مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی‌ام/شماره ۱۸٤/هفته دوم خرداد ماه ۱۳۹۱
مقاله مروری
تاریخ دریافت: ۹۰/۴/۱۳ تاریخ پذیرش: ۹۰/۱۰/۲۵

سلول‌های بنیادی توموری در گلیوبلاستوما مولتی‌فرم

دکتر محبوبه فرخ پور[۱]

چکیده

گلیوبلاستوما مولتی‌فرم بدخیم‌ترین نوع تومور مغزی است. با این که انواع روش‌های درمانی برای این تومور وجود دارد، اما متوسط بقای بیمار مبتلا به آن حدود یک سال است. مطالعات اخیر نشان داده است که جمعیت کوچکی از سلول‌ها که به آن‌ها سلول‌های بنیادی توموری می‌گویند، در انواع سرطان‌ها از جمله تومورهای مغزی وجود دارند که نسبت به داروها و اشعه‌ی درمانی مقاوم هستند. همین مسأله باعث شروع و عود بیماری می‌شود. پس برای درمان و جلوگیری از عود بیماری شناسایی، جداسازی و از بین بردن این سلول‌ها بسیار با اهمیت می‌باشد. در این مقاله‌ی مروری، روش‌های جداسازی و همچنین مسیرها و عوامل نسخه‌برداری که بر تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی در گلیوبلاستوما مؤثر هستند و می‌توانند اهداف درمانی مهمی برای مبارزه با این سلول‌ها باشند، مورد بحث قرار گرفته‌اند.

واژگان کلیدی: گلیوبلاستوما مولتی‌فرم، سلول‌های بنیادی عصبی، سلول‌های بنیادی توموری، تومور مغزی

مقدمه

گلیوبلاستوما مولتی‌فرم (Glioblastoma multiforme یا GBM) شایع‌ترین و بدخیم‌ترین نوع تومور مغزی است که با وجود انجام جراحی، شیمی‌درمانی و اشعه‌درمانی متوسط بقای بیمار مبتلا به آن حدود ۱۴ ماه است. به نظر می‌رسد موفقیت در کنترل این بیماری به از بین بردن سلول‌های توموری منشأ بستگی دارد (۲-۱). مطالعات دهه‌ی گذشته شواهد روزافزونی را نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی که بخش کوچکی از سلول‌ها هستند، در سرطان‌های مختلف از جمله تومورهای مغزی وجود دارند. این سلول‌ها توانایی تقسیم نامحدود در محیط کشت و تبدیل شدن به سلول‌های تمایز یافته‌ی بالغ را دارند (۶-۳).

شباهت فرایند خودنوزایی (Self-renewal) در سلول‌های بنیادی توموری با سلول‌های بنیادی عصبی (Neural stem cells) منجر به این پیشنهاد شد که تغییر شکل این سلول‌های عصبی در بطن‌های مغز باعث تشکیل سلول‌های توموری می‌گردد (۸-۷).

بر اساس این فرضیه چون سلول‌های بنیادی در مقایسه با سلول‌های تمایز یافته زندگی طولانی‌تری دارند، تماس با عوامل آسیب‌رسان باعث جهش‌هایی در آن‌ها می‌شود که منجر به ایجاد سلول‌های بنیادی توموری (Brain tumor stem cells) می‌گردد. این سلول‌ها قادر هستند تا با تکثیر و تمایز سریع خود باعث تشکیل تومور شوند (۱۰-۹).

سلول‌های بنیادی همیشه در حال تقسیم نیستند، بنابراین روش‌های درمانی متداول که سلول‌های به سرعت تقسیم شونده را هدف قرار می‌دهند بر آن‌ها اثری ندارند و همین مسأله است که باعث عود تومور می‌گردد (۱۲-۱۱).

باید توجه کرد که شباهت‌های فنوتیپی و مکانیسمی باعث می‌شود تا اقدام بر علیه سلول‌های بنیادی توموری به آسیب سلول‌های بنیادی عصبی نیز منجرگردد. پس یافتن تفاوت‌های مکانیسمی بین

[۱] دانشیار، گروه شیمی، دانشکده‌ی تحصیلات تکمیلی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شهرضا، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر محبوبه فرخ پور
Email: farokhpour1388@yahoo.com

سلول‌های بنیادی عصبی و توموری هم از اهداف درمانی می‌باشند (۱۴-۱۳).

تشکیل سلول‌های بنیادی توموری

پیشنهاد شده است که چند مکانیسم اپی‌ژنتیک از جمله هیپومتیلاسیون DNA، تغییر در هیستون‌ها و بیان microRNAs با اثر بر عملکرد ژنوم در پاتولوژی مولکولی گلیوما مؤثر هستند. ایجاد جهش در مسیر ساخت واسطه‌های شیمیایی مثل سروتونین، دوپامین، استیل کولین، گلوتامات و گابا نیز خاص گلیوماها می‌باشد و نشان دهنده‌ی اهمیت خاصی است که این مسیرها در تنظیم عملکرد سلول‌های بنیادی این تومورها دارند (۱۶-۱۵). عفونت، التهاب و ترمیم بافتی عوامل مهم دیگری هستند که می‌توانند با ایجاد ناپایداری ژنتیک در ایجاد این سلول‌های توموری دخیل باشند. فرایندهای بهبود زخم در طی ترمیم بافتی نیز ممکن است با جذب سلول‌های بنیادی باعث تحریک و بی‌نظمی در روند خودنوزایی آن‌ها شوند (۱۸-۱۷).

