مقاله مروری
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۲۰، اردیبهشت ۱۴۰۰، ۲۲۶-۲۰۱

سلول‌های بنیادی سرطان: یک مرور روایی

سمیه رشیدی[۱]، اسداله اسدی[۲]، آرش عبدالملکی[۳،۴]

دریافت مقاله:۹۹/۱۰/۲۲ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح:۹۹/۱۲/۱۱ دریافت اصلاحیه از نویسنده:۹۹/۱۲/۲۷ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۰۱/۰۸

چکیده

سلول‌های بنیادی سرطان (Cancer Stem Cells (CSC) یا سلول‌های آغاز کننده تومور بخش کوچکی از سلول‌های توموری را تشکیل می‌دهند که توانایی خود بازآفرینی، تمایز به رده‌های سلولی مختلف را دارند و در مقایسه با سایر سلول‌های بنیادی توانایی تومور زایی بالایی را در بافت‌ها و اندام‌های مختلف بدن دارا هستند. سلول‌های بنیادی سرطان در میکرو محیط‌های خاصی ساکن هستند که به عنوان کنام شناخته می‌شود. کنام CSCها از انواع مختلف سلول‌ها تشکیل شده است که باعث حفظ حیات و بهبود ویژگی‌های CSCها می‌شوند. در این مطالعه مروری، ویژگی‌های CSCها، روش‌های جداسازی و تشخیص آن‌ها، ارتباط دو طرفه بین CSC و کنام بررسی شده است. هم‌چنین مسیرهای پیام‌رسانی مهم سلول‌های بنیادی شامل Hedgehog، Wnt، Notch و Hippo که به طور رایجی در CSCها تغییر می‌یابند و نقش حمایتی برای CSCها را ایفاء می‌کنند و هدف‌های درمانی این مسیرها که در از بین بردن CSCها و درمان سرطان نقش دارند، مورد بررسی قرار گرفته شده است.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های بنیادی سرطان، مسیرهای پیام‌رسانی، تومور

مقدمه

تومورها توده‌هایی هستند که شامل جمعیتی از سلول‌های غیریکنواخت با ویژگی‌های بیولوژیکی متفاوت می‌باشند که سلول‌های بنیادی سرطان (Cancer Stem Cells(CSC)ها فقط بخش کوچکی (عمدتاً کم‌تر از یک درصد) تومورهای جامد را تشکیل می‌دهند. غیریکنواختی تومور در ناپایداری ژنومی و انتخاب سلول‌هایی با توانایی سازگاری با میکرو محیط

۱- کارشناس ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران.
۲- (نویسنده مسئول) دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران. تلفن: ۳۱۵۰۵۱۸۷-۰۴۵، دورنگار: ۳۱۵۰۵۱۸۷-۰۴۵، پست الکترونیکی: asad.asady@gmail.com
۳- استادیار، گروه علوم مهندسی، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران
۴- استادیار، مرکز پژوهشی علوم زیستی و زیست فن آوری، دانشگاه فن آوری‌های نوین سبلان، نمین، ایران

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

تومور، نقش دارند. همچنین غیریکنواختی تومور دلیل مهمی برای شکست در درمان‌های سرطان می‌باشد [۳-۱]. سلول‌های بنیادی، بافت‌های نرمال را در یک فرآیند بسیار تنظیم شده ایجاد می‌کنند، در حالی که CSCها تومورها را به وجود می‌آورند. تقسیم و تمایز سلول‌های بنیادی (Stem Cells(SC در میکرومحیط‌های خاصی که به عنوان کنام شناخته می‌شود، اتفاق می‌افتد. محیط کنام SCها از طریق ارتباط سلول-سلول، سلول-ماتریکس خارج سلولی، ارتباط پاراکراین، پیام‌های هورمونی، فاکتورهای رشد، سایتوکاین‌ها و فاکتورهای فیزیکوشیمیایی از قبیل سطح اکسیژن تنظیم می‌شود.

سلول‌های بنیادی سرطان نیز در کنام ساکن هستند که از تعداد زیادی سلول‌های استرومایی شامل سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های مزانشیم، سلول‌های ایمنی و فیبروبلاست تشکیل شده است و هم‌چنین شامل فاکتورهایی از قبیل فاکتورهای رشد یا سایتوکاین‌ها و ماتریکس خارج سلولی می‌باشد که به وسیله این سلول‌ها ترشح می‌شود. کنام CSC باعث تکثیر سلول‌های توموری، تهاجم و متاستاز می‌شود و نقش مهمی‌در پاسخ‌های درمانی ایفا می‌کند [۵-۴].

مسیرهای پیام‌رسانی اصلی شامل مسیرهای Hedgehog، Wnt، Notch و Hippo در CSCها تغییر می‌یابند. این مسیرهای پیام‌رسانی با سایر مسیرهای انکوژن مانندPI3Kinase/AKt، JAK/STAT، NF-□β و MAPK/ERK می‌توانند همراه شوند و باعث تشدید فعالیت این سلول‌ها شوند. ولی مهم‌ترین مسیرهای که در درمان این سلول‌ها مورد ارزیابی قرار می‌گیرد مسیرهای Hedgehog، Wnt، Notch و Hippo می‌باشد [۷-۶].

سلول‌های بنیادی

دو ویژگی متمایز کننده سلول‌های بنیادی از سایر رده‌های سلولی شامل توانایی آن‌ها در نوسازی منابع خود از طریق تقسیم میتوز و هم‌چنین امکان تمایز به دیگر انواع سلول‌ها می‌باشند [۸]. سلول‌های بنیادی بسته به این که در چه مرحله‌ای از روند تکوین مورد استحصال قرار گیرند به سه گروه سلول‌های بنیادی رویانی (embryonic stem cells)، جنینی (fetal stem cells) و بالغ (adult stem cells) طبقه بندی می‌شوند [۹]. هم‌چنین می‌توان این سلول‌ها را بر اساس توان تمایزی به سلول‌های بنیادی همه توان (totipotent)، سلول‌های بنیادی پرتوان (pluripotent) و سلول‌های بنیادی چند توان (multipotent) تقسیم نمود [۱۰].

سلول‌های بنیادی سرطان

سلول‌های بنیادی سرطان که به عنوان سلول‌های آغازکننده تومور نیز شناخته می‌شوند، زیر مجموعه‌ی کوچکی از سلول‌ها در تومور هستند. این سلول‌ها توانایی خودبازآفرینی، تمایز به رده‌های سلولی مختلف، تومور زایی بالا و انتشار متاستاتیک را دارا هستند]۱۲-۱۱]. CSCها سلول‌هایی هستند که بعد از درمان باقی می‌مانند و باعث مقاومت به پرتو درمانی و شیمی‌درمانی و در نتیجه بازگشت تومور می‌شوند [۱۴-۱۳]. برای اولین بار گزارشی از وجود

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

CSCها در بیماران لوسمی‌حاد میلوئیدی (AML) ارائه شد و بعد از آن CSCها در سایر تومورها از جمله تومورهای سینه، مغز، پروستات، پانکراس، کبد، روده، سر و گردن، شش و تومورهای پوست شناسایی شدند [۱۵]. سلول‌های بنیادی سرطان چندین ویژگی‌شان را با SCها سهیم هستند؛ هر چند این بدین معنی نیست که CSCها از سلول‌های بنیادیی که بدخیم شده‌اند، منشا گرفته‌اند. منشاء CSCها هنوز مشخص نیست و وضعیت CSCها ثابت نیست. یک فرضیه این است که CSCها از سلول‌های غیر بنیادی بسیار تمایز یافته به وجود می‌آیند که ویژگی‌های شبیه سلول بنیادی را بعد از انتقال عمدتا به دلیل فرآیند گذار اپی تلیال به مزانشیم (EMT) به دست می‌آورند. فرضیه دیگر این است که CSCها از سلول‌های بنیادی غیر بدخیم از طریق تغییر شکل القاء شده به وسیله جهش‌های سوماتیک انکوژن، منشا می‌گیرند [۱۷-۱۶]. هم‌چنین مطالعات نشان می‌دهد که التهاب و مخصوصاً سایتوکاین‌های التهابی (از قبیل اینترفرون‌ها و فاکتورهای نکروزکننده‌ی تومور (TNF) و اینترلوکین ۶ و ۷ (IL-6 and IL-7) باید نقشی در القای حالت CSCها داشته باشند [۱۸].

روش‌های جداسازی و شناسایی CSCها

مارکرهای سطحی سلول ویژه شامل CD133 و CD44، مولکول چسبنده سلول اپی تلیال و فعالیت آنزیم آلدهید دهیدروژناز در تشخیص CSCها مهم است. از آنجایی‌که این مارکرها منحصر به زیر جمعیت CSCها ازسلول‌های توموری نیستند، تفکیک بین سلول‌های توموری غیر CSC و CSCهای واقعی هم‌چنان دشوار باقی مانده است. علاوه بر آن در جمعیتی از سلول‌های توموری معین، CSCهایی شناسایی شده‌اند که مارکرهای شناسایی مخصوص به خودشان را از دست داده‌اند. بنابراین برای تعیین ویژگی دقیق CSCها، نیاز به روش‌های چند جانبه می‌باشد [۱۵].

سه روش رایج برای جداسازی و شناسایی CSCها عبارتند از:

جداسازی به وسیله‌ی جمعیت جانبی (Side population (SP)، بیان مارکرهای سطح سلول، فعالیت آنزیم آلدهید دهیدروژناز و کشت کروی [۲۰-۱۹، ۱۵].

الف) جداسازی به وسیله‌ی SP: که یک تعریف عملکردی بر پایه توانایی سلول برای جریان رنگ‌هایی از قبیل رودآمین و هوگست ۳۳ و ۳۴۲ می‌باشد، این رنگ‌ها از CSCها به بیرون پمپ می‌شوند برای همین به عنوان زیر جمعیت رنگ نشده در فلوسایتومتری شناخته می‌شوند. جمعیتی از سلول‌ها که رنگ هوگست را به خود نمی‌گیرند به عنوان جمعیت جانبی شناخته می‌شود. SPها، سلول‌هایی با ویژگی‌های شبه بنیادی از قبیل افزایش تومو رزایی، خود نوزایی و بیان ژن‌های شبه بنیادی می‌باشند [۱۵].

