Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 22:01 IRST on Wednesday November 22nd 2017

دانشور پزشکی

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست‌وسوم-شماره ۱۲۱
اسفند ۱۳۹۴

سلول‌های بنیادی طبیعی و سرطانی خونی: داروها و سمیّت

نویسندگان: آسیه آرام‌وش[۱و۲] و عذرا ربّانی‌چادگانی[۱]

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

*نویسنده مسئول: عذرا ربّانی‌چادگانی **E-mail: arabbani@ut.ac.ir**

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 کمترینسبت به سلول‌های بنیادی داشته و درنهایت به انواع سلول‌های بالغ تبدیل می‌شوند.

تحقیقات نشان می‌دهد که شباهت‌های بسیار میان سلول‌های بنیادی طبیعی و سرطانی وجود دارد. بنابراین، به‌نظر می‌رسد که سلول‌های بنیادی در ایجاد برخی از انواع سرطان‌ها مانند سرطان‌های خون، سینه و مغز نقش داشته باشند. باتوجه‌به 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 G_0 چرخهٔ سلولی قرار دارند.

مطالعات نشان داده روش‌های شیمی‌درمانی معمول در درمان سرطان‌های خونی، سلول‌هایی را که ازنظر متابولیکی 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 به‌صورت انتخابی، سلول‌های بنیادی سرطانی، به‌ویژه 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، سمیّت، داروهای ضد سرطان.

دریافت: ۱۳۹۴/۱۱/۱۷
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۴/۱۲/۰۹
پذیرش: ۱۳۹۴/۱۲/۱۵

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 22:01 IRST on Wednesday November 22nd 2017

مقدمه

سلول‌های بنیادی در اکثر موجودات پرسلولی حضور دارند و از آن‌ها می‌توان در تولید سلول‌ها و بافت‌های مختلف، به‌ویژه 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 به‌طور مشابه طیف وسیعی از سلول‌های تمایزیافته را ایجاد می‌کنند، ولی این دو نوع سلول ازنظر 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 ازدست می‌دهند. سلول‌های خونی، طول عمر محدودی دارند و به‌صورت 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 اینترلوکین-۳، فاکتورهای تحریک‌کنندهٔ کلونی گرانولوسیت- ماکروفاژ و اریتروپوئتین 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؛ به‌ویژه توانایی تبدیل‌شدن به همهٔ 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 ازطریق فرایند خود تجدیدشوندگی (Self-renewal) و تمایز به چندین نوع سلول، تولید تومور کنند. چنین سلول‌هایی در تومور به‌صورت 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 تحریک‌کنندهٔ تکثیر آن‌ها و تأثیر برخی داروها که قادر به ایجاد سمیّت برای تولید و تکثیر این فاکتورها و سلول‌های بنیادی خونی هستند، می‌پردازد. اگرچه بهترین راه جهت بررسی میزان سمیّت، مطالعه بر سیستم‌های حیوانی است، ولی بیشتر مطالعاتی که در این مقالهٔ مروری آمده است از مطالعات *in vitro* حاصل شده است؛ چراکه در مطالعات *in vivo* ملاحظات اخلاقی و اقتصادی بسیاری وجود دارد.