شناسایی سلول‌های بنیادی توموری

شناسایی سلول‌های بنیادی توموری در گلیوبلاستوما به وسیله‌ی چند محقق و با استفاده از روش‌های جداگانه بر اساس تشکیل نوروسفیر (Neurosphere)، بیان نشانگرهای سطحی (Clusters de differenciation) و بیان بعضی از ناقل‌های سطح سلولی (Membrain transporters) گزارش شده‌اند (۲۰-۱۹).

۱- استفاده از نشانگرهای سطحی

مشخص شده است که CD133 که در ابتدا برای شناسایی سلول‌های بنیادی استخوان‌ساز معرفی شدند، به وسیله‌ی بعضی از سلول‌های بنیادی توموری هم بیان می‌شوند. مشخصه‌ی این نشانگر کاهش سریع آن در زمان تمایز سلولی است که آن را شاخص مناسبی برای شناسایی و جدا کردن این سلول‌های بنیادی می‌کند (۲۱، ۱۸).

تحقیقات مختلف نشان داده‌اند که سلول‌های به دست آمده از تومورهای مغزی که دارای این نشانگر می‌باشند، با پیوند به مغز موش‌های با کاهش سیستم ایمنی قادر هستند تا تومورهایی مشابه با تومور اولیه تشکیل دهند. این سلول‌ها همچنین خصوصیات بنیادی دارند؛ یعنی با وجود این که فاقد بیان نشانگرهای سطحی مربوط به سلول‌های تمایز یافته‌ی عصبی می‌باشند، ولی توانایی تمایز به نورون‌ها و گلیاها را دارند. این سلول‌ها همچنین به داروهای ضد سرطانی مثل تموزولامید و اشعه‌درمانی مقاوم هستند؛ به طوری که تعداد این سلول‌ها در موش‌های درمان شده ۳ تا ۵ برابر بیشتر از موش‌های درمان نشده می‌باشد و میزان این افزایش با بقا و پیشرفت بیماری نیز ارتباط معکوس دارد (۲۱، ۱۸).

اگر چه این یافته‌ها جالب توجه هستند، ولی به تازگی مورد چالش قرار گرفته‌اند و شواهد جدیدتر نشان می‌دهند که سلول‌های فاقد این نشانگر سطحی نیز توانایی تشکیل تومور را دارند و همچنین می‌توانند تحت شرایط محیطی مثل کمبود اکسیژن واجد این نشانگر گردند (۲۳-۲۲).

سایر شاخص‌هایی که به مقدار زیادی در این سلول‌های بنیادی بیان می‌شوند و برای جداسازی آن‌ها استفاده شده‌اند، گیرنده‌های ماتریکس خارج سلولی، نشانگرهای سطحی پیش‌سازهای گلیالی و CD15 می‌باشند (۲۷-۲۴).

در مجموع به نظر می‌رسد که چون این تومورها سلول‌های بسیار مختلفی دارند، دارای سلول‌های بنیادی با نشانگرهای متفاوتی نیز می‌باشند و نمی‌توان

www.mui.ac.ir

با یک نشانگر منحصر به فرد همه‌ی این سلول‌های بنیادی را جدا کرد (۲).

۲- استفاده از نوروسفیر

سلول‌های بنیادی عصبی توانایی رشد به صورت مجتمع‌های سلولی را دارند که نوروسفیر نامیده می‌شوند و امروزه روشی استاندارد برای شناسایی سلول‌های بنیادی توموری و غیر توموری می‌باشند. مشخص شده است که نوروسفیرهای حاصل از سلول‌های طبیعی کمتر از یک ماه در محیط کشت دوام دارند، در حالی که نوروسفیرهای حاصل از سلول‌های توموری تحت شرایط مشابه حداقل برای چهار ماه قابل کشت می‌باشند.

همچنین کشت سلول‌های توموری در محیط حاوی سرم باعث جهش‌های ژنتیکی می‌شود که ژنوتیپ و فنوتیپ تومور را به طور غیرقابل برگشتی تغییر می‌دهد، در حالی که کشت همین سلول‌ها به صورت نوروسفیر در محیط بدون سرم بیان ژنتیکی را حفظ می‌کند. لازم به ذکر است که در محیط بدون سرم فقط سلول‌های بنیادی قادر به ادامه‌ی تقسیم و تشکیل نوروسفیر هستند و سلول‌های تمایز یافته‌تر طی کشت‌های متوالی می‌میرند. اضافه کردن فاکتورهای رشد اپیدرمی (Epidermal growth factor) و فیبروبلاستی (Fibroblast growth factor) نیز بقای این سلول‌های بنیادی را افزایش می‌دهد. نشان داده شده است که توانایی سلول‌های توموری در تشکیل نوروسفیر با توانایی آن‌ها برای تشکیل تومور مرتبط می‌باشد (۲۸، ۱۹).