ب) به وسیله بیان مارکرهای سطح سلول: CSC عموماً به وسیله‌ی حضور یا غیاب مارکرهای سطح سلولی مختلف شناسایی می‌شوند. برای مثال CSC سینه به وسیله‌ی جمعیت سلولی $CD44^{+}/CD24^{-/low}$ و AML CSC به وسیله سلول‌های $CD34^{+}$ $CD38^{-}$ شناسایی می‌شوند، این مارکرهای

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

CSC می‌تواند به وسیله‌ی رنگ آمیزی سلول‌ها با آنتی بادی‌های ضد آن‌ها و یا به وسیله‌ی فلوسایتومتری شناسایی شوند. دو مارکر سطحی بسیار رایج مورد استفاده برای شناسایی CSCها، CD133 و CD44 می‌باشند [۲۱]. نام دیگر CD133، Prominin 1 است که یک گلیکوپروتئین گذرنده از غشا است، اگرچه مارکر Prominin 1 یک جمعیت آغاز کننده تومور در بسیاری از تومورهای جامد می‌باشد. ولی آشکار نشده است که نقش چشمگیری در حفظ ویژگی‌های CSC داشته باشد. CD44 گلیکوپروتئینی است که گیرنده‌ای برای هیالورونان (یکی از اجزای مهم ECM) می‌باشد. در نتیجه اتصال هیالورونان، CD44 بسیاری از گیرنده‌های تیروزین کینازی شامل گیرنده‌ی فاکتور رشد اپیدرمی(EGFR) و ErbB را در بسیاری از انواع سرطان‌ها فعال می‌کند و این عمل منجر به افزایش تکثیر و زنده ماندن به وسیله‌ی فعال سازی مسیرهای MAPK و PI3Kinase/Akt می‌شود. CD44 همچنین نقش مهمی‌در تهاجم انواع مختلفی از سلول‌های توموری شامل سینه، پروستات، مزوتلیوم‌ها و لانه گزینی لنفوسیت در مغز استخوان دارد. اگرچه ما باید بدانیم همه‌ی CSCها مارکر بیان نمی‌کنند و بعضی سلول‌های سرطانی غیر CSC نیز مارکرها را بیان می‌کنند به همین دلیل مارکرها اگرچه می‌توانند برای شناسایی زیرجمعیت‌های غنی از CSC استفاده شوند اما جداسازی بدون ابهام همه CSCها امکان پذیر نخواهد بود [۲۳-۲۲]. در جدول ۱ برخی فنوتیپ‌های سطح سلولی CSCها بسته به نوع سرطان آورده شده است [۲۱].

جدول ۱- فنوتیپ‌های سطح سلولی CSC.

فنوتیپ مارکرهای CSC	نوع تومور
CD34+CD38–HLA-DR-CD71–CD90– CD117–CD123+	**لوسمی‌میلوئیدی حاد**
ESA+CD44+CD24–/lowLineage–, ALDH-1high	**سرطان سینه**
CD133+, CD49f+, CD90+	**سرطان کبد**
CD133+, BCRP1+, A2B5+, SSEA-1+	**سرطان مغز**
CD133+, ABCG2high	**سرطان ریه**
CD133+, CD44+, CD166+, EpCAM+, CD24+	**سرطان روده**
CD138–	**سرطان مغز استخوان**
CD44+, α2β1high, CD133+	**سرطان پروستات**
CD133+, CD44+, EpCAM+, CD24+	**سرطان پانکراس**
CD20+	**سرطان پوست**
CD44+	**سرطان سر و گردن**

ج) فعالیت آنزیم آلدهید دهیدروژناز (ALDH): آلدهید دهیدروژناز آنزیم مهمی در حفاظت از سلول‌های بنیادی نرمال است. ALDH بخشی از خانواده‌ی آنزیم‌های ساکن در سیتوپلاسم، میتوکندری و یا هسته است که برای شناسایی CSCها در تومورهای جامد مختلف استفاده می‌شود. سنجش میزان فعالیت آنزیم آلدهید دهیدروژناز با استفاده از روش آلدفور اندازه‌گیری می‌شود. سنجش آلدفور امکان جداسازی CSCهای زنده موجود در نمونه‌های بافت بیمار را به منظور

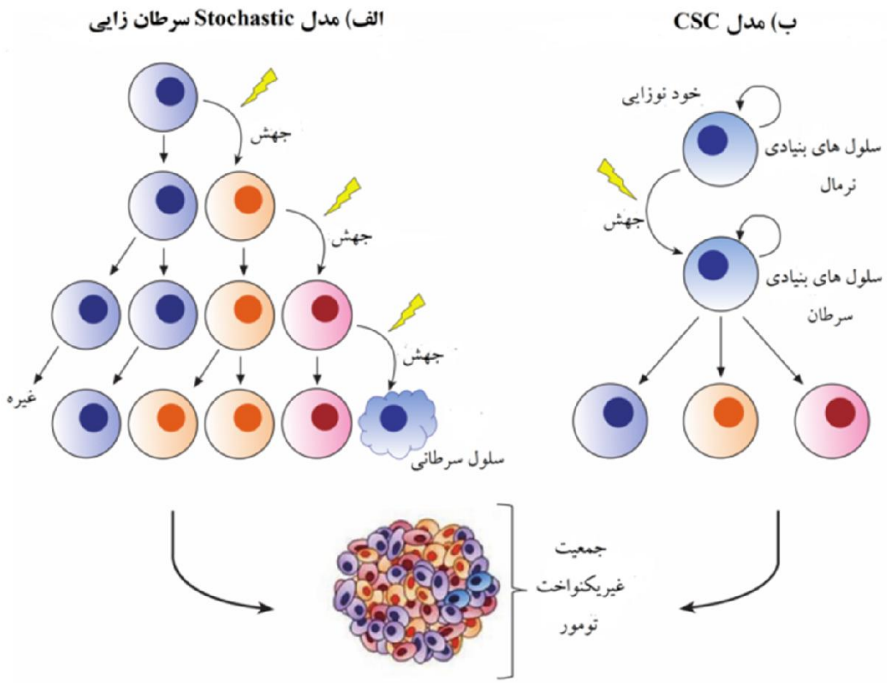
[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

آزمایش‌های بیش‌تر در دسترس قرار می‌دهد. این روش اندازه‌گیری فعالیت آنزیم ALDH را به وسیله‌ی برش سوبسترای فلوئورسانس انجام می‌دهد [۲۰، ۲۴].

د) سومین مورد کشت کروی می‌باشد، علاوه بر SPها و مارکرهای سطح سلول، CSCها به وسیله توانایی‌شان برای تشکیل کره در کشت نیز جدا می‌شوند. توانایی CSCها برای تشکیل کره در کشت، برای CSCهای سینه، پروستات، کلون، پانکراس و ملانوما به اثبات رسیده است. روش کشت بر این فرض استوار است که توانایی تشکیل یک کره یا یک کلونی در آگار صاف نماینده‌ای برای تشکیل تومور است. سنجش غیر چسبنده کره پیش بینی می‌کند که یک CSC می‌تواند به طور سریالی برای چندین دوره، کره توموری شبیه کره اولیه را در هر مورد به وجود آورد [۱۵].

غیریکنواختی تومور و کنام CSCها

تومورها به طور مورفولوژیکی و فنوتیپی از چندین زیر جمعیت از سلول‌های سرطانی تشکیل شده‌اند. دو مدل برای منشا غیریکنواختی سرطان وجود داردکه در شکل ۱ نشان داده شده است [۲۵].



شکل ۱- تصویر شماتیکی از مدل Stochastic سرطان‌زایی در مقابل مدل CSCها نشان داده شده است. الف) طبق مدل Stochastic سرطان‌زایی، سرطان در نتیجه تجمع جهش‌های ژنتیکی در سلول‌های سوماتیک در حال تقسیم ایجاد می‌شود که منجر به عملکرد نامناسب چرخه سلولی و تکثیر کنترل نشده سلول‌ها می‌شوند. ب) طبق مدل CSC سرطان‌زایی، سرطان از جهش‌هایی در سلول‌های بنیادی ایجاد می‌شود که به قرینه مشابه سلول‌های بنیادی یعنی CSC تبدیل می‌شوند. CSC ها قادر به خودنوزایی و تمایز هستند که باعث ایجاد جمعیت توموری غیریکنواخت می‌شوند.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

۱) فرضیه Any cell: سلول‌های درون تومور به عنوان یک اکوسیستم در نظر گرفته می‌شوند که جهش‌های خود به خودی و تغییرات اپی‌ژنتیکی ممکن است سلول‌ها را با سازگاری بیش‌تری برای یک میکرومحیط تومور خاص تغییر دهد. هم‌چنین کلونی‌های سازگاری یافته، تومور را بعد از درمان می‌توانند دوباره به وجود آورند. تومور ممکن است دارای چندین زیرمجموعه کلونی باشد که به طور مستقلی گسترش یافته و در نتیجه یک کلونی با ژنتیک غالب و تعداد بیش‌تری زیرمجموعه‌های کلونی که از لحاظ ژنتیکی متمایزند ایجاد نماید.

۲) مدل CSC: این فرضیه، برنامه‌های تمایز ناهنجار CSCها و پیش فرض‌های وجود سازمان‌یابی سلسله مراتبی سلول‌های سرطانی را به سلسه مراتب سلول‌های بنیادی در بافت‌ها تشبیه می‌کند. در بالای سلسله مراتب، یک زیر جمعیت کوچکی از سلول‌ها با توانایی خودنوزایی و تمایز هستند که به سلول‌های سرطانی تمایزیافته مختلف از لحاظ فنوتیپی تبدیل می‌شوند که بخش بیش‌تر تومور را تشکیل می‌دهند و تومورزایی خیلی کمی دارند.