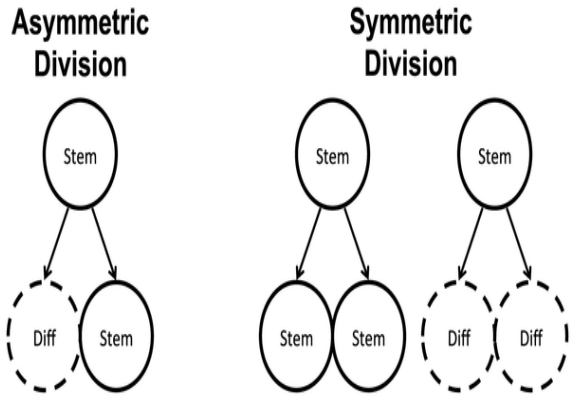
سلول‌های بنیادی

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 به‌علت فعالیت آنزیم تلومراز در آن‌هاست؛ به‌طوری‌که طول تلومر در آن‌ها بعد از تکثیر سلولی همواره ثابت می‌ماند (٤). 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 به‌وجود آورد یا سلولی تمایزیافته‌تر را ایجاد کند (۵). بنابراین، سیگنال‌های پاراکرین به‌صورت پیوسته از سلول‌های بستر به سلول‌های بنیادی می‌رسد تا آن‌ها توانایی خود تجدیدشوندگی خود را حفظ کنند.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 22:01 IRST on Wednesday November 22nd 2017

درحقیقت، تعداد سلول‌های بنیادی در بافتی خاص توسط تعداد و اندازه سلول‌های بستر تنظیم می‌شود. به‌علاوه، 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 (٦,٧). 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 تمایزیافته، حالت اصلی برای سلول‌های بدن ازجمله سلول‌های بنیادی بافت‌های بالغ است و سلول‌ها تمایز می‌یابند، مگر اینکه سیگنال‌های عدم تمایز را به‌صورت موضعی دریافت نمایند (۷,۸).

به‌طورکلی، 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 به‌واسطهٔ حساسیت سلول‌های بنیادی به سیگنال‌های بستر و محیط خارج سلولی تنظیم می‌شود.



شکل۱. 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، توازنی بین خود تجدیدشوندگی و تمایز وجود دارد و این توازن به‌شدت 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. به‌طوری‌که اگر تعداد آن‌ها زیاد بود و به‌صورت کنترل‌نشده و نامحدود در بافت‌ها تکثیر می‌یافتند، احتمال سرطانی‌شدن این سلول‌ها به‌شدت افزایش می‌یافت؛ زیرا احتمال اینکه یکی از این سلول‌های در حال تکثیر، جهش‌های لازم برای سرطانی‌شدن را به‌دست آورد، بسیار زیاد می‌بود. ویژگی خودتجدیدشوندگی به‌علت 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

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 22:01 IRST on Wednesday November 22nd 2017

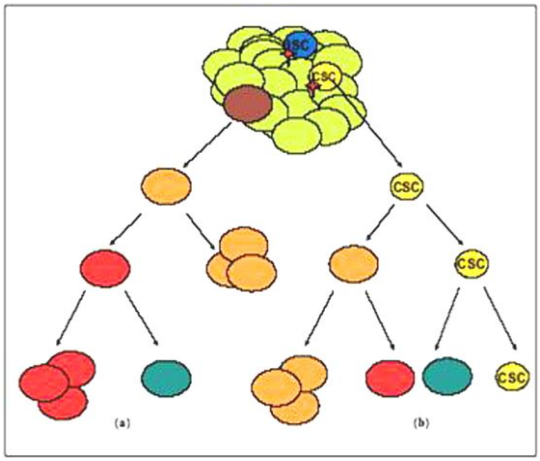
سلول‌های بدخیم را دارند. این سلول‌های بدخیم با ویژگی‌های عملکردی مشابه سلول‌های بنیادی را سلول‌های بنیادی سرطانی می‌نامند. به‌نظر می‌رسد که سلول‌های بنیادی سرطانی در اثر جهش در سلول‌های بنیادی طبیعی یا سلول‌های اجدادی حاصل می‌شوند (۱۲).

سلول‌های بنیادی سرطانی

فرضیهٔ شباهت میان سلول‌های بنیادی سرطانی با سلول‌های بنیادی طبیعی، برای اولین‌بار توسط Rudolf Virchow و Julius Conheim براساس شباهت‌های میان سلول‌های سرطانی و جنینی، در قرن نوزدهم بیان شد. فرضیهٔ Virchow بیان می‌داشت که سرطان در اثر فعال‌شدن 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 immunodificiency SCID) داشتند، موش‌ها نیز دچار این بیماری شدند. این محققین بیان داشتند که این جمعیت محدود سلول‌ها، دارای ویژگی کلونوژنـیک 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 (١٤). 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 ۵درصد سلول‌های توموری را تشکیل می‌دهند. هم‌اکنون 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، به‌نظر 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 Cancer/testis (CTA) شناسایی شده است که بیان آن در بافت‌های طبیعی، تنها به سلول‌های بنیادی محدود می‌شود و در سلول‌های طبیعی و تمایزیافته، 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).

