئینی هستند که جهت بقا، تکثیر و تمایز سلول‌های اجدادی خونی لازم هستند. چندین دسته از این فاکتورها



شکل ۳: تولید انواع سلول‌های خونی توسط سلول‌های بنیادی خون‌ساز.

HSC: سلول‌های بنیادی خونی. HSC: سلول‌های بنیادی خونی. MPP: سلول‌های اجدادی چندقوه‌ای. MP: سلول‌های اجدادی میلوئیدی. LP: سلول‌های اجدادی لنفوئیدی. CFU-GEMM: واحدهای تشکیل‌دهنده کلنی گرانولوسیت/اریتروسیت/ماکروفاژ/مگاکاریوسیت. CFU-E: واحد تشکیل‌دهنده کلنی اریتروئیدی. CFU-Mk: واحد تشکیل‌دهنده کلنی مگاکاریوسیت. CFU-M: واحد تشکیل‌دهنده کلنی ماکروفاژ. CFU-G: واحد تشکیل‌دهنده کلنی گرانولوسیت. CFU-GM: واحد تشکیل‌دهنده کلنی ماکروفاژ/گرانولوسیت (۲۸).

درحقیقت، تمامی سلول‌های خونی از سلول‌های بنیادی خونی مشتق می‌گردند. یکی از ویژگی‌های این سلول‌ها، توانایی آن‌ها برای ثابت نگه‌داشتن تعداد خودشان است. سلول‌های اجدادی نیز از سلول‌های بنیادی حاصل می‌شوند و سپس می‌توانند به انواع سلول‌های خونی تمایز یابند. در مراحل میانی، تعدادی سلول حد واسط وجود دارد که وظیفه آن‌ها، تکثیر این سلول‌ها قبل از بلوغ کامل است. در حالت معمول، بیشتر سلول‌های بنیادی در فاز ساکن G_0 قرار دارند و در زمانی مشخص، تنها تعداد کمی از این سلول‌ها سیستم خونی را ایجاد می‌کنند. بنابراین سلول‌های بنیادی در فاز G_0 قرار دارند و به صورت تصادفی فعال می‌شوند و تکثیر می‌یابند. به نوعی، این سلول‌ها در این فاز فرصت می‌یابند تا DNA آسیب‌دیده خود را ترمیم کنند و

بنیادی سرطانی لوکمی وجود دارد، این است که سلول‌های بنیادی طبیعی خونی که طول عمر زیادی دارند، با گذشت زمان دچار تغییرات ژنتیکی شده‌اند که در اثر تجمع این جهش‌ها تبدیل به سلول‌های سرطانی شده‌اند. همچنین سلول‌های بنیادی طبیعی با توجه به اینکه خاصیت خود تجدیدشوندگی دارند، برای سرطانی شدن نیاز به جهش‌های کمتری نسبت به سلول‌های معمولی دارند. در مطالعه‌ای که توسط بلیر^۱ و همکارانش انجام گرفت، مشخص شد که سلول‌های بنیادی سرطانی در لوکمی Thy-1 و c-Kit را که دو مارکر سطح سلولی سلول‌های بنیادی طبیعی خونی هستند را بیان نمی‌دارند. بنابراین، به نظر می‌رسد که طی تغییرات انجام شده در طول سالیان متمادی، این سلول‌ها این دو مارکر سطح سلولی را از دست داده‌اند (۱۲).

سلول‌های بنیادی خونی و داروها

مسئله‌ای که در مطالعات سم‌شناسی^۲ وجود دارد، شناسایی عواملی است که برای سلول‌ها ایجاد سمیت می‌کنند تا بتوان از این سمیت‌ها جلوگیری نمود. عوامل سمی می‌توانند باعث ایجاد سمیت در سلول‌های خونی، چه برای سلول‌های بالغ و چه برای سلول‌های بنیادی و سلول‌های اجدادی گردند (۲۴). مطالعات مختلف نشان داده که استفاده از داروهای شیمی‌درمانی می‌تواند باعث ایجاد اثرات جانبی بر بافت‌های مختلف بدن، به‌ویژه بر سلول‌های مغز استخوان در سلول‌های بالغ، اجدادی و حتی سلول‌های بنیادی گردد (۳۹).