به طور مشترکی پذیرفته شده است که از هر دوی این مدل‌ها می‌توان استفاده کرد و هردو مدل در غیریکنواختی داخل تومور شرکت می‌کنند. در این تئوری ترکیب شده، CSCها در بالای سلسله مراتب قرار دارند و سلول‌های دیگر را به وجود می‌آورند که تومور را شکل می‌دهند اما باز هم حساس به جهش‌های پراکنده و فاکتورهای محیطی هستند که سازگاریافته ترین کلون‌ها را انتخاب می‌کنند [۲۶، ۱۶].

CSCها به وسیله‌ی گروه پیچیده‌ای از سلول‌ها احاطه شده‌اند که به عنوان کنام CSC شناخته می‌شود و فاکتورهای مختلفی را نه تنها برای حفظ حیات CSC بلکه هم‌چنین برای پلاستیستی و مقاومت دارویی آن ترشح می‌کنند از آنجایی‌که کنام CSC برای حفظ حیات CSC و مقاومت دارویی آن مهم می‌باشد، هدف قرار دادن اجزای کنام استراژی اثر بخشی برای دست یابی به نتایج درمانی بهتر می‌باشد [۱۸، ۵]. کنام CSC نقش حفاظتی در برابر عوامل محیطی، اهمیت حیاتی برای پیشرفت اولیه تومور و متاستاز را برعهده دارد. مولکول‌هایی مثل سایتوکاین و گیرنده‌هایشان، مولکول‌های چسبنده و فاکتورهای گرایش یابنده به مواد شیمیایی (کموکاین) مختلف ممکن است در میان‌کنش‌های CSC-niche نقش داشته باشند. کنام یک کمپلکس واحد آناتومیکی است و از سلول‌های استرومایی مختلف از قبیل شبکه عروقی، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های اطراف عروق، ماکروفاژهای بافت، ماتریکس خارج سلولی و فاکتورهای محلول که توسط سلول‌ها دفع شده و یا از استروما آزاد می‌شود، تشکیل شده است. بین CSCها و کنام‌شان ارتباط متقابل وجود دارد. به این صورت که CSC به کنام دستورهایی را می‌فرستد و کنام نیز CSC را کنترل می‌کند تا تکثیر و تمایز یابند و تهاجم و متاستاز داشته باشند. CSC ممکن است کنام‌ها را به عنوان قلمروهای نوظهور به وجود آورند و یا ممکن است CSC از

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

کنام‌های سلول‌های بنیادی بافت موجود استفاده کنند [۲۸-۲۷]. ارتباط متقابلی بین اجزای کنام سرطان با CSCها وجود دارد که این ارتباط‌ها به اختصار توضیح داده می‌شوند.

فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان (CAF): فیبروبلاست‌های یافت شده در سرطان CAF نام دارند و مهم‌ترین ماده ترشحی فیبروبلاست‌ها، TGF-β می‌باشد. CAFها افزایش مسیرهای پیام‌رسانی بنیادینگی در CSCها را القا می‌کنند. هم‌چنین در ارتباط متقابلی CSCها فیبروبلاست‌های همسایه را از طریق ترشح چندین فاکتور به CAF دست‌کاری و تغییر می‌دهند [۲۵].

سلول‌های بنیادی مزانشیمی(MSC): سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های بنیادی بالغی هستند که توانایی تمایز به انواع مختلف سلول‌های بافت اسکلتی را دارا هستند. در شرایط نرمال MSCها به عنوان یک تنظیم کننده‌ی ایمنی به کار می‌روند اما زمانی که در استروما قرار می‌گیرند، فنوتیپ CSC را به وسیله‌ی فعال‌سازی مسیر NF-KB و از طریق ترشح سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های مختلف القاء می‌کنند. هم‌چنین در ارتباط متقابلی CSC های سینه، MSCها را به وسیله‌ی ترشح IL-6 دوباره به خدمت می‌گیرند که تولید CXCL7 را در MSCها القاء می‌کند. CXCL7 یک سایتوکاین کوچک متعلق به خانواده CXC کموکاین است که باعث رشد تومور و مقاومت دارویی می‌شود.

سلول‌های اندوتلیال (EC): رگ‌های خونی با سلول‌های اندوتلیال پوشیده شده‌اند. رگ‌زایی، به دلیل تامین اکسیژن و مواد غذایی تومور نقش مهمی‌در میکرومحیط تومور ایفاء می‌کند. ECها فاکتورهای رشد مختلفی از قبیل EGF را ترشح می‌کنند که باعث حفظ ویژگی‌های CSC می‌شود. علاوه بر آن سلول‌های اپی‌تلیال به وسیله شکل نامنظم رگ‌های خونی تومور، توانایی داروهای درمانی را برای رسیدن به CSCها کاهش می‌دهند. هم‌چنین در ارتباط متقابلی CSC ها قادرند ECها را دوباره به خدمت گیرند و به طور مستقیم آن‌ها را تمایز دهند؛ در مطالعاتی دریافته‌اند که CSCها تحت تغییر شرایط از قبیل‌هایپوکسیا (کمبود اکسیژن) یا نبود گلوکز به ECهای عملکردی تمایز می‌یابند. هم‌چنین سلول‌های سرطانی رگ‌زایی را به وسیله‌ی ترشح فاکتورهایی از قبیل HIF1α، VEGFA، CXCL12 و FGF توسط CSCها القاء می‌کنند.

ماکروفاژهای مرتبط با تومور (Tumor-associated macrophages (TAM): در میکرومحیط تومور ماکروفاژها به عنوان TAM یا M2 شناخته می‌شوند و با سلول‌های سرطانی از طریق طیف وسیعی از فاکتورهای رشد، سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها برهم‌کنش می‌کنند. همچنین در ارتباط متقابلی CSCها قادر به باز خدمت گیری ماکروفاژهای درون تومور به وسیله‌ی تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی می‌باشند. بیان انکوپروتئین Ras در سلول‌های سرطانی باعث ترشح IL-6، IL-8 وcxc1 می‌شودکه ماکروفاژها را دوباره به خدمت می‌گیرند. زمانی‌که درون تومور، ماکروفاژها به وسیله

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

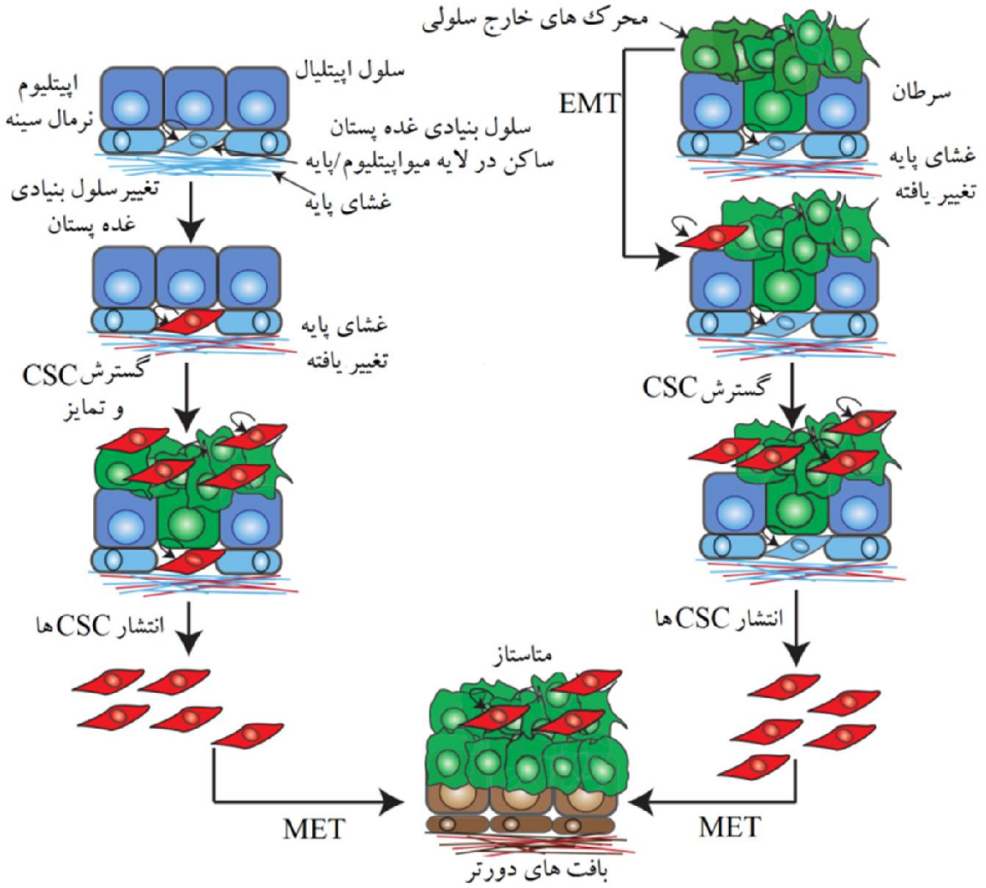
فاکتورهایی از قبیل IL-4 فعال می‌شوند به TAM تغییر شکل می‌دهند.

ماتریکس خارج سلولی : (Extracellular matrix (ECM ترکیبی از مولکول‌هاست که عمدتاً به وسیله‌ی فیبروبلاست‌ها ترشح می‌شوند. ماتریکس خارج سلولی نقش مهمی در میکرومحیط تومور دارد. به منظور تشکیل تومور، سلول‌های سرطانی باید به ECM متصل شوند. در تومورهای جامد افزایش سفتی ECM مانع فیزیکی برای جداسازی عوامل درمانی از سلول‌ها و بنابراین حفظ CSCها از عوامل شیمی درمانی است. علاوه بر آن، ECM حاوی چندین پروتئین است که با پروتئین‌های غشایی در CSCها میان‌کنش می‌کند و مسیرهای پیام‌رسانی تکثیری و بنیادینگی و هم‌چنین مقاومت دارویی را فعال می‌کند. برای مثال هیالورونیک اسید که در ECM فراوان است، لیگاند گیرنده‌ی CD44 است که علاوه بر میان‌کنش، در به دست آوردن و حفظ ویژگی‌های CSCها نقش مهمی‌ایفا می‌کند [۲۹، ۱۶].