براساس 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. به‌علت وجود همین ویژگی‌هاست که روش‌های درمانی متعارف قادر به ازبین‌بردن سرطان نیستند؛ چرا که این روش‌های درمانی بیشتر بر روی سلول‌های تمایزیافته 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 ومتیلاسیون, استیلاسیون هیستون‌ها) حاصل می‌شود (شکل ۲) (۲۱).

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 22:01 IRST on Wednesday November 22nd 2017



شکل۲: پیشرفت تومور براساس 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. ازآنجایی‌که سلول‌های بنیادی سرطانی بسیار بدخیم هستند و باعث آغاز و بقای بدخیمی می‌گردند، تمایززدایی سلول‌های سرطانی، مکانیسمی است که طی آن سلول‌های توموری بسیار بدخیمی حاصل می‌شوند و پیشرفت تومور را تحریک می‌نمایند (۲۲).

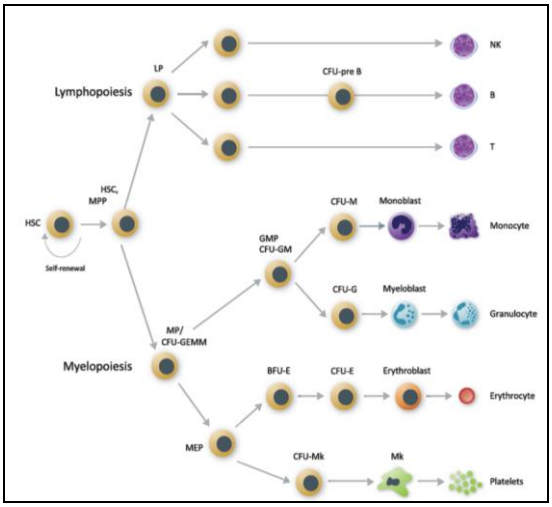
سلوهای بنیادی سرطانی، در بعضی از ویژگی‌ها با سلول‌های بنیادی طبیعی شباهت‌هایی دارند و به‌عبارتی سلول‌های بنیادی سرطانی، مسئول تمامی بدخیمی‌ها در تومورهای اولیه هستند. آنچه که سلول‌های بنیادی طبیعی را از سلول‌های بنیادی سرطانی تمایز می‌دهد، عدم کنترل صحیح بر تکثیر سلول‌های بنیادی سرطانی است؛ یعنی سلول‌های 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. همان‌طورکه گفته‌شد، نقش سیگنال‌های بستر، نگهداری سلول‌های بنیادی در فاز ایستا و به‌صورت تمایزنیافته 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 تحریک‌کنندهٔ 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 کشندهٔ طبیعی) متمایز می‌گردند (سلول‌های بنیادی خون‌ساز با سلول‌های بنیادی جنینی متفاوت‌اند. سلول‌های بنیادی جنینی می‌توانند به تمام انواع سلول‌های بدن تبدیل شوند (۲٤). 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 به‌شدت پیچیده و نظم یافته است که عملکرد آن به‌وسیلهٔ 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) (۲٦،۲۷).