به‌عنوان مثال، یکی از رایج‌ترین عوارض جانبی ناشی از استفاده از داروهای شیمی‌درمانی، کاهش نوتروفیل و پلاکت‌های خونی است. از آنجایی که داروهای ضد سرطان در مقادیر بالا، طولانی‌مدت و در ترکیب با هم استفاده می‌گردند، استفاده از آن‌ها منجر به ایجاد اثرات جانبی از جمله مهار تکثیر سلول‌های مغز استخوان و به دنبال آن، کم‌خونی و عفونت ناشی از کاهش گلبول‌های سفید می‌گردد (۴۰). به‌عنوان مثال، در مطالعه‌ای که

شناسایی شده‌اند که رشد ماکروفاژها، گرانولوسیت/ ماکروفاژها، گرانولوسیت، اریتروسیت‌ها و سلول‌های اجدادی چندقوه‌ای را تحریک می‌کنند. بسیاری از بافت‌ها، این فاکتورهای گلیکوپروتئینی را تولید می‌کنند؛ اما بافت ریه، غنی از این فاکتورها برای شرایط *in vitro* است. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که این فاکتورها در موجودات مختلف دارای ویژگی هستند (۳۲) و عوامل مختلفی در میزان سنتز این فاکتورها نقش دارند که از میان آن‌ها می‌توان به ایندومتاسین و تئوفیلین و pH محیط اشاره نمود که سنتز این پروتئین‌ها را افزایش می‌دهند (۳۳-۳۵). شواهد مختلف نشان می‌دهد که اگر از محیط کشت سلول‌های بنیادی، فاکتورهای تحریک‌کننده کلنی گرانولوسیتی و ماکروفاژی حذف شود، سلول‌های بنیادی دچار مرگ می‌شوند. در شرایطی خاص مانند کم‌خونی، اگر میزان پروتئین Epo بالا رود، قدرت بقای سلول‌های اجدادی نیز افزایش می‌یابد و اگر میزان این پروتئین کاهش یابد، بسیاری از سلول‌های اجدادی دچار آپتوز می‌گردند.

سلول‌های بنیادی سرطانی در سیستم‌های خونی

بیشتر دانسته‌ها در مورد سلول‌های بنیادی سرطانی، از آزمایشات ناشی از سیستم‌های خونی بر روی افراد سالم و سرطانی حاصل شده است. در دهه‌های اخیر، بسیاری از ویژگی‌های زیستی، فیزیکی و نموی سلول‌های بنیادی سیستم خونی به‌خوبی شناسایی شده است. اولین افرادی که سلول‌های بنیادی لوکمی را جدا ساختند، Dick و همکارانش بودند. آن‌ها دریافتند که سلول‌های بنیادی سرطانی در لوکمی، دارای مارکر CD34+CD38 هستند و از نظر وجود این مارکر با سلول‌های بنیادی طبیعی خونی مشابه‌اند و به نظر می‌رسد که این سلول‌های سرطانی از انواع طبیعی حاصل شده‌اند (۳۶ و ۳۷). سرطان‌های سلول‌های خونی مانند لوکمی، از انواع تومورهای جامد بسیار متفاوت هستند. سلول‌های بنیادی سرطانی در acute myelogenous، chronic myelogenous leukemia (CML) leukemia (AML) و acute lymphoblastic leukemia (ALL) نیز شناسایی شده‌اند (۳۸). فرضیه‌ای که برای سلول‌های