گذر از حالت اپی‌تلیالی به حالت مزانشیمی(EMT) و فنوتیپ CSC:

(Epithelial-to-mesenchymal transition (EMT یک گذر از حالت اپی‌تلیالی به حالت مزانشیمی‌است. در این فرآیند سلول‌های اپی‌تلیالی با تبدیل به سلول‌های مزانشیمی به سایر بافت‌ها مهاجرت می‌کنند و می‌توانند تحت فرایند معکوس EMT یعنیMET قرار بگیرند و دوباره به سلول اپی‌تلیالی تبدیل شوند و از این طریق باعث گسترش بافت گردند. EMT در هنگام تکامل جنین مورد نیاز است که در داده‌های جدید ثابت شده است، EMT نقش مهمی در سرطان‌زایی، پیشرفت تومور و متاستاز بازی می‌کند. فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی مربوط به بنیادینگی از قبیل Notch، WNT و HH باعث ارتقای فرایند EMT می‌شود، پدیده‌ای که به وسیله‌ی آن سلول‌های کارسینوما فنوتیپ CSC را به دست می‌آورند [۳۱-۳۰]. در شکل ۲، EMT و رفتار سلول‌های بنیادی در پیشرفت سرطان سینه نشان داده شده است [۳۲]. یک زیرمجموعه از سلول‌های بنیادی غده‌ی پستان (MaSCs) (که با رنگ آبی نشان داده شده اند) ویژگی‌های EMT را نشان می‌دهند. به دنبال متاستاز و جدا شدن CSCها (با رنگ قرمزنشان داده شده است) از بافت اصلی‌شان و رویایی با میکرومحیط تغییریافته، به طور جزیی به فنوتیپ اپی‌تلیال (توسط فرایند معکوس MET) برمی‌گردند که به آن‌ها اجازه اتصال و تکثیر در مکان‌های دور را می‌دهد. از آنجایی‌که EMT پراکنده و MET به وسیله محرک‌های خارج سلولی و فاکتورهای میکرومحیطی راه اندازی می‌شوند، این مدل توضیح مناسبی برای ایجاد ازنو CSCها از سلول‌های توموری تمایز یافته را فراهم می‌کند و پیشنهاد می‌کند که یک نیروی پیش برنده و یا متناوب در تومورزایی سینه می‌باشند [۳۲].

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]



شکل ۲- گذر از حالت اپی‌تلیالی به حالت مزانشیمی و رفتار سلول‌های بنیادی در پیشرفت سرطان سینه؛ تومورهای سینه ممکن است از تغییر سلول‌های بنیادی بافت نرمال یا از پیش سازهای بسیار تمایز یافته که توانایی خودنوزایی را به دست آورده‌اند، منشا گرفته باشند (سمت چپ). هم‌چنین القاء EMT پراکنده‌ی درون یک تومور، پتانسیل مهاجرت و تهاجم همراه با توانایی خودنوزایی سلول‌های سرطانی را سبب می‌شود و باعث ایجاد CSC ها می‌شود (سمت راست).

در طی این فرایند برگشت ناپذیر سلول‌های اپی‌تلیال قطبیت‌شان را از دست می‌دهند و مورفولوژی‌شان را از یک ظاهر اپی‌تلیالی سنگفرش مانند به یک شکل فیبروبلاست مانند کشیده تغییر می‌دهند و سلول‌های اپی تلیال فنوتیپ سلول‌های مزانشیمی را به دست می‌آورند و از بافت اصلی‌شان جدا می‌شوند هم‌چنین باعث تنظیم کاهشی E-کادهرین و تنظیم افزایشی N-کادهرین می‌شوند. سلول‌های توموری که در معرض EMT قرار می‌گیرند ویژگی‌هایی شبیه CSC، افزایش خودنوزایی و افزایش پتانسیل تومورزایی را به دست می‌آورند. بسیاری از اجزای میکرو محیط تومور از قبیل متالوپروتئازهای ماتریکس، فاکتورهای رشد و TGF-β می‌توانند EMT را آغاز کنند. آزاد شدن TGF-β از استروما می‌تواند ویژگی‌هایی از قبیل تهاجم و متاستاز را در تومور از طریق مسیر پیام‌رسانی پایین دست فاکتورهای رونویسی از قبیل Snail و Twist القا کند. بیان مجموعه‌ای معین از فاکتورهای رونویسی (مثل Snail و Twist) می‌تواند

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

ویژگی‌های سلول بنیادی را در سلول‌های کارسینومای سینه انسانی القاء کند [۱۶]. همه‌ی انواع سیگنال‌هایی که می‌تواند EMT را القا کند مثل‌هایپوکسیا (کمبود اکسیژن دربافت)، از میکرومحیط تومور می‌رسد. میکرومحیط تومور می‌تواند حالتی از بنیادی‌زایی و تمایز سلول‌های سرطانی را تحت تأثیر قرار دهد [۳۳]. هایپوکسیا در تومور می‌تواند ویژگی‌های شبه بنیادی را از طریق فاکتور القاکننده‌ی‌هایپوکسیا (HIF-1α) در بسیاری از تومورها القاء کند که این عمل به وسیله فعال‌سازی فاکتورهای مهم سلول‌های بنیادی از قبیل (Oct4، Sox2، Nanog، Kif4، C-myc) و miRNA 302 در جمعیت غیر CSC امکان‌پذیر است. مهم‌ترین تنظیم کننده‌های پاسخ سلولی به‌هایپوکسیا، HIF-1α است. در سطح بالای اکسیژن، HIF-1α یوبی کوئیتینه شده و سپس تخریب می‌شود. زمانی که سطح اکسیژن کاهش می‌یابد، یوبی کوئیتیناسیون مهار می‌شود و HIF-1α فعال می‌شود و به داخل هسته، جایی که با HIF-1β دیمریزه می‌شود، انتقال می‌یابد و رونویسی از عوامل پاسخ به‌هایپوکسیا را فعال می‌کند که شامل رونویسی بیش از ۶۰ ژن است که رگ‌زایی را برای تحویل اکسیژن و هم‌چنین فعال‌سازی مسیرهای حفظ و تکثیر را باعث می‌شود. هایپوکسیای تومور، HIF-1α را پایدار می‌کند که در نتیجه رونویسی از فاکتور رشد اندوتلیال عروقی VEGF توسط α HIF-1 القاء می‌شود و منجر به افزایش عروق زایی می‌شود، ولی سازمان‌دهی ناهنجار رگ‌های تازه تشکیل شده منجر به غلظت پایین داروهای شیمی‌درمانی در تومور شده و می‌تواند مکانیسم مقاومت درمانی را ممکن سازد [۳۴]. هم‌چنین نشان داده شده است که تابش پرتو، فعال‌سازی HIF-1α را القاء می‌کند که منجر به جان سالم به در بردن سلول‌های اندوتلیال می‌شود و در نتیجه در مقاومت به تابش پرتو دخالت می‌کند، بنابراین EMT در مقاومت‌های درمانی سرطان نیز نقش دارد. هم‌چنین افزایش جمعیت CSC در شرایط‌هایپوکسیا نشان دهنده‌ی این است‌که HIF-1α در این سلول‌ها پایدار می‌شود. بنابراین اگرچه EMT به طور گسترده‌ای در زمینه ریخت زایی جنین مطالعه شده است. به نظر می‌رسد که نقش کلیدی در به دست آوردن ویژگی‌های تهاجم و متاستاز به وسیله‌ی بسیاری از انواع سلول‌های کارسینوما برعهده دارد. سلول‌های کارسینوما در دوره‌ای از تهاجم تومورها دیده می‌شوند که در معرض EMT قرار می‌گیرند [۳۵].

مقاومت دارویی ذاتی CSCها

مقاومت دارویی CSCها چالش مهمی‌در درمان سرطان‌ها می‌باشدکه بدون شک دلیل مهمی برای شکست در درمان‌های سرطانی می‌باشد. میکرو محیطی که CSC درآن سکنی می‌گزینند، مکانیسم‌هایی برای مقاومت در برابر پرتو و شیمی‌درمانی دارد. از این‌رو پرتو درمانی و شیمی‌درمانی فقط توده‌های جمعیتی غیرCSC را از بین می‌برد ولی در از بین بردن CSCها ناکارآمد است. سلول‌های بنیادی سرطان در شرایط ویژه‌ی میکرو محیطی باعث مقاومت‌های درمانی می‌شود. شرایط هایپوکسیا منجر به کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌شود که برای حفظ ویژگی‌های

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

بنیادی بودن لازم است و باعث افزایش رگ‌زایی می‌شود که برای تأمین مواد مغذی سلول‌های سرطانی مورد نیاز می‌باشد. هم‌چنین فرآیندEMT باعث انتشار سلول‌های توموری از تومور اولیه و جایگزینی در مکان متاستاتیک می‌شوند. EMT در القاء مسیرهای پیام‌رسانی بنیادی بودن نیز نقش دارد. مجموعه این شرایط به همراه ظرفیت بالای CSCها در ترمیم آسیب‌های DNA ای و بیان بالای انتقال دهنده‌های ABC که باعث خارج کردن داروهای ضدسرطانی از CSCها می‌شوند، محققان را بر این داشته‌اند تا استراژی‌های درمانی مؤثرتری برای مقابله با CSCها در نظر بگیرند [۳۶]. در جدول ۲ به هدف‌های درمانی که در از بین بردن CSCها مؤثر هستند، اشاره شده است [۲۱].

جدول ۲- هدف‌های درمانی مهم و اصلی به منظور از بین بردن سلول های بنیادی سرطان.

هدف‌های درمانی CSC	اجزای موثر مورد هدف
هدف قرار دادن مارکرهای سطح سلولی CSC	هدف قرار دادن CD44، CD90، CD133 و CD33
هدف قرار دادن مسیرهای پیام‌رسانی مهم	Hedgehog، Wnt، Notch و Hippo
هدف قرار دادن انتقال دهنده‌های ABC	Verapamil، MS-209، VX-710 و Tariquidar
هدف قرار دادن کنام CSC	CXCL12/CXCR4، VEGF/VEGFR و PH اسیدی ضعیف

مسیرهای پیام‌رسانی مهم سلول‌های بنیادی شامل Hedgehog، Wnt، Notch و Hippo که به طور رایجی در CSCها تغییر می‌یابند و حفظ و نگه‌داری این سلول‌ها را حمایت می‌کنند [۶].