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 22:01 IRST on Wednesday November 22nd 2017



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 تشکیل‌دهندهٔ کلنی گرانولوسیت/اریتروسیت/ماکروفاژ /مگاکاریوسیت.CFU-E: واحد تشکیل‌دهندهٔ کلنی اریتروئیدی. CFU-Mk: واحد تشکیل‌دهندهٔ کلنی مگاکاریوسیت. CFU-M: واحد تشکیل‌دهندهٔ کلنی ماکروفاژ. CFU-G: واحد تشکیل‌دهندهٔ کلنی گرانولوسیت. CFU-GM: واحد تشکیل‌دهندهٔ 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 وظیفهٔ 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 به‌صورت تصادفی فعال می‌شوند و تکثیر می‌یابند. به‌نوعی، این سلول‌ها در این فاز فرصت می‌یابند تا DNA آسیب‌دیدهٔ خود را ترمیم کنند و درنتیجه، 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 مارکرهای c-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 مارکرهای CD34+ Thy1+ Lin– بیشترین شانس را برای پیوند دارند. روش دیگر برای خالص‌سازی این سلول‌ها، رنگ‌آمیزی با رنگ‌های فلوروسنت بر پایهٔ خاصیت خارج‌سازی رنگ‌های Rhodamin 123 و Hochest 33342 توسط این سلول‌ها می‌باشد. در ترکیب این دو نوع رنگ‌آمیزی، سلول‌هایی که با این دو رنگ نمی‌گیرند یا کم رنگ می‌گیرند Hoechest low Rho low غنی از سلول‌های بنیادی خون‌ساز می‌باشند. در بررسی‌هایی که انجام شده، مشخص گردیده که سلول‌های بنیادی مغز استخوان موش دارای مارکرهایی متفاوت با نوع انسانی می‌باشند و در سطح خود دارای آنتی‌ژن‌های C- CD34-/ kit$^+$/Sca-1$^+$/Lin$^-$ هستند (۳۱–۲۹).

تصمیم سلول برای رفتن به‌سمت تمایز یا خود تجدیدشوندگی، به‌مقدار 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 ازجمله HOXB (Homeobox B4), SCF (Stem Cell Factor) و در پاره‌ای از موارد دیگر نقش‌های مهاری خواهند داشت، مانند TGF-b (Transforming growth factor-b) یا TNFα (Tumor Necrosis Factor-α).

فاکتورهای تحریک‌کنندهٔ 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

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 22:01 IRST on Wednesday November 22nd 2017

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 انجام‌شده 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 تحریک‌کنندهٔ 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 اپاپتوز می‌گردند.

سلول‌های بنیادی سرطانی در سیستم‌های خونی

بیشتر دانسته‌ها درمورد 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 ازنظر وجود این مارکر با سلول‌های بنیادی طبیعی خونی مشابه‌اند و به‌نظر می‌رسید که این سلول‌های سرطانی از انواع طبیعی حاصل شده‌اند (۳۶و۳۷). سرطان‌های سلول‌های خونی مانند لوکمی، از انواع تومورهای جامد بسیار متفاوت هستند. سلول‌های بنیادی سرطانی در chronic myelogenous leukemia (CML)، acute myelogenous leukemia (AML) و acute lymphoblastic leukemia (ALL) نیز شناسایی شده‌اند (۳۸). فرضیه‌ای که برای سلول‌های 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 باتوجه‌به اینکه خاصیت خود تجدیدشوندگی دارند، برای سرطانی‌شدن نیاز به جهش‌های کمتری نسبت به سلول‌های معمولی دارند. در مطالعه‌ای که توسط *بلیر*[1] 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، به‌نظر می‌رسد که طی تغییرات انجام‌شده 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[2] وجود دارد، شناسایی عواملی است که برای سلول‌ها ایجاد سمیّت می‌کنند تا بتوان از این سمیّت‌ها جلوگیری نمود. عوامل سمی می‌توانند باعث ایجاد سمیّت در سلول‌های خونی، چه برای سلول‌های بالغ و چه برای سلول‌های بنیادی و سلول‌های اجدادی گردند (۲٤). 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).