¹. Blair

². Toxicology

شده است که این دارو نیز سبب افزایش میزان فاکتورهای تحریک‌کننده کلنی در سلول‌های ریوی می‌گردد که به دنبال آن افزایش در تکثیر سلول‌های بنیادی خونی رخ می‌دهد. در این مطالعه نیز این افزایش تا غلظت $1\mu\text{g/ml}$ اتفاق می‌افتد و در غلظت‌های بالاتر اثر مهاری دارد. استفاده از پروستوگلان‌دین‌های نوع E و cAMP می‌تواند در کاهش این اثر کمک نماید (۳۳). مطالعات فوق به همراه بررسی‌های متعدد دیگر، حاکی از حساس بودن مغز استخوان به‌عنوان اولین بافت تحت تأثیر پس از استفاده از اکثر داروها، به‌ویژه داروهایی که در شیمی‌درمانی به‌کار می‌روند، است. البته مهار تکثیر سلول‌های مغز استخوان و کاهش سلول‌های خونی معمولاً بلافاصله پس از استفاده از داروهای شیمی‌درمانی دیده می‌شود و در برخی از بیماران، این حالت ممکن است پس از چند هفته به بهبود بیانجامد و در برخی دیگر همچنان ادامه یابد و منجر به مرگ بیمار گردد (۴۸). مطالعات اخیر، اثرات سمی داروهای ضد سرطان مانند اتوپوساید یا نولبین (Etoposide, Navelbine) را بر روی سلول‌های بنیادی مغز استخوان را نشان داده است؛ به‌طوری‌که حتی در حضور فاکتورهای رشد CSF مانع از رشد و نمو و تکثیر این سلول‌ها می‌گردد (۵۰).

این مطالعات نشان می‌دهند، درمان‌هایی که سلول‌های بنیادی سرطانی را هدف می‌گیرند، مشکلات بسیاری پدید می‌آورند. به‌عنوان مثال، داروهایی که سلول‌های بنیادی سرطانی را نشانه می‌گیرند، ممکن است سلول‌های بنیادی طبیعی را نیز از بین ببرند. به‌عنوان مثال، افزایش دما (hyperthermia) یکی از روش‌هایی که به همراه روش‌های شیمی‌درمانی برای درمان سرطان به‌کار می‌رود، باعث کاهش فاکتورهای تحریک‌کننده کلنی می‌شود. همان‌طور که ذکر گردید، این فاکتورها در تکثیر و بقای سلول‌های بنیادی طبیعی نقش دارند (۵۱). در این راستا، ربانی و گلیایی نیز نشان دادند که افزایش دما تا 40°C درجه سانتی‌گراد سبب کاهش تولید فاکتورهای تحریک‌کننده کلونی در ریه موش می‌گردد. مطالعات آن‌ها نشان داده شده است که یکی از علل این کاهش،