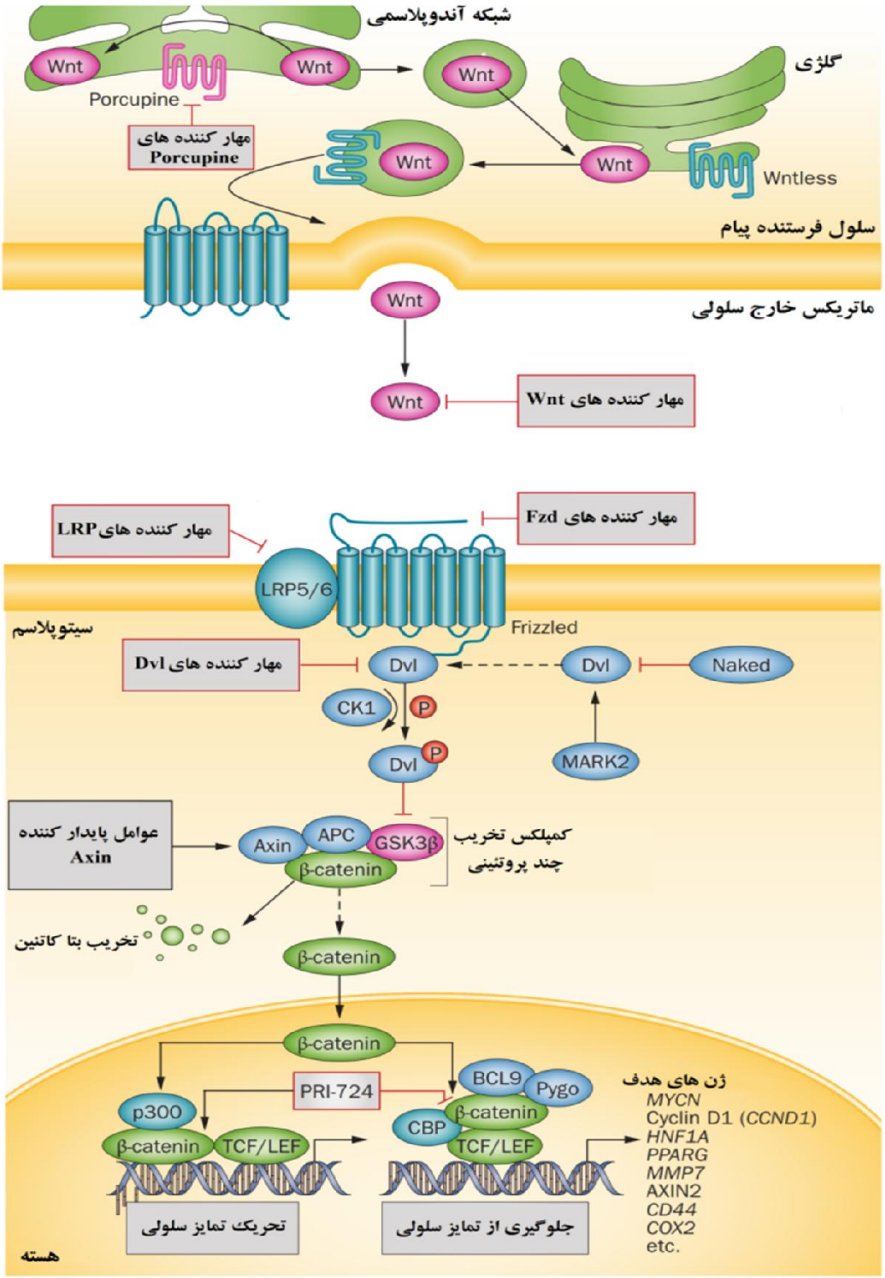
مسیر Wnt/β catenin

مسیر Wnt در سرنوشت سلول حین تکامل جنینی نقش کلیدی بازی می‌کند و در تکثیر، تمایز، زنده ماندن و آپوپتوز سلول نقش دارد. در انسان‌ها خانواده WNT از ۱۹ گلیکوپروتئین ترشحی تغییر دهنده‌ی لیپید تشکیل شده است که به عنوان لیگاند برای حداقل ۱۰ ایزوفرم از گیرنده‌ی خانواده Fzd و کمک گیرنده‌های مختلف‌شان عمدتاً LRP5 و LRP6 عمل می‌کند. میان‌کنش بین این لیگاندها و کمپلکس‌های گیرنده‌شان، منجر به فسفریله شدن و فعال شدن پروتئین سیتوپلاسمی‌به نامDVL می‌شود که به واسطه آن، کمپلکس تخریب β-کاتنین (کمپلکس پروتیئینی Axin، APC و GSK-3β) را مختل می‌کند و در نتیجه باعث تجمع β-کاتنین در سیتوپلاسم و نهایتاً انتقال آن به هسته برای فعال‌سازی کمپلکس رونویسی TCF-LEF می‌شود و باعث بیان ژن‌های مختلفی از قبیل MYCN و Cyclin D1 با نقش‌هایی مانند تعیین سرنوشت سلولی، تکثیر و مهاجرت می‌شود [۳۷]. Axin و APC تنظیم کننده‌های منفی مسیر هستند که β-کاتنین را در سیتوپلاسم نگه می‌دارند و مانع بیان ژن‌های مربوط به این مسیر می‌شوند. کمپلکس تخریب چندپروتئینی، به طور نرمال β-کاتنین را از طریق مسیر تجزیه

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

پروتئازوم یوبی کوئیتیناسیون توسط GSK-3β تجزیه می‌کند. از این‌رو مقدار β-کاتنین پایین نگه داشته می‌شود .افزایش مقدار هسته‌ای β-کاتنین نشانه‌ای از فعال‌سازی مسیر Wnt می‌باشد. ترشح پروتئین‌های WNT به وسیله چندین پروتئین دیگر شامل Porcupine و Wntless نیز تنظیم می‌شود. پروتئین Porcupine می‌تواند توسط داروها مورد هدف قرار گیرد و در نتیجه انتقال WNT را از شبکه آندوپلاسمی‌به گلژی و در نهایت ترشح WNT را مهار کند. داروهای مولکولی کوچک با مهار میان‌کنش لیگاند-گیرنده باعث مهار این مسیر می‌شوند هم‌چنین داروهای که سبب پایداری کمپلکس تخریب چند پروتئینی می‌شوند و β-کاتنین تخریب می‌کند، به عنوان داروهای ضد سرطانی در حال مطالعه هستند. عملکرد مسیر WNT به طور آشکاری با سرطان در ارتباط است [۳۸]. در شکل ۳ مسیر Wnt و هدف‌های درمانی این مسیر نشان داده شده است [۳۹]. مسیر پیام‌رسانی WNT در اکثر سرطان‌های کلورکتال تنظیم کاهشی می‌یابد که عمدتاً به علت از دست دادن عملکرد پروتئین APC می‌باشد. جهش پروتئین APC در ۵۰ درصد این سرطان‌ها اتفاق می‌افتد. APC بخشی از کمپلکس تخریب است که تخریب β-کاتنین را وساطت می‌کند، بنابراین از دست دادن عملکرد APC موجب تجمع سلولی β-کاتنین و تنظیم افزایشی ژن‌های هدف β-کاتنین-LEF-TCF می‌شود [۴۰]. جهش درخود β-کاتنین نقش مهمی‌در ناهنجاری‌های مسیر پیام‌رسانی WNT مربوط به سرطان دارد. جهش به دست آوردن عملکرد در ژن کد کننده β-کاتنین (CTNNB1) باعث بیان بیش از اندازه‌ی ژن‌های هدف مسیر WNT می‌شود. جهش β-کاتنین در سرطان‌های رحم اندومتریال، کارسینومای کلورکتال و ملانوما مشاهده شده است. هم‌چنین یوبی کوئیتین لیگازهای E3 (ZNRF3 و RNF43) تنظیم کننده‌های منفی مهم دیگری از پیام‌رسانی WNT هستند و تخریب گیرنده‌های Fzd را ارتقاء می‌بخشند. جهش در RNF43 در سرطان‌های کلورکتال، اندومتریال گزارش شده است. آنتاگونیست‌های فارماکولوژی مسیر WNT می‌توانند در چهار گروه مهم دسته‌بندی شوند: ۱) عواملی که پروتئین‌های ترانس ممبران یا لیگاندهای درگیر در مسیرپیام‌رسانی WNT را مورد هدف قرار می‌دهند. ۲) مهارکننده‌های Porcupine که در پردازش و ترشح لیگاندهای WNT دخالت می‌کند ۳) عواملی که کمپلکس تخریب چند پروتئینی را حفظ می‌کنند و از این‌رو تخریب β-کاتنین را ارتقا می‌بخشند. ۴) مهارکننده‌های پایین دست رونویسی وابسته به β-کاتنین-LEF–TCF [۶].

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]



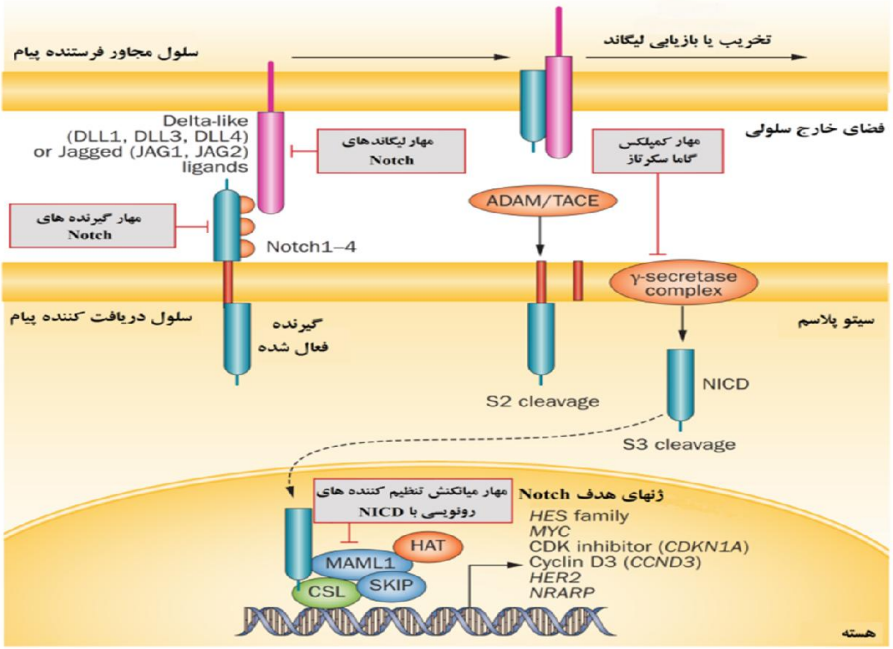
شکل ۳- مسیر پیام‌رسانی Wnt و هدف‌های درمانی که می‌توانند باعث مهار مسیر و از بین بردن CSC ها شوند.