تهیه‌ی سلول‌های بنیادی توموری با این روش نیز محدودیت‌هایی دارد از جمله این که نوروسفیرها در محیط بدون سرم و بدون وجود سلول‌های تمایز یافته تشکیل می‌شوند، در حالی که در بدن این سلول‌ها در محیط عروقی قرار دارند که به راحتی به سرم و به سلول‌های تمایز یافته‌تر دسترسی دارند. شکل هندسی اسفیرها و حضور سلول‌های داخلی و خارجی در آن نیز منجر به تشکیل اختلاف در غلظت مواد غذایی، اکسیژن و فاکتورهای رشد در بین سلول‌ها می‌شود که می‌تواند بر تکثیر، تمایز و مرگ آن‌ها مؤثر باشد. به عنوان مثال ایجاد نواحی با میزان کم اکسیژن در بخش داخلی نوروسفیرها با القای تولید فاکتور ناشی از کمبود اکسیژن (Hypoxia-inducible factor) باعث افزایش خودنوزایی، بقا و تکثیر سلول‌های بنیادی توموری می‌گردد (۲۹، ۲).

۳- استفاده از ناقل‌های سطحی

وجود ناقل‌های سطح سلولی که باعث خروج داروها و همچنین مواد سمی مثل هوخست (رنگ فلورسنتی که به نواحی غنی از آدنین و تیمین در DNA متصل می‌شود) از سلول می‌شوند، یک ویژگی منحصر به فرد در سلول‌های بنیادی می‌باشد. این سلول‌ها بعد از تماس با رنگ هوخست و سپس جداسازی با دستگاه فلوسیتومتری در بخش کناری جمعیت سلولی قرار می‌گیرند و بنابراین به آن‌ها سلول‌های SP (Side population) گفته می‌شود؛ چرا که سلول‌هایی که قادر به خارج کردن رنگ هوخست نیستند، دچار آپوپتوز می‌شوند جمعیت سلولی SP بعد از درمان با تموزولامید افزایش می‌یابد.

نشان داده شده است که این سلول‌ها نیز توانایی تمایز به سلول‌های مختلف عصبی، توانایی تومورزایی و خودنوزایی (ویژگی‌های سلول‌های بنیادی) را دارند و درصد سلول‌های $CD133^+$ در جمعیت آن‌ها نیز بالاتر می‌باشد؛ اگر چه خود سلول‌های SP نیز حاوی

www.mui.ac.ir

جمعیت‌های مختلفی هستند که هر چند ناقل‌های سطحی را بیان می‌کنند، ولی همه‌ی آن‌ها سلول بنیادی نیستند و از طرف دیگر همه‌ی تومورها هم دارای سلول SP نیستند (۳۰، ۲).

با توجه به مطالب گفته شده مشخص می‌شود که هیچ یک از سه روش فوق برای خالص کردن سلول‌های بنیادی توموری کافی نیستند و با ترکیبی از این روش‌ها ممکن است بتوان جمعیت خالص‌تری را تولید کرد (۲).

مسیرهای پیام‌رسانی مهم در سلول‌های بنیادی توموری

الف- مسیرهای خارج سلولی

۱- گیرنده‌های تیروزین‌کیناز آثار فاکتورهای رشد سرطانی را که مهم‌ترین آن‌ها در گلیوما فاکتور رشد اپیدرمی است، منتقل می‌کنند. گلیوماهای بدخیم با افزایش تعداد گیرنده و یا بیان انواع جهش‌یافته‌ی این فاکتور رشد همراه هستند. تحریک پیام‌رسانی به وسیله‌ی این گیرنده‌ها باعث افزایش بقا، تکثیر، تهاجم و ترشح فاکتورهای پیش‌ساز عروقی می‌شود. مهار کننده‌های دارویی این مسیر با القای مرگ سلولی تشکیل تومورهای مغزی را به تعویق انداخته‌اند؛ اگر چه مصرف آن‌ها در کارآزمایی‌های بالینی باعث ایجاد مقاومت شده است و استفاده از سایر داروهای مهار کننده‌ی این مسیر تحت بررسی می‌باشد (۳۴-۳۱).

۲- پروتئین‌های شکل دهنده‌ی استخوان (BMPs یا Bone morphogenic proteins) گروهی دیگر از فاکتورهای رشد هستند که نقش اصلی آن‌ها در تشکیل استخوان و غضروف می‌باشد. اکثر این پروتئین‌ها از طریق اتصال به گیرنده‌های خاص خود در سطح سلول باعث فعال شدن پروتئین‌هایی می‌شوند که با انتقال به هسته بر نسخه‌برداری اثر می‌گذارند (۳۵).

این خانواده اغلب باعث تمایز سلول‌های بنیادی عصبی و توموری می‌شوند و داروهای افزایش‌دهنده‌ی عملکرد این فاکتورها رشد تومور را به تأخیر می‌اندازند. با این حال این داروها در بعضی از موارد با تکثیر سلولی توانایی تومورزایی را افزایش داده‌اند. به نظر می‌رسد دلیل این اختلاف غیرفعال شدن بعضی از انواع گیرنده‌ها به دلایل اپی‌ژنتیک می‌باشد چون فعال کردن مجدد این گیرنده‌ها سلول‌ها را به تمایز حساس می‌کند (۳۵).