توسط گوریرو^۱ و همکارانش انجام گردید، مشخص شد که استفاده از داروهای آلکیل‌کننده DNA می‌تواند منجر به کاهش نوتروفیل خون و به دنبال آن، عفونت در بیماران سرطانی می‌گردد (۴۱). گیسیون^۲ و همکارانش نیز سرکوب شدید سلول‌های مغز استخوان را در موش Balb/c در اثر استفاده از داروی Busulphan گزارش کردند (۴۲). همچنین نشان داده شده که استفاده از آنتراسیکلین‌ها، به‌ویژه آدریامایسین و دانومایسین نیز باعث اثرات جانبی شدیدی بر مغز استخوان، به‌ویژه بر سلول‌های میلوئیدی می‌گردند (۴۳). آدریامایسین باعث کاهش شدید سلول‌های لوکوسیت، پلاکت و به‌سبب آن کم‌خونی شدید نیز می‌گردد (۴۴). همچنین داروی دانومایسین که به‌صورت عمده در درمان انواع لوکمی به‌کار گرفته می‌شود، سبب اپاپتوز در سلول‌های بنیادی مغز استخوان موش Balb/c حتی در غلظت‌های اندک می‌گردد (۴۵، ۴۶). داروهای ضد التهاب مانند توفیلین و IBMX از خانواده متیل زانتین‌ها که در درمان بیماری‌های آسم به‌کار می‌روند، باعث افزایش میزان فاکتورهای تحریک‌کننده کلنی و افزایش تکثیر سلول‌های بنیادی تا غلظت $10\mu\text{g/ml}$ می‌گردد و در غلظت‌های بالاتر اثر مهاری و سمیت دارند. مطالعات بیشتر نشان داده است که این فاکتورها اثرات مهاری خود را از طریق کاهش میزان فاکتور تحریک‌کننده کلنی می‌گذارند و به‌صورت مستقیم بر سلول‌های اجدادی مغز استخوان تأثیر نمی‌گذارند (۳۴). مهار آنزیم cAMP فسفودی استراز و افزایش میزان اریتروپوئیتین در موش صحرائی و تعدیل فعالیت سلول‌های دزیتی توسط متیل زانتین‌ها (۴۷، ۴۸) و اثرات مهاری متیل زانتین‌ها بر میزان بقا و تمایز سلول‌های بنیادی مغز استخوان نیز گزارش شده است (۴۹).

در مطالعه‌ای اثرات ایندومتاسین که یک داروی ضد التهابی غیراستروئیدی است، بر تولید فاکتورهای تحریک‌کننده کلونی مورد بررسی قرار گرفت. نشان داده

1. Guerriero

2. Gibson

از آنجاکه اکثر تومورها ناهمگن بوده و واجد جمعیتی از سلول‌های سرطانی بنیادی می‌باشند، در سال‌های اخیر، طراحی روش‌های جدید برای هدف قرار دادن سلول‌های بنیادی مورد توجه قرار گرفته است، مانند پزشکی نانو (nanomedicine) (۱۴).

نتیجه‌گیری و پیشنهادها

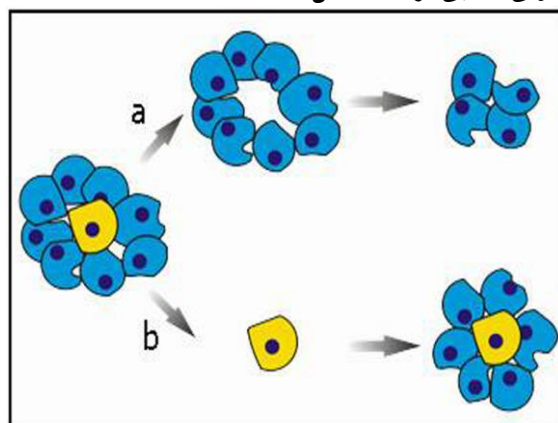
باتوجه به یافته‌های فوق، می‌توان گفت در درمان سرطان باید از روشی استفاده شود که بتواند سلول‌های بنیادی طبیعی را از سرطانی تمیز دهد و برای این کار باید بینش عمیقی نسبت به سلول‌های بنیادی طبیعی و سرطانی و تفاوت این دو، به‌خصوص در مکانیسم‌های مرتبط با بقای سلولی و پاسخ به آسیب آن‌ها داشت. روش‌های درمانی در ریشه‌کن کردن سلول‌های سرطانی وجود دارد. این مسئله است که حالت ایدئال مسیرهایی که صرفاً در سلول‌های بنیادی سرطانی فعال هستند را هدف گیرند. یکی از مشکلاتی که در سلول‌های بنیادی سرطانی و طبیعی، هر دو از نظر چرخه سلولی در فاز ساکن قرار دارند؛ درحالی‌که بیشتر داروهایی که به کار گرفته می‌شوند برای سلول‌هایی است که از نظر چرخه سلولی فعال هستند. بنابراین باید از روش درمانی استفاده کرد که غیروابسته به چرخه سلولی باشد. همچنین به نظر می‌رسد که سلول‌های بنیادی طبیعی نسبت به سلول‌های بنیادی سرطانی، حساسیت بیشتری نسبت به داروهای شیمی‌درمانی دارند. در آخر باید گفت از اثراتی که این داروها بر فاکتورهای تحریک‌کننده کلنی می‌گذارند و سبب افزایش غیرطبیعی یا سرکوب تولید سلول‌های بنیادی طبیعی می‌گردند را نباید نادیده گرفت.