مسیر Notch

مسیر پیام‌رسانی Notch یک مسیر تعیین کننده سرنوشت سلولی با عملکردهای مربوط به بسیاری از جنبه‌های بیولوژی سرطان شامل فنوتیپ CSC، رگ‌زایی، متاستاز و گریز ایمنی تومور می‌باشد. پیام‌رسانی Notch با اتصال به لیگاند ترانس ممبران شبیه دلتا (DLL1,3,4) و 1,2JAG از یک سلول با یک پارالوگ گیرنده‌ی Notch1,2,3,4 از سلول مجاور، که دو مرحله برش پروتئولیتیکی را در گیرنده فعال می‌کند، راه

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

اندازی می‌شود. نخستین برش به وسیله‌ی دیس اینتگرین و پروتئین حاوی دمین متالوپروتئاز ۱۰ (ADAM10) یا ADAM17 یا TACE انجام می‌شود و دمین خارج سلولی Notch را برش می‌دهد، فرآیندی که به عنوان شکست S2 شناخته می‌شود. برش نهایی به وسیله‌ی گاما سکرتاز (شکست S3) اتفاق می‌افتد که قطعه داخل سلولی Notch (NICD) را آزاد می‌کند که می‌تواند به هسته انتقال یابد و با تنظیم کننده‌های رونویسی میان‌کنش می‌کند تا بیان ژن‌های هدف Notch را به منظور تنظیم حیات، تمایز و پیشرفت چرخه سلولی القاء کند. در شکل ۴ مسیر Notch و اجزای دخیل در این مسیر نشان داده شده است. مهم‌ترین ژن‌های هدف مسیر پیام‌رسانی Notch شامل ژن‌های خانواده‌ی HES (که به عنوان مهارکننده رونویسی با نقشی مربوط به فنوتیپ CSC عمل می‌کند) پروتوانکوژن MYC، CDKN1A (که مهارکننده‌ی CDK1 را کد می‌کند و چرخه سلولی و آپوپتوز را مهار می‌کند) و HER2 و سایکلین D3 می‌باشد [۶]. تغییر ژنتیکی مسیر Notch در لوسمی‌حاد لنفوئیدیT (T-ALL) شناسایی شده است. از تنظیم خارج شدن مسیر Notch در بسیاری از انواع بدخیمی‌ها و تومورهای جامد شامل سینه، تخمدان، گردن، ریه، پانکراس و مدولابلاستوما نیز گزارش شده است. مسیر Notch توسط miRNAها نیز تنظیم می‌شود. بنابراین مهار مسیر Notch ممکن است درمان مؤثری برای سرطان را ارائه دهد. عوامل درمانی ضد سرطانی مسیرهای پیام‌رسانی Notch مواردی مانندگیرنده‌های محلول، کمپلکس گاما سکرتاز و میان‌کنش تنظیم کننده‌های رونویسی با NICD و لیگاندهای Notch را مورد هدف قرار می‌دهند [۳۶، ۴۱].



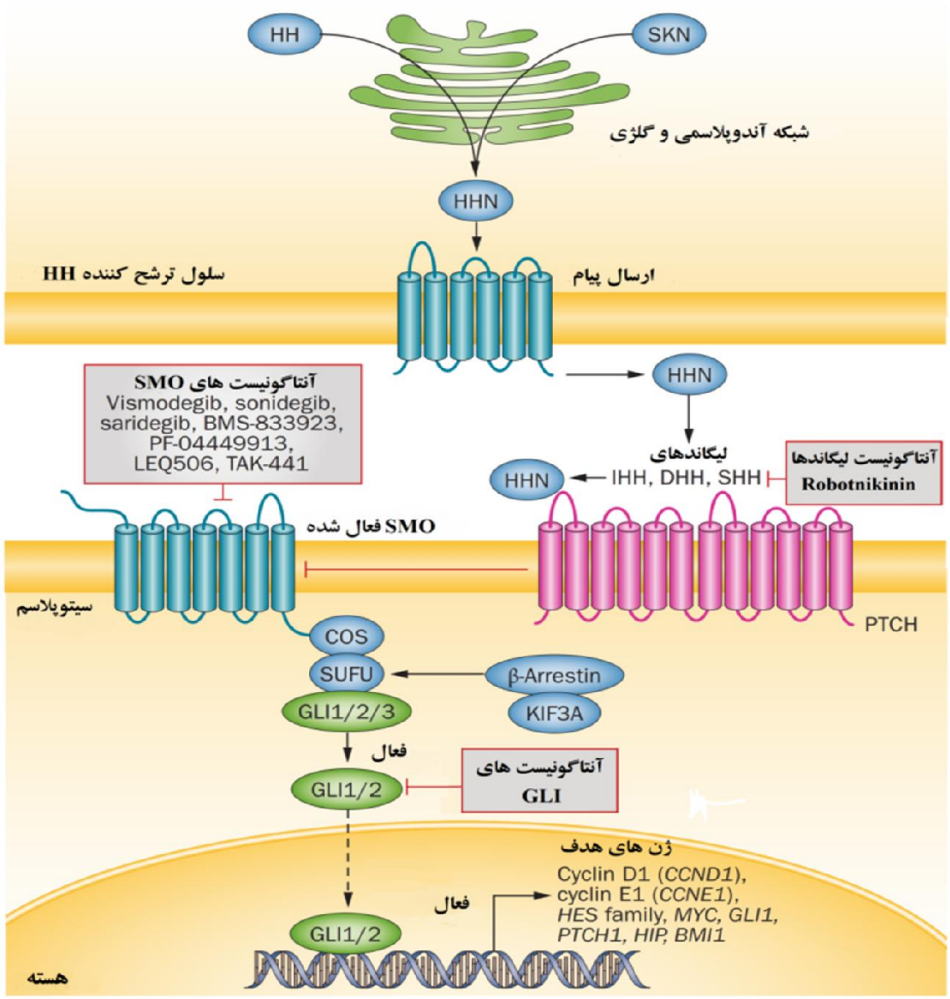
شکل ٤- مسیر پیام‌رسانی Notch و هدف‌های درمانی که می‌توانند باعث مهار مسیر و از بین بردن CSCها شوند.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

مسیر Hedgehog

در ارگانیسم‌های بالغ، پیام‌رسانی Hedgehog نقش اساسی در کنترل رفتار سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز برای تأمین کردن هموستازی مناسب بافت و خود نوزایی و ترمیم ایفاء می‌کند. پیام‌رسانی Hedgehog در طی دوران جنینی فعال است و مخصوصاً در تکامل لوله عصبی و اسکلت‌ها مهم می‌باشد اما در اکثر بافت‌های بالغ خاموش است. اتصال ایزوفرم‌های مختلف HH (SHH،DHH وIHH) به گیرنده‌های PTCH1,2 که پروتئین ۱۲ بار گذرنده از غشا است این مسیر را آغاز می‌کند . PTCH غیر متصل به‌طور پیوسته‌ای فعالیت SMO را که یک پروتئین ۷ بار گذرنده از غشا است را مهار می‌کند. وقتی لیگاند HH به PTCH متصل می‌شود این مهار برداشته شده و فعالیت فاکتور رونویسی GLI را واسطه می‌کند . فعال‌سازیSMO باعث می‌شود کمپلکس CK1، PKA، GSK-3β از Cos2 آزاد شده و مانع برش Ci می‌شود در نتیجه Ci به هسته انتقال می‌یابد و منجر به فعال‌سازی فاکتور رونویسی GLI1/2 و ژن‌های هدف شامل Cyclin D/E، Myc، Patched و HIP می‌شود [۴۲]. در شکل ۳ مسیر Wnt و هدف‌های درمانی این مسیر نشان داده شده است [۳۹]. GLI1 یک فعال کننده رونویسی است و GLI3 یک مهارکننده می‌باشد، اما GLI2 می‌تواند به‌عنوان یک مهارکننده یا فعال کننده عمل کند. پروتئین GLI مهره‌داران شامل GLI1، GLI2 و GLI3 متعلق به خانواده‌ی GLi/Ci از فاکتورهای رونویسی انگشت روی می‌باشند، و این پروتئین‌ها در انتهای مسیر Hedgehog عمل می‌کنند تا بیان ژن را کنترل کنند.GLI1 و GLI2 مسئول موزون کردن الگوی بیان ژن هستند که می‌توانند باعث حمایت تومورزایی شوند و از این‌رو می‌توان چگونگی توانایی ضدسرطانی مهارکننده‌های SMO را توجیه کرد. از تنظیم خارج شدن مسیر پیام‌رسانی HH نقش مهمی در تومورزایی کارسینومای سلول پایه (BCC) پوست دارد که اکثراً به دلیل جهش، از دست دادن عملکرد PTCH1 و یا به میزان کم‌تری به دلیل جهش به دست آوردن فعالیت SMO ایجاد می‌شود. هم‌چنین پیام‌رسانی نابجای مسیرHH نقش مهمی در تومورهای مدولوبلاستوما و حفظ و گسترش سلول‌های بنیادی لوسمی (LSC) دارند و باعث ناهنجاری میلوئیدی (AML) می‌شوند. فعال‌سازی پروتئین‌های GLI می‌تواند بوسیله مسیرهای فراوانی که در سرطان‌های انسانی فعالند مانند PI3K/AKt و MAPK/ERK و هم‌چنین EGFR تقویت شود. نشان داده شده است داروهایی که مانع فعالیت GLI1 و GLI2 وSMO می‌شوند رشد تومور راکاهش می‌دهند و آپوپتوز را القاء می‌کنند. به نظر می‌رسد مسیر HH در EMT و متاستاز نقش مهمی داشته باشد و سلول‌هایی که در معرض EMT قرار می‌گیرند مسیر HH فعالی دارند و قابلیت تحرک پیدا کرده و به بافت‌های اطراف‌شان حمله کرده و متاستاز می‌کنند. زمانی‌که آن‌ها در مکان جدیدشان حضور پیدا می‌کنند ممکن است به مسیر HH برای خودنوزایی و رشد بیش‌تر نیاز داشته باشند. سه هدف مهم آنتاگونیست‌های مسیر HH شامل لیگاندهای HH، فاکتورهای رونویسی SMO و GLI می‌باشند [۴۱، ۳۶].