۳- مسیر Hedgehog نیز با اتصال داروهای فعال کننده بر گیرنده‌های آن در سطح سلول باعث انتقال بعضی از فاکتورهای مؤثر بر نسخه‌برداری به هسته می‌شود. فعال شدن این مسیر در انواع مختلفی از سلول‌های بنیادی عصبی و توموری باعث افزایش خودنوزایی و تومورزایی شده است؛ مهار کننده‌های این مسیر نیز با کاهش تکثیر و خودنوزایی مرگ سلولی و همچنین کارایی تموزولامید و اشعه‌درمانی را افزایش داده و باعث مرگ سلول‌های بنیادی توموری شده‌اند (۳۸-۳۶).

۴- مسیر NOTCH دارای گیرنده‌های غشایی است که با اتصال دارو باعث فعال شدن آنزیم گاماسکریتاز و جدا شدن بخش داخل سلولی گیرنده از غشا می‌شود. این بخش سپس به هسته منتقل می‌شود و به عنوان فاکتور نسخه‌برداری باعث تکثیر و مهار تمایز سلول‌های بنیادی عصبی می‌گردد. این مسیر در تشکیل و رشد تومورهای گلیوما نقش دارد و داروهایی که گاماسکریتاز را مهار می‌کنند به عنوان اهداف درمانی مورد توجه می‌باشند (۳۹).

ب- مسیرهای داخل سلولی

۱- C-MYC فاکتوری است که در گلیوبلاستوما به

www.mui.ac.ir

مقدار زیادی بیان می‌شود و برای حفظ سلول‌های بنیادی توموری لازم است. این فاکتور مانع تمایز سلول‌ها می‌شود و خودنوزایی و توانایی تومورزایی آن‌ها را افزایش می‌دهد (۴۰).

۲- OCT4، SOX2 و NANOG فاکتورهایی هستند که در کنترل خودنوزایی و تمایز سلول‌های بنیادی مؤثر هستند. نشان داده شده است که ایمونوتراپی و مهار عملکرد آن‌ها باعث کاهش تشکیل تومور می‌شود (۴۴-۴۱).

۳- OLIG-2 فاکتور نسخه‌برداری است که فقط در اعصاب مرکزی بیان می‌شود و باعث تمایز سلول‌های بنیادی به سلول‌های عصبی می‌شود. این فاکتور در سلول‌های بنیادی توموری هم بیان می‌شود و برای شروع تومورزایی آن‌ها لازم است. نشان داده شده است که مهار عملکرد آن مانع تشکیل تومورهای مغزی می‌گردد (۴۶-۴۵).

۴- BMI (Body mass index) باعث افزایش خودنوزایی سلول‌های بنیادی عصبی می‌شود و در بسیاری از سرطان‌ها مانند گلیوماها بیان بیش از حد می‌یابد. این فاکتور باعث کاهش p53 (فاکتور کاهش دهنده‌ی تشکیل تومور) می‌شود و افزایش بیان آن با کاهش بقا و پیش‌آگهی بدتری همراه است و مهار عملکرد آن توانایی سرطان‌زایی را کاهش می‌دهد (۴۸-۴۷).

۵- microRNA (miRNA)، RNAهای کوچکی هستند که مقدار طبیعی آن‌ها در سرطان‌ها (از جمله در گلیوبلاستوما) مختل می‌شود. نشان داده شده است که اصلاح غلظت این مواد، از طریق افزایش یا کاهش بیان، می‌تواند با افزایش مرگ سلولی و مهار تکثیر سلول‌های بنیادی تومورزا باعث افزایش بقای حیوانات مورد مطالعه شود (۵۰-۴۹).

ج- مسیرهای متقابل بین خارج و داخل سلول

سلول‌های بنیادی تومورزا نه تنها از طریق گیرنده‌های سطحی پیام‌هایی را از محیط خارج سلولی دریافت می‌کنند بلکه با ارسال پیام نیز به طور فعالی بر آن اثر می‌گذارند.

۱- تشکیل شبکه‌های عروقی بهترین نمونه‌ی مطالعه شده در این زمینه است؛ به طوری که سلول‌های بنیادی تومورزا با فعال شدن عوامل سرطان‌زای خارجی، از دست دادن مهار کننده‌های تومورزا و یا تغییر در شرایط محیطی خارج سلولی (مثل کمبود اکسیژن و اسیدوز) قادر هستند تا با آزاد کردن مقادیر بالایی از فاکتور رشد اندوتلیال عروق (Vascular endothelial growth factor) باعث تحریک رشد عروقی محیط اطراف خود شوند (۵۱).

۲- سلول‌های بنیادی در محیط عروقی خاصی قرار می‌گیرند تا از تحریکاتی که باعث القای خودنوزایی و تکثیر زیاد می‌شود، محافظت گردند. این محیط عروقی نه تنها برای سلول‌های بنیادی عصبی بلکه برای سلول‌های بنیادی تومورزا هم لازم است و نقش مهمی در تأمین اکسیژن، تغذیه و تسهیل متاستاز این سلول‌ها به عهده دارد. به همین دلیل است که تومورهای مغزی بدخیم بسیار پر عروق هستند. پیشنهاد شده است که سلول‌های بنیادی تومورزا از سلول‌های بنیادی عصبی جهش یافته‌ای به وجود می‌آیند که از کنترل این محیط عروقی خارج می‌شوند. اگر تغییر در این محیط عروقی با ایجاد جهش در سلول‌های بنیادی عصبی همراه نباشد، ممکن است این سلول‌ها توانایی این را داشته باشند که حداقل تا حدودی مسیرهای تمایزی و مرگ سلولی را فعال کنند و مانع تولید سلول‌های بنیادی تومورزا گردند. پس دو اتفاق جهش در سلول‌های

بنیادی عصبی (مثل حذف ژن p53، افزایش C-MYC یا تغییرات اپی‌ژنتیک) و تغییر در محیط عروقی می‌توانند در شروع و عود تومورهای مغزی دخالت کنند (۵۳-۵۲).