تشکرات

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه تهران که هزینه تحقیقات مندرج در این مقاله را تقبل نموده‌اند، تشکر و قدرانی می‌شود.

می‌تواند به علت کاهش سریع در سنتز پروتئین‌ها در این سلول‌ها باشد (۵۲،۵۳).

سلول‌های بنیادی سرطانی در chronic myelogenous leukemia (CML) و acute myelogenous leukemia (AML) از نظر فنوتیپ مشابه با سلول‌های بنیادی طبیعی هستند و از نظر چرخه سلولی در فاز ساکن (G_0) قرار دارند. سلول‌های بنیادی در AML دارای مارکر سطح سلولی interleukin-3 receptors هستند که در سلول‌های بنیادی طبیعی حضور ندارند (۵۴). از این مارکرها در درمان‌های بر پایه آنتی‌بادی‌ها می‌توان استفاده نمود. شواهدی وجود دارد که استفاده از آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن CD33 که در بعضی از انواع سلول‌های بنیادی لوکمی حضور دارد، در درمان AML بسیار مفید است (۵۵). ویژگی‌های منحصر به فرد سلول‌های بنیادی لوکمی فرصت بسیار مناسبی را برای درمان این بیماری فراهم کرده است. به‌عنوان مثال، در سلول‌های بنیادی AML مسیره‌های nuclear factor κ B و phosphatidylinositol 3 به‌صورت مداوم فعال هستند و هیچ‌یک از این مسیره‌ها در سلول‌های بنیادی طبیعی خونی فعال نیستند. بنابراین، می‌توان هر دو فاکتور مولکولی را برای درمان سرطان هدف گرفت؛ به‌طوری‌که به سلول‌های بنیادی طبیعی خونی آسیبی نرسد (شکل ۴) (۲۲).



شکل ۴. مدل درمان‌های متعارف بر علیه مدل درمان سلول‌های بنیادی سرطانی.

(a) مدل درمان متعارف (سلول‌های سرطانی به‌جز سلول‌های بنیادی سرطانی هدف گرفته می‌شوند). (b) درمان سرطان با هدف‌گرفتن سلول‌های بنیادی سرطانی. آبی: سلول‌های سرطانی، زرد: سلول‌های بنیادی سرطانی (۵۶).