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]



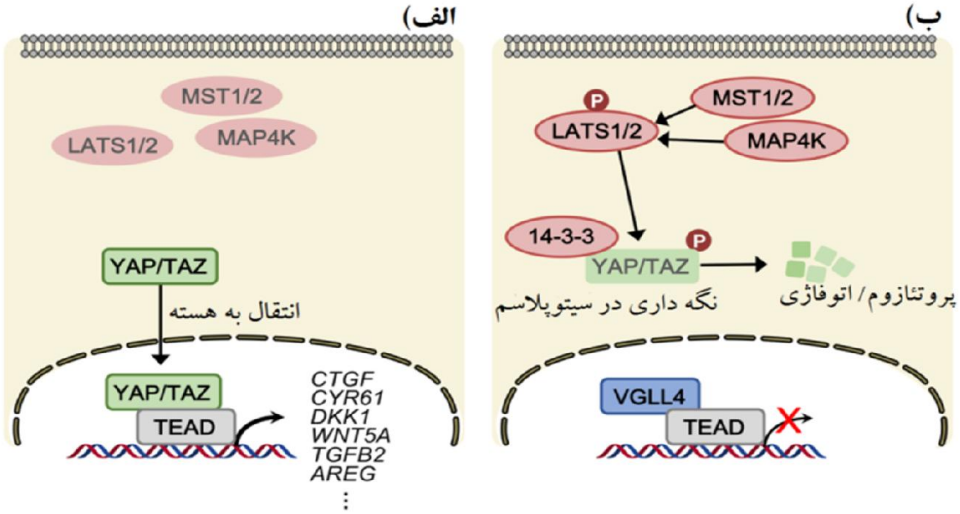
شکل ۵- مسیر پیام‌رسانی Hedgehog و هدف‌های درمانی که می‌توانند باعث مهار مسیر و از بین بردن CSC ها شوند.

مسیر Hippo

مسیر پیام‌رسانی Hippo در طی تکامل حفاظت شده است و باعث ایجاد تعادل بین تکثیر و آپوپتوز سلولی می‌شود. کینازهای مهم مسیر پیام‌رسانی Hippo شامل: کیناز MST1، MST2 (MST1/2) همراه با پروتئین آداپتور SAV1، کیناز LATS1، LATS2 (LATS1/2) همراه با پروتئین آداپتور MOB1 و کیناز MAP4K می‌باشد. این کینازها فرآیند فسفریلاسیون را وساطت می‌کنند که منجر به نگه‌داشتن کمک فعال کننده‌ی رونویسی YAP1/TAZ در سیتوپلاسم و تخریب آن می‌شوند و از این‌رو رونویسی ژن‌هایTEAD، درگیر در رشد و حیات سلولی (ضد آپوپتوزی)، مهاجرت و خودنوزایی، را مهار می‌کنند. زمانی‌که مسیر Hippo خاموش است، YAP1/TAZ دفسفریله شده و به هسته انتقال یافته و به فاکتورهای رونویسی TEAD1-TEAD4 متصل می‌شود و رونویسی ژن‌های درگیر در تکثیر سلولی را فعال می‌سازد. اما زمانی‌که مسیر Hippo روشن است، LATS1/2 به طور مستقیم

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

YAP1/TAZ را فسفریله کرده و ورود آن به هسته را به وسیله‌ی نگه‌داری سیتوپلاسمی توسط 3-3-14 و سپس تخریب توسط مسیر پروتئازوم-یوبی کوئیتیناسیون و اتولیزوزم، مهار می‌کند. هم‌چنین فعالیت فاکتور رونویسی TEAD به وسیله ی VGLL4 مهار می‌شود [۴۳]. در شکل ۶ مسیر Hippo نشان داده شده است [۴۴]. ناهنجاری در مسیر Hippo باعث افزایش فعالیت YAP1 و TAZ می‌شود که منجر به گسترش جمعیت CSC و در نتیجه گسترش تومورهای جامد و باعث مقاومت درمانی و متاستازی می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند YAP1 و TAZ به عنوان انکوژن مهم در تومورهای جامد دخالت می‌کنند. بیان اجزای مسیر Hippo مانند LATS2 و TAZ در بیماران لوسمی میلوئید حاد مشاهده شده است که نشان می‌دهد مسیر Hippo در پیشرفت بیماری و مقاومت درمانی نقش دارد. مطالعات نشان داده اند جهش در LATS1/2 یا TAZ و هم‌چنین گیرنده‌های جفت شونده با G پروتئین و NF2 که در بالادست این پروتئین‌ها در مسیر Hippo عمل می‌کند، می‌تواند باعث انکوژنی شود. با این وجود جهش در اجزای مسیر Hippo نسبتاً نادر است که نشان می‌هد فعال سازی YAP1 و یا TAZ ممکن است از طریق میان‌کنش با دیگر مسیرهای پیام‌رسانی از قبیل گیرنده جفت شونده با G پروتئین، EGFR، Notch، TGF-β و یا آبشار Wnt القاء شود که به طور رایجی به وسیله ناهنجاری‌های ژنتیکی تحت تأثیر قرار می‌گیرد. در واقع مشاهده شده است، ارتباط متقابل بین ژن‌های مسیر Hippo و دیگر مسیرهای پیام‌رسانی مربوط به تومور در گسترش بدخیمی‌ها با یک‌دیگر همکاری می‌کنند. هدف‌های درمانی مهم در مسیر Hippo شامل کینازهای مهارکننده‌ی تومور MTS1/2 و LATS1/2 می‌باشد. کینازهایی که به طور معمول باعث انکوژنی می‌شوند از قبیل AKT، SRC، ABL1 و RAF عموماً به دلیل فعال‌سازی تغییرات ژنتیکی تحریک می‌شوند. در مقابل کینازهای مسیر Hippo در معرض جهش‌های از دست دادن عملکرد، مربوط به ویژگی خاصی از پیام‌رسانی درون مسیر قرار می‌گیرند و نیاز به تقویت فعالیت کینازهای مسیر Hippo مرکزی می‌باشد که ذاتاً چالش برانگیزتر از مهار کینازهای فعال می‌باشد [۴۴، ۶].



شکل ٦- مسیر پیام‌رسانی Hippo الف) زمانی که مسیر پیام رسانی خاموش است، ب) زمانی که مسیر پیام رسانی روشن است.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

نتیجه‌گیری

نتایج آزمایشگاهی مبتنی بر تحقیقات، نقش اساسی CSCها را در مقاومت سرطان‌ها به درمان، بازگشت دوباره تومور و متاستازی اثبات کرده‌اند. کنام CSCها متغیر مهمی‌است که بر مسیرهای پیام‌رسانی بنیادی شامل Hedgehog، Wnt، Notch و Hippo که خودنوزایی و تمایز سلول را کنترل می‌کنند، اثر می‌گذارد. به نظر می‌رسد مهم‌ترین دلیل مقاومت‌های درمانی شباهت بین CSCها و سلول‌های بنیادی نرمال باشدکه CSCها از مکانیسم‌های سلول‌های بنیادی بر علیه درمان‌های ضدسرطانی استفاده می‌کنند. نشان داده شده است که CSCها به درمان‌های رایج سرطان نسبت به جمعیت‌های غیر CSC بسیار مقاوم‌اند. بنابراین از بین بردن CSCها برای درمان بیماری‌های بدخیم ضروری می‌باشد. سیستم‌های درمانی که در آن مسیرهای پیام‌رسانی مهم CSC و کنام CSC را هدف قرار می‌دهند، هدف‌های درمانی مناسبی هستند زیرا مجموعه این مسیرهای پیام‌رسانی و میکرو محیط شرایطی را فراهم می‌آورد تا CSCها بتوانند در مقابل درمان‌های رایج مقاومت نشان دهند. بنابراین هدف قرار دادن این پارامترهای مهم درمان‌های مؤثری را امکان‌پذیر خواهد کرد. CSCها در مقابل داروها و درمان‌های رایج از طریق دو مکانیسم از خود حفاظت می‌کنند: مکانیسم داخلی CSCها که می‌تواند به دلیل مکانسیم‌های ترمیم DNA بسیار کارآمد، بیان پمپ‌های دارو و چرخه سلول تغییر یافته باشد و مکانیسم خارجی CSCها که به تأثیر میکرومحیط تومور برCSCها بر می‌گردد. بنابراین مجموعه‌ی مکانیسم‌های داخلی و خارجی CSCها با یک‌دیگر همکاری می‌کنند و به درمان‌های رایج سرطان مقاومت نشان می‌دهند. امروزه برخی استراژی‌های درمانی می‌توانند به طور موفقیت آمیزی CSCها را از بین ببرند در حالی‌که بقیه هنوز در مراحل آزمایشی و پیش بالینی هستند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب قدردانی خود را از معاونت پژوهشی و فن آوری دانشگاه محقق اردبیلی برای حمایتهای مالی اعلام می‌دارند.

References

[1] Parsa N. Molecular and Cellular basis of human cancer. *Journal of Cell & Tissue* 2012; 2(4): 365-76.

[2] Hoveizi E, Pouratar F, Kesmati M, Shahriari A. Induction of Apoptosis in Human Cancer A549 Cells Through Hydroalcoholic Extract of Salvia

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

officinalis. *Journal of Cell & Tissue* 2020; 11(2): 100-12.