به‌عنوان‌مثال، یکی از رایج‌ترین عوارض جانبی ناشی از استفاده از داروهای شیمی‌درمانی، کاهش نوتروفیل و پلاکت‌های خونی است. ازآنجایی‌که داروهای ضد سرطان در مقادیر بالا، طولانی‌مدت و در ترکیب با هم استفاده می‌گردند، استفاده از آن‌ها منجر به ایجاد اثرات جانبی ازجمله مهار تکثیر سلول‌های مغز استخوان و به دنبال آن، کم‌خونی و عفونت ناشی از کاهش گلبول‌های سفید می‌گردد (٤۰). به‌عنوان‌مثال، در مطالعه‌ای که

[1]. Blair
[2]. Toxicology

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 22:01 IRST on Wednesday November 22nd 2017

توسط *گوریرو*[1] و همکارانش انجام گردید، مشخص شد که استفاده از داروهای آلکیله‌کننده DNA می‌تواند منجر به کاهش نوتروفیل خون و به دنبال آن، عفونت در بیماران سرطانی می‌گردد (٤١). *گیبسون*[2] و همکارانش نیز سرکوب شدید سلول‌های مغز استخوان را در موش Balb/c در اثر استفاده از داروی Busulphan گزارش کردند (٤٢). 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 (٤٣). آدریامایسین باعث کاهش شدید سلول‌های لوکوسیت، پلاکت و به‌سبب آن کم‌خونی شدید نیز می‌گردد (٤٤). 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 (٤٥, ٤٦). داروهای ضد التهاب مانند تئوفیلین و IBMX از خانوادهٔ متیل زانتین‌ها که در درمان بیماری‌های آسم به‌کار میروند، باعث افزایش میزان فاکتورهای تحریک‌کنندهٔ کلنی و افزایش تکثیر سلول‌های بنیادی تا غلظت ١٠μg/ml می‌گردد و در غلظت‌های بالاتر اثر مهاری و سمیّت دارند. مطالعات بیشتر نشان داده است که این فاکتورها اثرات مهاری خود را ازطریق کاهش میزان فاکتور تحریک‌کنندهٔ کلنی می‌گذارند و به‌صورت مستقیم بر سلول‌های اجدادی مغز استخوان تأثیر نمی‌گذارند (٣٤). مهار آنزیم cAMP فسفودی استراز و افزایش میزان اریتروپوئیتین در موش صحرایی و تعدیل فعالیت سلول‌های دنریتی توسط متیل زانتین‌ها (٤٧,٤٨) و اثرات مهاری متیل زانتین‌ها بر میزان بقا و تمایز سلول‌های بنیادی مغز استخوان نیز گزارش شده است (٤٩).

در مطالعه‌ای اثرات ایندومتاسین که یک داروی ضد التهابی غیراستروئیدی است، بر تولید فاکتورهای تحریک‌کنندهٔ کلونی مورد بررسی قرار گرفت. نشان داده شده است که این دارو نیز سبب افزایش میزان فاکتورهای تحریک‌کنندهٔ 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 ١μg/ml اتفاق می‌افتد و در غلظت‌های بالاتر اثر مهاری دارد. استفاده ازپروستوگلاندین‌های نوع E و cAMP می‌تواند در کاهش این اثر کمک نماید (٣٣). مطالعات فوق به همراه بررسی‌های متعدد دیگر، حاکی از حساس‌بودن 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 (٤٨). 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 (٥٠).

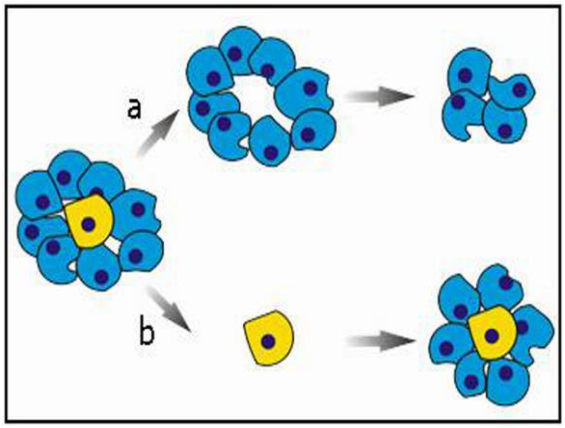
این مطالعات نشان می‌دهند، درمان‌هایی که سلول‌های بنیادی سرطانی را هدف می‌گیرند، مشکلات بسیاری پدید می‌آورند. به‌عنوان‌مثال، داروهایی که سلول‌های بنیادی سرطانی را نشانه می‌گیرند، ممکن است سلول‌های بنیادی طبیعی را نیز از بین ببرند. به‌عنوان‌مثال، افزایش دما (hyperthermia) یکی از روش‌هایی که به همراه روش‌های شیمی‌درمانی برای درمان سرطان به‌کار می‌رود، باعث کاهش فاکتورهای تحریک‌کنندهٔ کلنی می‌شود. همان‌طورکه ذکر گردید، این فاکتورها در تکثیر و بقای سلول‌های بنیادی طبیعی نقش دارند (٥١). در این راستا، ربانی و گلیایی نیز نشان دادند که افزایش دما تا ٤٠ درجهٔ سانتی‌گراد سبب کاهش تولید فاکتورهای تحریک‌کنندهٔ کلونی در ریهٔ موش می‌گردد. مطالعات آن‌ها نشان داده شده است که یکی از علل این کاهش،