منابع

1. Blanpain C, Simons BD. Unravelling stem cell dynamics by lineage tracing. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2013; 14: 489–502.
2. He N, Zhang L, Cui J, Li Z. Bone marrow vascular niche: home for hematopoietic stem cells. *Bone Marrow Research* 2014; 15: 169–185.
3. Ciurea ME, Georgescu AM, Purcaru SO, Artene SA, Emami GH, Boldeanu MV, Tache DE, Dricu A. Cancer stem cells: biological functions and therapeutically targeting. *International Journal Molecular Science*. 2014; 9: 8169–85.
4. Huntly BJ, Gilliland DG. Leukemia stem cells and the evolution of cancer stem cells. *Nature Reviews Cancer* 2005; 5: 311–321.
5. Spradling A, Kai T. Stem cells find their niche. *Nature* 2001; 414: 98–104.
6. Decotto E, Spradling AC. The drosophila ovarian and testis stem cell niches: similar somatic stem cells and signals. *Developmental Cell* 2005; 9: 501–510.
7. Guo W, Lasky JL, Wu H. Cancer stem cells. *Pediatric Research* 2006; 59: 59R–64R.
8. Chen D, McKearin D. Dpp signaling silences bam transcription directly to establish asymmetric divisions of germline stem cells. *Current Biology* 2003; 13: 1786–1791.
9. Kaplan RN, Psaila B, Lyden D. Niche-to-niche migration of bone-marrow-derived cells. *TRENDS in Molecular Medicine*. 2007; 13: 72–81.
10. Alenzia FQ, Alenazib BQ, Ahmada SY, Salemc ML, Al-Jabrid AA, Wysee RKH. The haemopoietic stem cell: between apoptosis and self renewal. *Yale Journal of Biology and Medicine* 2009; 82: 7–18.
11. Shahriyari L, Natalia L, Komarova NL. Symmetric vs. Asymmetric stem cell divisions: An adaptation against cancer? *PLoS ONE* 2013; 8: e76195.
12. Makridakis M, Roubelakis MG, Vlahou A. Stem cells: insights into the secretome. *Biochimica et Biophysica Acta* 2013; 1834: 2380–2384.
13. Shen S, Xia JX, Wang J. Nanomedicine-mediated cancer stem cell therapy. *Biomaterials* 2016; 74: 1–18.
14. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nature Medicine* 1997; 3: 730–737.
15. Richardson GD, Robson, CN, Lang, SH, Neal, DE, Maitland, NJ and Collins, AT. CD133 a novel marker for human prostatic epithelial stem cells. *Journal of Cell Science* 2004; 117: 1539–1545.
16. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings National Academic of Science U.S.A.* 2003; 100: 3983–3988.
17. Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, Lawrence S, Babar I, Vogel S, Crowley D, Bronson RT, Jacks T. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell* 2005; 121: 823–835.
18. Singh S, Hawkins, C., Clarke, I., Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004; 432: 396–401.
19. Costa FF, Le Blanc K, Brodin B. Concise review: cancer/testis antigens, stem cells, and cancer. *Stem Cells*. 2007; 25: 707–711.
20. Kucia M, Ratajczak MZ. Stem cells as a two edged sword – from regeneration to tumor formation. *Journal of Physiology Pharmacology* 2006; 57: 5–16.
21. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. . The Molecular basis of cancer-cell behavior 4th edition. New York: Garland Science. 2002.
22. Jiang H, Daotai N. Cancer stem cell and niche. *Frontiers in Bioscience* 2010; S2: 184–193,
23. Bjerkvig R, Tysnes BB, Aboody KS, Najbauer J, Terzis AJA. Opinion: the origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights. *National Review of Cancer* 2005; 5: 899–904.
24. Valeri A, Alonso-Ferrero ME, Cerrato L, Martínez S, Bueren JA, and Albella B, Development of an in vitro model for the simultaneous study of the efficacy and hematotoxicity of antileukemic compounds. *Toxicology Letter* 2010; 199: 317–322.
25. Krause DS, Regulation of hematopoietic stem cell fate. *Oncogene*. 2002; 21: 3262–3269.
26. Shao L, Wang Y, Chang J, Luo Y, Meng A, Zhou D. Hematopoietic stem cell senescence and cancer therapy-induced long-term bone marrow injury. *Nature* 2013; 2: 397–411.