[3] Abdolmaleki A, Asadi A, Ardabili M, Namin I. Importance of Nano Medicine and New Drug Therapies for Cancer. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 2020.

[4] Filatova A, Acker T, Garvalov BK. The cancer stem cell niche (s): the crosstalk between glioma stem cells and their microenvironment. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. 2013; 1830(2): 2496-508.

[5] Malanchi I, Santamaria-Martínez A, Susanto E, Peng H, Lehr H-A, Delaloye J-F, et al. Interactions between cancer stem cells and their niche govern metastatic colonization. *Nature* 2012; 481(7379): 85-9.

[6] Clara JA, Monge C, Yang Y, Takebe N. Targeting signalling pathways and the immune microenvironment of cancer stem cells—A clinical update. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2020; 17(4): 204-32.

[7] Hideshima T, Anderson KC. Signaling Pathway Mediating Myeloma Cell Growth and Survival. *Cancers* 2021; 13(2): 216.

[8] Faroni A, Terenghi G, Reid AJ. Adipose-derived stem cells and nerve regeneration: promises and pitfalls. *International Review of Neurobiology* 2013; 108: 121-36.

[9] Benmelouka AY, Munir M, Sayed A, Attia MS, Ali MM, Negida A, et al. Neural Stem Cell-Based Therapies and Glioblastoma Management: Current Evidence and Clinical Challenges. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22(5): 2258.

[10] Ghayour MB, Abdolmaleki A, Fereidoni M. Use of stem cells in the regeneration of peripheral nerve injuries: an overview. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam* 2015; 3(1): 84-98.

[11] Aran S, Zahri S, Asadi A, Khaksar F, Abdolmaleki A. Hair follicle stem cells differentiation into bone cells on collagen scaffold. *Cell and Tissue Banking* 2020:1-8.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

[12] Asadi A, Zahri S, Abdolmaleki A. Biosynthesis, characterization and evaluation of the supportive properties and biocompatibility of DBM nanoparticles on a tissue-engineered nerve conduit from decellularized sciatic nerve. *Regenerative Therapy* 2020; 14: 315-21.

[13] O'Brien CA, Kreso A, Jamieson CH. Cancer stem cells and self-renewal. *Clinical Cancer Research* 2010; 16(12): 3113-20.

[14] Kreso A, Dick JE. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell* 2014; 14(3): 275-91.

[15] Tirino V, Desiderio V, Paino F, De Rosa A, Papaccio F, La Noce M, et al. Cancer stem cells in solid tumors: an overview and new approaches for their isolation and characterization. *The FASEB Journal* 2013; 27(1): 13-24.

[16] Prieto-Vila M, Takahashi R-u, Usuba W, Kohama I, Ochiya T. Drug resistance driven by cancer stem cells and their niche. *International Journal of Molecular Sciences* 2017; 18(12): 2574.

[17] Snyder V, Reed-Newman TC, Arnold L, Thomas SM, Anant S. Cancer stem cell metabolism and potential therapeutic targets. *Frontiers in Oncology* 2018; 8: 203.

[18] Plaks V, Kong N, Werb Z. The cancer stem cell niche: how essential is the niche in regulating stemness of tumor cells. *Cell Stem Cell* 2015; 16(3): 225-38.

[19] Medema JP. Cancer stem cells: the challenges ahead. Nature cell biology. 2013; 15(4): 338-44.

[20] Marcato P, Dean CA, Giacomantonio CA, Lee PW. Aldehyde dehydrogenase: its role as a cancer stem cell marker comes down to the specific isoform. *Cell Cycle* 2011; 10(9): 1378-84.

[21] Chen K, Huang Y-h, Chen J-l. Understanding and targeting cancer stem cells: therapeutic implications and challenges. *Acta Pharmacologica Sinica* 2013; 34(6): 732-40.

[22] Clevers H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nature Medicine* 2011;17(3):313-9.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

[23] Ghayour M-B, Abdolmaleki A, Behnam-Rassouli M, Mahdavi-Shahri N, Moghimi A. Synergistic effects of Acetyl-L-carnitine and adipose-derived stromal cells to improving regenerative capacity of acellular nerve allograft in sciatic nerve defect. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2019:jpet. 118.254540.

[24] Opdenaker LM, Modarai SR, Boman BM. The proportion of ALDEFLUOR-positive cancer stem cells changes with cell culture density due to the expression of different ALDH isoforms. *Cancer Studies and Molecular Medicine: Open Journal* 2015; 2(2): 87.

[25] F Quail D, J Taylor M, Postovit L-M. Microenvironmental regulation of cancer stem cell phenotypes. *Current Stem Cell Research & Therapy* 2012;7(3):197-216.

[26] Magee JA, Piskounova E, Morrison SJ. Cancer stem cells: impact, heterogeneity, and uncertainty. *Cancer Cell* 2012; 21(3): 283-96.

[27] Borovski T, Felipe De Sousa EM, Vermeulen L, Medema JP. Cancer stem cell niche: the place to be. *Cancer Research* 2011; 71(3): 634-9.

[28] Ye J, Wu D, Wu P, Chen Z, Huang J. The cancer stem cell niche: cross talk between cancer stem cells and their microenvironment. *Tumor Biology* 2014; 35(5): 3945-51.

[29] Chanda D, Otoupalova E, Smith SR, Volckaert T, De Langhe SP, Thannickal VJ. Developmental pathways in the pathogenesis of lung fibrosis. *Molecular Aspects of Medicine* 2019; 65: 56-69.

[30] Gao D, Vahdat LT, Wong S, Chang JC, Mittal V. Microenvironmental regulation of epithelial–mesenchymal transitions in cancer. *Cancer Research* 2012; 72(19): 4883-9.

[31] Liu S, Cong Y, Wang D, Sun Y, Deng L, Liu Y, et al. Breast cancer stem cells transition between epithelial and mesenchymal states reflective of their normal counterparts. *Stem Cell Reports* 2014; 2(1): 78-91.

[32] May CD, Sphyris N, Evans KW, Werden SJ, Guo W, Mani SA. Epithelial-mesenchymal transition

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

and cancer stem cells: a dangerously dynamic duo in breast cancer progression. *Breast Cancer Research* 2011; 13(1): 1-10.

[33] Lin Q, Yun Z. Impact of the hypoxic tumor microenvironment on the regulation of cancer stem cell characteristics. *Cancer Biology & Therapy* 2010; 9(12): 949-56.

[34] Semenza GL. Hypoxia-inducible factors: mediators of cancer progression and targets for cancer therapy. *Trends in Pharmacological Sciences* 2012; 33(4): 207-14.

[35] Carnero A, Lleonart M. The hypoxic microenvironment: A determinant of cancer stem cell evolution. *Inside the Cell* 2016; 1(2): 96-105.

[36] Vidal S, Rodriguez-Bravo V, Galsky M, Cordon-Cardo C, Domingo-Domenech J. Targeting cancer stem cells to suppress acquired chemotherapy resistance. *Oncogene* 2014; 33(36): 4451-63.

[37] Duchartre Y, Kim Y-M, Kahn M. The Wnt signaling pathway in cancer. Critical reviews in oncology/hematology. 2016; 99: 141-9.

[38] Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. *Nature Reviews Cancer* 2013; 13(1): 11-26.

[39] Takebe N, Miele L, Harris PJ, Jeong W, Bando H, Kahn M, et al. Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2015; 12(8): 445.

[40] Wan M-l, Wang Y, Zeng Z, Deng B, Zhu B-s, Cao T, et al. Colorectal cancer (CRC) as a multifactorial disease and its causal correlations with multiple signaling pathways. *Bioscience Reports* 2020; 40(3).

[41] Takebe N, Harris PJ, Warren RQ, Ivy SP. Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2011; 8(2): 97-106.

[42] Merchant AA, Matsui W. Targeting Hedgehog—a cancer stem cell pathway. *Clinical Cancer Research* 2010; 16(12): 3130-40.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]
[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

[43] Ehmer U, Sage J. Control of proliferation and cancer growth by the Hippo signaling pathway. *Molecular Cancer Research* 2016; 14(2): 127-40.

[44] Park JH, Shin JE, Park HW. The role of hippo pathway in cancer stem cell biology. *Molecules and Cells* 2018; 41(2): 83.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]

[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]

Cancer Stem Cells: A Narrative Review

S. Rashidi[1], A. Asadi [2], A. Abdolmaleki[3,4]

Received:11/01/21 Sent for Revision: 31/02/21 Received Revised Manuscript:17/03/21 Accepted:28/03/21

Cancer Stem Cells (CSCs) or tumor-initiating cells are a subpopulation of cells within the heterogenous tumor with the potential for self-renewal and differentiation into various cell lines. They also have a high tumorigenic potential in all tissues and organs of the body compared to other stem cells. CSCs reside in special microenvironments that are referred to as the niche. CSCs niches are comprised of different types of cells that cause CSCs to be survived and their features to be improved. In this review article, CSCs features, their separation and identification methods and bilateral relationship between CSCs and niches have been examined. Also, major signaling pathways such as Wnt/βcatenin, Notch, Hedgehog and Hippo that are frequently altered in CSCs and provide a supportive role for CSCs, and the therapeutic targets of these pathways, that are effective in eradicating CSCs and cancer treatment, have been studied.

Key words: Cancer stem cells, Signaling-pathways, Tumor.

Funding: This study did not have any funds.

Conflict of interest: None declared.

Ethical approval: None declared.

How to cite this article: Rashidi S, Asadi A, Abdolmaleki A. Cancer Stem Cells: A Narrative Review. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2021; 20 (2): 201-26. [Farsi]

1- MSc, Dept. of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran, ORCID: 0000-0003-3315-2947

2- Associate Prof., Dept. of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran, ORCID: 0000-0003-3314-2948 (Corresponding Author) Tel: (045) 31505187, Fax: (045) 31505187, E-mail: asad.asady@gmail.com

3- Assistant Prof., Dept.of Engineering Sciences, Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran, ORCID: 0000-0002-7454-8728

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1400.20.2.6.8]

[DOI: 10.52547/jrums.20.2.201]