[1]. Guerriero
[2]. Gibson

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 22:01 IRST on Wednesday November 22nd 2017

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

سلول‌های بنیادی سرطانی در chronic myelogenous leukemia (CML) و acute myelogenous leukemia (AML) ازنظر فنوتیپ مشابه با سلول‌های بنیادی طبیعی هستند و ازنظر چرخهٔ سلولی در فاز ساکن(G_0) قرار دارند. سلول‌های بنیادی در AML دارای مارکر سطح سلولی interleukin -3 receptorα هستند که در سلول‌های بنیادی طبیعی حضور ندارند (٥٤). از این مارکرها در درمان‌های بر پایهٔ 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 منحصربه‌فرد سلول‌های بنیادی لوکمی فرصت بسیار مناسبی را برای درمان این بیماری فراهم کرده است. به‌عنوان‌مثال، در سلول‌های بنیادی AML مسیرهای nuclear factor κB و phosphatidylinositol 3′ به‌صورت مداوم فعال هستند و هیچ‌یک از این مسیرها 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 ٤) (۲۲).



شکل٤. مدل درمان‌های متعارف برعلیه 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(٥٦).

ازآنجاکه اکثر تومورها ناهمگن بوده و واجد جمعیتی از سلول‌های سرطانی بنیادی می‌باشند، در سال‌های اخیر، طراحی روش‌های جدید برای هدف قراردادن سلول‌های بنیادی موردتوجه قرار گرفته است، مانند پزشکی نانو(nanomedicine) (١٤).

نتیجه‌گیری و پیشنهادها

باتوجه‌به 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 ازنظر چرخهٔ سلولی در فاز ساکن قرار دارند؛ درحالی‌که بیشتر داروهایی که به‌کار گرفته می‌شوند برای سلول‌هایی است که ازنظر چرخهٔ سلولی فعال هستند. بنابراین باید از روش درمانی استفاده کرد که غیروابسته به چرخهٔ سلولی باشد. همچنین به‌نظر 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 تحریک‌کنندهٔ کلنی می‌گذارند و سبب افزایش غیرطبیعی یا سرکوب تولید سلول‌های بنیادی طبیعی می‌گردند را نباید نادیده گرفت.

تشکرات

بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه تهران که هزینهٔ تحقیقات مندرج در این مقاله را تقبل نموده‌اند، تشکر و قدردانی می‌شود.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 22:01 IRST on Wednesday November 22nd 2017

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 Mololecular 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 leukemiais 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 Natlional 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.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 22:01 IRST on Wednesday November 22nd 2017

27. Chotinantakul K, Leeanansaksiri 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. Bertoncello 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, Ilhan 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 specifity 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. Prostoglandins 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 Therapiotics 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 marro 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 hematopoeitic 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.

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 22:01 IRST on Wednesday November 22nd 2017

Downloaded from daneshvarmed.shahed.ac.ir at 22:01 IRST on Wednesday November 22nd 2017

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 typesunder special groth 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 G_o 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.