با توجه به این موارد است که تجویز آنتی‌بادی خنثی کننده‌ی فاکتور رشد اندوتلیال عروق (مثل بواسیزوماب) همراه با سایر روش‌های درمانی متداول در بیماران مبتلا به گلیوبلاستوما مورد تأیید قرار گرفته‌اند و مصرف آن همراه با مهار کننده‌های گیرنده‌ی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و نیز مهار کننده‌های سایر فاکتورهای مؤثر بر عروق تحت بررسی می‌باشد (۵۴).

اضافه بر این مسیرها، سایر عوامل سرطان‌زا مثل MAPK یا مهار کننده‌ی تومور p53 هم در سلول‌های بنیادی توموری مهم هستند و چون این سلول‌ها به مسیرهای سرطان‌زایی بیشتر وابسته هستند، هدف قراردادن انتخابی این مسیرها می‌توانند راه‌های مفیدی در درمان گلیوبلاستوما باشند (۵۶-۵۵).

سایر اهداف دارویی

۱- توانایی ترمیم DNA آسیب دیده در سلول‌های بنیادی توموری بیشتر از سایر سلول‌های توموری می‌باشد. مشخص شده است که مقاومت به تموزولامید در این سلول‌ها به دلیل آنزیم ترمیم‌کننده‌ی متیل گوانیل متیل ترانسفراز می‌باشد و مهار این آنزیم با متیله کردن آن باعث پاسخ بهتر تومور به اشعه‌درمانی و تموزولامید شده است (۵۸-۵۷).

۲- سلول‌های گلیوما سیستم ایمنی را فعال نمی‌کنند؛ ممکن است تجویز اینترفرون گاما با افزایش ایمنی‌زایی فرایند لیز این سلول‌ها به وسیله‌ی سلول‌های ایمنی را فعال کند (۱).

۳- ناقل‌های سطح سلولی در سلول‌های بنیادی توموری باعث خروج دارو و بقای این سلول‌ها حتی بعد از تماس با داروهای ضد سرطان می‌شوند. بیان این ناقل‌ها ممکن است نتیجه‌ی تغییر ژنتیکی باشد که طی شیمی‌درمانی رخ می‌دهد و یا ممکن است خصوصیت اولیه این سلول‌ها باشد. مشخص شده است که مصرف توأم داروهای شیمی‌درمانی و مهار کننده‌های این ناقل‌های سطحی به طور انتخابی سلول‌های بنیادی توموری را از بین می‌برند (۱۴-۱۳).

۴- سلول‌های بنیادی توموری دارای گیرنده‌هایی برای گلوتامات، دوپامین و سایر واسطه‌های شیمیایی می‌باشند که بر تکثیر، تمایز و خودنوزایی این سلول‌ها مؤثر هستند. نشان داده شده است که داروهایی مثل آپومرفین (آگونیست دوپامین) و ایفن‌پرادیل (آنتاگونیست گلوتامات) آثار قوی بر علیه این سلول‌ها دارند (۱۵).

۵- در مطالعات آزمایشگاهی مهار آلفا- اینتگرین از طریق آنتی‌بادی باعث مهار خودنوزایی و کاهش تومورزایی شده، بقای حیوانات مورد مطالعه را افزایش داده است (۲۴).

۶- افزایش فعالیت تلومراز یکی از نشانه‌های سرطان است و به همین دلیل مهار عملکرد آن یکی از اهداف مهم درمان این بیماری می‌باشد. بررسی آثار آنتاگونیست تلومراز در سلول‌های بنیادی تومورهای مغزی نیز نشان می‌دهد که این داروها به کوتاه کردن تلومر، کاهش سرعت تکثیر و در نهایت مرگ این سلول‌ها منجر شده و سرعت رشد تومورهای زیرپوستی را کاهش داده است (۶۲-۵۹).

نتیجه‌گیری

گلیوبلاستوما به جز توده‌ای از سلول‌های سرطانی دارای سلول‌های بنیادی نیز می‌باشد که توانایی بالایی برای تومورزایی و عود بیماری دارند. این سلول های

www.mui.ac.ir

بنیادی به دلایل مختلفی از جمله این که همیشه در حال تقسیم نیستند، تا حد زیادی توانایی ترمیم DNA را دارند و قادر به خارج کردن مواد دارویی هستند، به روش های معمول درمانی مقاوم هستند. این مسأله باعث رویکردی جدید در یافتن روش های درمانی بر علیه این سلول‌ها شده است تا در کنار روش‌های معمول درمانی بتوان با از بین بردن این سلول‌ها از عود بیماری پیش‌گیری کرد.