27. Chotinantakul K, Leraanansaksiri W.L, Hematopoietic stem cell development, niches, and signaling pathways. *Bone Marrow Research* 2012 ; 2012:270425.
28. <http://www.stem-cell.com/en/Products/Cell-type/Hematopoietic-stem-progenitor-cells>. Accessed 18 April 2013.
29. Suda T, Takubo K, Semenza GL, Metabolic regulation of hematopoietic stem cells in the hypoxic niche. *Cell Stem Cell* 2011; 9: 298-310.
30. Bertoncetto I, Williams B., Hematopoietic stem cell characterization by Hoechst 33342 and rhodamine 123 staining. *Methods in Molecular Biology* 2004; 263:181-200.
31. KKurt Yüksel M, Topçuoğlu P, Kurdal M, İlhan O, The clonogenic potential of hematopoietic stem cells and mesenchymal stromal cells in various hematologic diseases: a pilot study. *Cytotherapy*. 2010; 12: 38-44.
32. Rabbani A, Razmara M, Goliaei B. Studies on the tissue specificity of colony stimulating factor. *Jranian Journal of Science* 1991; 2: 81-84.
33. Rabbani A, Vedadi M, Goliaei B, Boojar M. The effects of indometacin on colony-stimulating factor production by the lung. Prostaglandins leukotrienes and essential fatty acids. 1991; 42: 57-60.
34. Rabbani A, Boojar M, Goliaei B. The effect of the theophylline on the production of colony stimulating factor by the lung. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 1991; 5: 149-154.
35. Goliaei B, Rabbani A, Keshavarz H, Sadeghi M. Effects of environmental pH on the production of hematopoietic growth factors. *Iranian Journal Science* 1991; 2: 5-
36. Park IK, Qian D, Kiel M, Becker MW, Pihalja M, Weissman IL, Morrison SJ, Clarke MF. Bmi-1 is required for maintenance of adult self-renewing haematopoietic stem cells. *Nature medicine*. 2003; 423: 302-305.
37. Horton SJ, BJP. Recent advances in acute myeloid leukemia stem cell biology. *Haematologica*. 2012; 97: 966-974.
38. Gil J, Stembalska A, Pesz KA, Sasiadek MM. Cancer stem cells: the theory and perspectives in cancer therapy. *Journal Applied Genetics* 2008; 49: 193-199.
39. Volpe DA, and Warren MK, Myeloid clonogenic assays for comparison of the in vitro toxicity of alkylating agents. *Toxicology in vitro* 2003; 17: 271-277.
40. Forbes CA, Worthy G, Harker J, Kleijnen J, Kutikova L, Zelek L, Van Belle S., Dose Efficiency of Erythropoiesis-Stimulating agents for the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia: A Systematic Review. *Clinical Therapeutics* 2014; 36:594-610.
41. Guerriero JL, Ditsworth D, Catanzaro JM, Sabino G, Furie MB, . Kew RR, Crawford HC Zong WX .DNA Alkylating Therapy Induces Tumor regression through an HMGB1-mediated activation of innate immunity. *The Journal of Immunology*. 2011; 186: 3517-3526
42. Gibson FM, Andrews CM, Diamanti P, Rizzo S, Macharia G, Gordon-Smith EC, Williams T, Turton J. A new model of busulphan-induced chronic bone marrow aplasia in the female BALB/c mouse. *International Journal Experimental Pathology* 2003; 84:31-48.
43. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacological Review* 2004; 56:185-229.
44. Bruserud O, Reikvam H, Kittang AO, Ahmed AB, Tvedt TH, Sjo M, Hatfield KJ. High-dose etoposide in allogeneic stem cell transplantation. *Cancer Chemotherapy Pharmacology* 2012; 70:765-82.
45. Aramvash A, Rabbani-Chadegani A, Khodabande shahraki M. Evidence for the genotoxic effect of daunomycin in multipotent hematopoietic cells of mouse bone marrow: chromatin proteins analysis. *Journal of Pharmaceutical Biomedical Analysis* 2012; 66: 204-10
46. rabbani-Chadegani A, Paydar P, Amirshenava M, Aramvash A. An invitro study on the effect of vinca alkaloid, vinorelbine on chromatin histone, HMGB proteins and induction of apoptosis in mice non-adherent bone marrow cells. *Drug and Chemical Toxicology* 2014; 8: 1-7.
47. Francis SH, Sekhar KR, Ke H, Corbin JD. Inhibition of cyclic nucleotide phosphodiesterases by methylxanthines and related compounds *Handbook of Experimental Pharmacology* 2011; 200: 93-133.
48. Ben Addi A, Lefort A, Hua X, Libert F, Communi D, Ledent C, Macours P, Tilley SL, Boeynaems JM, Robaye B. Modulation of murine dendritic cell function by adenine nucleotides and adenosine: involvement of the A(2B) receptor. *European Journal of Immunology* 2008; 38:1610-20.
51. Zhou Y, Guan XX, Zhu ZL, Guo J, Huang YC, Hou WW, Yu HY. Caffeine inhibits the viability and osteogenic differentiation of rat bone marrow derived mesenchymal stromal