مطالعات اخیر نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی و غیر بنیادی مسیرهای پیام رسانی متفاوتی دارند؛ به طوری که سلول‌های بنیادی به مسیرهای سرطان‌زا بسیار وابسته می‌باشند و هدف قرار دادن مؤثر و اختصاصی این مسیرها می‌توانند راه‌های درمانی اختصاصی بر علیه این سلول‌ها باشند. اگر چه هدف قرار دادن سلول‌های بنیادی توموری بدون آسیب به سلول های بنیادی طبیعی نیز بسیار مهم است، به این منظور باید مسیرهایی که به طور اختصاصی برای خودنوزایی این سلول‌های توموری استفاده می‌شوند، کشف گردند.

امید می‌رود تا با بهبود روش‌های شناسایی این سلول‌های توموری و مطالعه‌ی آن‌ها در گلیوما و سایر سرطان‌ها درمان بر علیه این سلول‌ها بخش مفیدی از درمان‌های ضد سرطان گردد.

References

1. Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, Shu HK, Wen PY, Olson JJ. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. CA Cancer J Clin 2010; 60(3): 166-93.
2. Laks DR, Visnyei K, Kornblum HI. Brain tumor stem cells as therapeutic targets in models of glioma. Yonsei Med J 2010; 51(5): 633-40.
3. Dirks PB. Brain tumor stem cells: the cancer stem cell hypothesis writ large. Mol Oncol 2010; 4(5): 420-30.
4. Hide T, Takezaki T, Nakamura H, Kuratsu J, Kondo T. Brain tumor stem cells as research and treatment targets. Brain Tumor Pathol 2008; 25(2): 67-72.
5. Farokhpour M, Karbalaie K, Tanhaei S, Nematollahi M, Etebari M, Sadeghi HM, et al. Embryonic stem cell-derived cardiomyocytes as a model system to study cardioprotective effects of dexamethasone in doxorubicin cardiotoxicity. Toxicol In Vitro 2009; 23(7): 1422-8.
6. Farokhpour M, Karbalaei KH, Etebari M, Mirmohammad Sadeghi H, Nemat Elahi M, Nasresfahani MH, et al. Embryonic stem cells derived cardiomyocytes are a suitable model for assessment of cardiotoxic effects of doxorubicin and other drugs. Physiology and pharmacology 2008; 12(3): 238-44.
7. Sutter R, Yadirgi G, Marino S. Neural stem cells, tumour stem cells and brain tumours: dangerous relationships? Biochim Biophys Acta 2007; 1776(2): 125-37.
8. Germano I, Swiss V, Casaccia P. Primary brain tumors, neural stem cell, and brain tumor cancer cells: where is the link? Neuropharmacology 2010; 58(6): 903-10.
9. Hambardzumyan D, Becher OJ, Holland EC. Cancer stem cells and survival pathways. Cell Cycle 2008; 7(10): 1371-8.
10. Yao Y, Tang X, Li S, Mao Y, Zhou L. Brain tumor stem cells: view from cell proliferation. Surg Neurol 2009; 71(3): 274-9.
11. Krakstad C, Chekenya M. Survival signalling and apoptosis resistance in glioblastomas: opportunities for targeted therapeutics. Mol Cancer 2010; 9: 135.
12. Rahman R, Heath R, Grundy R. Cellular immortality in brain tumours: an integration of the cancer stem cell paradigm. Biochim Biophys Acta 2009; 1792(4): 280-8.
13. Zhang M, Atkinson RL, Rosen JM. Selective targeting of radiation-resistant tumor-initiating cells. Proc Natl Acad Sci U S A 2010; 107(8): 3522-7.
14. Neman J, Jandial R. Decreasing glioma recurrence through adjuvant cancer stem cell inhibition. Biologics 2010; 4: 157-62.
15. Mimeault M, Batra SK. New promising drug targets in cancer- and metastasis-initiating cells. Drug Discov Today 2010; 15(9-10): 354-64.
16. Xie Z. Brain tumor stem cells. Neurochem Res 2009; 34(12): 2055-66.
17. Tysnes BB. Tumor-initiating and -propagating cells: cells that we would like to identify and control. Neoplasia 2010; 12(7): 506-15.
18. Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. Cancer

www.mui.ac.ir

Res 2003; 63(18): 5821-8.
19. Galli R, Binda E, Orfanelli U, Cipelletti B, Gritti A, De VS, et al. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. Cancer Res 2004; 64(19): 7011-21.
20. Wan F, Zhang S, Xie R, Gao B, Campos B, Herold-Mende C, et al. The utility and limitations of neurosphere assay, CD133 immunophenotyping and side population assay in glioma stem cell research. Brain Pathol 2010; 20(5): 877-89.
21. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. Nature 2004; 432(7015): 396-401.
22. Cheng JX, Liu BL, Zhang X. How powerful is CD133 as a cancer stem cell marker in brain tumors? Cancer Treat Rev 2009; 35(5): 403-8.
23. Qiang L, Yang Y, Ma YJ, Chen FH, Zhang LB, Liu W, et al. Isolation and characterization of cancer stem like cells in human glioblastoma cell lines. Cancer Lett 2009; 279(1): 13-21.
24. Lathia JD, Gallagher J, Heddleston JM, Wang J, Eyler CE, Macswords J, et al. Integrin alpha 6 regulates glioblastoma stem cells. Cell Stem Cell 2010; 6(5): 421-32.
25. Bao S, Wu Q, Li Z, Sathornsumetee S, Wang H, McLendon RE, et al. Targeting cancer stem cells through L1CAM suppresses glioma growth. Cancer Res 2008; 68(15): 6043-8.
26. Ogden AT, Waziri AE, Lochhead RA, Fusco D, Lopez K, Ellis JA, et al. Identification of A2B5+C. Neurosurgery 2008; 62(2): 505-14.
27. Mao XG, Zhang X, Xue XY, Guo G, Wang P, Zhang W, et al. Brain Tumor Stem-Like Cells Identified by Neural Stem Cell Marker CD15. Transl Oncol 2009; 2(4): 247-57.
28. Fael Al-Mayhani TM, Ball SL, Zhao JW, Fawcett J, Ichimura K, Collins PV, et al. An efficient method for derivation and propagation of glioblastoma cell lines that conserves the molecular profile of their original tumours. J Neurosci Methods 2009; 176(2): 192-9.
29. Li Z, Bao S, Wu Q, Wang H, Eyler C, Sathornsumetee S, et al. Hypoxia-inducible factors regulate tumorigenic capacity of glioma stem cells. Cancer Cell 2009; 15(6): 501-13.
30. Fukaya R, Ohta S, Yamaguchi M, Fujii H, Kawakami Y, Kawase T, et al. Isolation of cancer stem-like cells from a side population of a human glioblastoma cell line, SK-MG-1. Cancer Lett 2010; 291(2): 150-7.
31. Wang G, Kang C, Pu P. Increased expression of Akt2 and activity of PI3K and cell proliferation with the ascending of tumor grade of human gliomas. Clin Neurol Neurosurg 2010; 112(4): 324-7.
32. Maira SM, Stauffer F, Schnell C, Garcia-Echeverria C. PI3K inhibitors for cancer treatment: where do we stand? Biochem Soc Trans 2009; 37(Pt 1): 265-72.
33. Hambardzumyan D, Becher OJ, Rosenblum MK, Pandolfi PP, Manova-Todorova K, Holland EC. PI3K pathway regulates survival of cancer stem cells residing in the perivascular niche following radiation in medulloblastoma in vivo. Genes Dev 2008; 22(4): 436-48.
34. Cloughesy TF, Yoshimoto K, Nghiemphu P, Brown K, Dang J, Zhu S, et al. Antitumor activity of rapamycin in a Phase I trial for patients with recurrent PTEN-deficient glioblastoma. PLoS Med 2008; 5(1): e8.
35. Piccirillo SG, Reynolds BA, Zanetti N, Lamorte G, Binda E, Broggi G, et al. Bone morphogenetic proteins inhibit the tumorigenic potential of human brain tumour-initiating cells. Nature 2006; 444(7120): 761-5.
36. Bar EE, Chaudhry A, Lin A, Fan X, Schreck K, Matsui W, et al. Cyclopamine-mediated hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma. Stem Cells 2007; 25(10): 2524-33.
37. Clement V, Sanchez P, de TN, Radovanovic I, Altaba A. HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity. Curr Biol 2007; 17(2): 165-72.
38. Xu Q, Yuan X, Liu G, Black KL, Yu JS. Hedgehog signaling regulates brain tumor-initiating cell proliferation and portends shorter survival for patients with PTEN-coexpressing glioblastomas. Stem Cells 2008; 26(12): 3018-26.
39. Fan X, Matsui W, Khaki L, Stearns D, Chun J, Li YM, et al. Notch pathway inhibition depletes stem-like cells and blocks engraftment in embryonal brain tumors. Cancer Res 2006; 66(15): 7445-52.
40. Wang J, Wang H, Li Z, Wu Q, Lathia JD, McLendon RE, et al. c-Myc is required for maintenance of glioma cancer stem cells. PLoS One 2008; 3(11): e3769.
41. Du Z, Jia D, Liu S, Wang F, Li G, Zhang Y, et al. Oct4 is expressed in human gliomas and promotes colony formation in glioma cells. Glia 2009; 57(7): 724-33.
42. Gangemi RM, Griffero F, Marubbi D, Perera M, Capra MC, Malatesta P, et al. SOX2 silencing in glioblastoma tumor-initiating cells causes stop of proliferation and loss of tumorigenicity. Stem Cells 2009; 27(1): 40-8.
43. Zbinden M, Duquet A, Lorente-Trigos A, Ngwabyt SN, Borges I, Altaba A. NANOG regulates glioma stem cells and is essential in vivo acting in a cross-functional network with GLI1 and p53. EMBO J 2010; 29(15): 2659-74.