- cells. *British Journal of Pharmacology* 2010; 16: 1542-1552.
52. Chamani E, Rabbani-Chadegani A, Effect of antitumor drug etoposide on chromatin proteins production of hematopoietic growth factors in bone marrow cells, Ph.D. Thesis 1393.
 53. Goliaei B, Rajabi H, Rabbani A. Effects of hyperthermia on the colony stimulating factor production by the lung. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 1992; 22: 1029-1033.
 54. Dalerba P, Cho RW, Clarke MF. Cancer stem cells: models and concepts. *Annual Review Medicine* 2007; 58: 267-284.
 55. Liu R, Wang X, Chen GY, Dalerba P, Gurney A, Hoey T, Sherlock G, Lewicki J, Shedden K, Clarke MF. The prognostic role of a gene signature from tumorigenic breast-cancer cells. *New England Journal of Medicine* 2007; 356: 217-226.
 56. Jordan CT. Unique molecular and cellular features of acute myelogenous leukemia stem cells. *Leukemia*. 2002; 16: 559-562.
 57. Larson RA, Sievers EL, Stadtmauer EA, Löwenberg B, Estey EH, Dombret H, Theobald M, Voliotis D, Bennett JM, Richie M, Leopold LH, Berger MS, Sherman ML, Loken MR, van Dongen JJ, Bernstein ID, Appelbaum FR. Final report of the efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first recurrence. *Cancer Research* 2005; 104: 1442-1452.
 58. http://en.wikipedia.org/wiki/Cancer_stem_cell. Accessed 18 April 2013.

Daneshvar
Medicine

*Scientific-Research
Journal of Shahed
University
23th Year, No.121
February-March
2016*

Received: 27/01/2016

Last revised: 28/02/2016

Accepted: 05/03/2016

Hematopoietic normal and cancer stem cells: Drugs and toxicity

Asieh Aramvash^{1,2}, Azra Rabbani Chadegani^{1*}

1. Department of Biochemistry, Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran.
2. Department of Biotechnology, Malek-Ashtar University of Technology, Tehran, Iran.

*Corresponding author e-mail: arabbani@ ut.ac.ir

Abstract

Stem cells occur in many somatic tissues of multicellular organism and are important participants in their physiology. Stem cells have three distinctive properties: 1- self-renewal, 2- the potential to proliferate extensively and 3- capability to develop into multiple lineages. Every time a stem cell divides, it makes one exact copy and one progenitor cell. Progenitor cells have finite division capacity and ultimately differentiate into mature cell types under special growth factors. Researches show that there are many similarities between normal stem cells and cancer stem cells, so it seems that stem cells have a role in cancers of hematopoietic system, brain, and breast. Given these similarities, it is possible that cancer stem cells arise by mutations from normal stem cells because both of them are in G₀ phase of cell cycle. Studies have shown that conventional chemotherapy methods for treating blood-based cancer target cells that are metabolically and proliferatively active, have adverse effects on normal stem cells and hematopoietic growth factors. Therefore these cancer treatments fail to eliminate cancer stem cells and allow regrowth of the tumor. It is suggested that developing novel compounds and therapeutic strategies may help in selectively target cancer stem cells specially their surface markers because they eradicate tumors more effectively than current treatments.

Keywords: Stem cells, Cancer stem cells, Normal stem cells, Toxicity, Anticancer drugs.