www.mui.ac.ir

44. Niu CS, Li DX, Liu YH, Fu XM, Tang SF, Li J. Expression of NANOG in human gliomas and its relationship with undifferentiated glioma cells. Oncol Rep 2011; 26(3): 593-601.
45. Ligon KL, Alberta JA, Kho AT, Weiss J, Kwaan MR, Nutt CL, et al. The oligodendroglial lineage marker OLIG2 is universally expressed in diffuse gliomas. J Neuropathol Exp Neurol 2004; 63(5): 499-509.
46. Ligon KL, Huillard E, Mehta S, Kesari S, Liu H, Alberta JA, et al. Olig2-regulated lineage-restricted pathway controls replication competence in neural stem cells and malignant glioma. Neuron 2007; 53(4): 503-17.
47. Leung C, Lingbeek M, Shakhova O, Liu J, Tanger E, Saremaslani P, et al. Bmi1 is essential for cerebellar development and is overexpressed in human medulloblastomas. Nature 2004; 428(6980): 337-41.
48. Abdouh M, Facchino S, Chatoo W, Balasingam V, Ferreira J, Bernier G. BMI1 sustains human glioblastoma multiforme stem cell renewal. J Neurosci 2009; 29(28): 8884-96.
49. Silber J, Lim DA, Petritsch C, Persson AI, Maunakea AK, Yu M, et al. miR-124 and miR-137 inhibit proliferation of glioblastoma multiforme cells and induce differentiation of brain tumor stem cells. BMC Med 2008; 6: 14.
50. Gal H, Pandi G, Kanner AA, Ram Z, Lithwick-Yanai G, Amariglio N, et al. MIR-451 and Imatinib mesylate inhibit tumor growth of Glioblastoma stem cells. Biochem Biophys Res Commun 2008; 376(1): 86-90.
51. Calabrese C, Poppleton H, Kocak M, Hogg TL, Fuller C, Hamner B, et al. A perivascular niche for brain tumor stem cells. Cancer Cell 2007; 11(1): 69-82.
52. Folkins C, Man S, Xu P, Shaked Y, Hicklin DJ, Kerbel RS. Anticancer therapies combining antiangiogenic and tumor cell cytotoxic effects reduce the tumor stem-like cell fraction in glioma xenograft tumors. Cancer Res 2007; 67(8): 3560-4.
53. Paris D, Quadros A, Patel N, DelleDonne A, Humphrey J, Mullan M. Inhibition of angiogenesis and tumor growth by beta and gamma-secretase inhibitors. Eur J Pharmacol 2005; 514(1): 1-15.
54. Norden AD, Drappatz J, Wen PY. Novel anti-angiogenic therapies for malignant gliomas. Lancet Neurol 2008; 7(12): 1152-60.
55. Castro MG, Candolfi M, Kroeger K, King GD, Curtin JF, Yagiz K, et al. Gene therapy and targeted toxins for glioma. Curr Gene Ther 2011; 11(3): 155-80.
56. Lathia JD, Gallagher J, Myers JT, Li M, Vasanji A, McLendon RE, et al. Direct in vivo evidence for tumor propagation by glioblastoma cancer stem cells. PLoS One 2011; 6(9): e24807.
57. Beier D, Schulz JB, Beier CP. Chemoresistance of glioblastoma cancer stem cells--much more complex than expected. Mol Cancer 2011; 10: 128.
58. Gursel DB, Shin BJ, Burkhardt JK, Kesavabhotla K, Schlaff CD, Boockvar JA. Glioblastoma Stem-Like Cells-Biology and Therapeutic Implications. Cancers (Basel) 2011; 3(2): 2655-66.
59. McDonald KL, McDonnell J, Muntoni A, Henson JD, Hegi ME, von DA, et al. Presence of alternative lengthening of telomeres mechanism in patients with glioblastoma identifies a less aggressive tumor type with longer survival. J Neuropathol Exp Neurol 2010; 69(7): 729-36.
60. Gurung RL, Lim SN, Khaw AK, Soon JF, Shenoy K, Mohamed AS, et al. Thymoquinone induces telomere shortening, DNA damage and apoptosis in human glioblastoma cells. PLoS One 2010; 5(8): e12124.
61. Beier F, Beier CP, Aschenbrenner I, Hildebrandt GC, Brummendorf TH, Beier D. Identification of CD133(-)/telomerase(low) progenitor cells in glioblastoma-derived cancer stem cell lines. Cell Mol Neurobiol 2011; 31(3): 337-43.
62. Marian CO, Cho SK, McEllin BM, Maher EA, Hatanpaa KJ, Madden CJ, et al. The telomerase antagonist, imetelstat, efficiently targets glioblastoma tumor-initiating cells leading to decreased proliferation and tumor growth. Clin Cancer Res 2010; 16(1): 154-63.

Journal of Isfahan Medical School Review Article

Vol 30, No 184, 2nd week, June 2012 Received: 4.7.2011 Accepted: 15.1.2012

Tumor Stem Cells in Glioblastoma Multiforme

Mahboubeh Farokhpour PhD[1]

Abstract

Glioblastoma multiforme (GBM) is the most malignant form of brain tumors. Despite intensive treatment, the mean survival of these patients is about 1 year. Recent studies have shown that a small population of cells, called brain tumor stem cells, are resistant to chemo- and radiotherapy. They thus have the ability to reinitiate the tumor. Therefore, it seems that destroying these cells is very important for curing this disease. This review summarized the methods for isolating and enriching brain tumor stem cells. It also discussed critical signaling pathways and transcription factors that are important targets for new drugs.

Keywords: Glioblastoma multiforme, Neural stem cells, Brain tumor stem cells, Brain tumor

[1] Associate Professor, Department of Chemistry, Graduate School, Shahreza Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Mahboubeh Farokhpour PhD, Email: farokhpour1388@yahoo.com