مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی‌ام/شماره ۱۹۷/هفته سوم شهریورماه ۱۳۹۱
مقاله مروری
تاریخ دریافت: ۹۱/۲/۲۴ تاریخ پذیرش: ۹۱/۵/۷

مکانیسم‌های مقاومت به شیمی‌درمانی در تومورهای مشتق از سلول‌های بنیادی سرطانی

حمیدرضا میرزائی[۱]، دکتر مرجان قراگوزلو[۲]، دکتر عباس رضایی[۳]، دکتر محمد سلیمانی[۴]، دکتر حمید کلانتری[۵]، حامد میرزائی[۶]، دکتر محمد اقبالی[۷]، دکتر محسن چمن‌آرا[۷]، محمد حسن تاج‌الدینی[۸]

چکیده

تاکنون وجود سلول‌های بنیادی سرطانی در چندین سرطان خونی و غیر خونی اثبات شده است. علاوه بر این، مقاومت شیمیایی (دارویی) به عنوان یک علت عمده‌ی شکست درمان سرطان بیان شده است. اگر چه شیمی‌درمانی بخش عمده‌ی سلول‌های یک تومور را از بین می‌برد، ولی اعتقاد بر این است که سلول‌های بنیادی سرطانی از بین نمی‌روند، بلکه این مسأله ممکن است یک مکانیسم مهم مقاومت و در نتیجه شکست درمان سرطان باشد. برای مثال، تصور می‌شود که طبیعت خاموش و وجود ناقلین دارویی ABC در سلول‌های بنیادی سرطانی، آن‌ها را در برابر عوامل شیمی‌درمانی محافظت می‌کند. نگاه بهتر به مکانیسم‌های مقاومت دارویی در سلول‌های بنیادی سرطانی ممکن است باعث هدایت ما به سمت اهداف درمانی جدید و توسعه‌ی استراتژی‌های ضد سرطانی بهتر شود.

واژگان کلیدی: سلول‌های بنیادی سرطانی، شیمی‌درمانی، مقاومت دارویی

مقدمه

با وجود پیشرفت‌های اخیر در فهم مکانیسم‌های مولکولی مسؤول تومورزایی سرطان، درمان‌های ضد سرطان کنونی در اغلب موارد قادر به از بین بردن سرطان نیستند. به نظر می‌رسد گروه کوچکی از سلول‌های سرطانی به نام سلول‌های بنیادی سرطانی علاوه بر مسؤولیت آغاز، حفظ و گسترش تومور، در مقاومت تومورها به رژیم‌های ضد سرطانی رایج مانند شیمی درمانی، اشعه‌درمانی و در نتیجه عود بیماری نقش دارند (۶-۱). ویژگی‌های این سلول‌های سرطانی و نقش آن‌ها در مقاومت دارویی، متاستاز و عود سرطان‌ها می‌تواند به طور قابل ملاحظه‌ای بر درمان سرطان‌ها تأثیرگذار باشد. مقاومت دارویی تومور از نزدیک با بسیاری از ویژگی های ذاتی و اکتسابی سلول های بنیادی توموری در ارتباط است. برای مثال می‌توان از طبیعت خاموش و غیر فعال این سلول‌ها، وجود ناقلین دارویی جعبه ای شکل متصل شونده به ATP (ATP-binding cassette یا ABC) و بیان بالای پروتئین‌های ضد آپوپتوزی نام برد. در این مطالعه، ابتدا در مورد انواع درمان‌های سرطان، با تأکید بر شیمی‌درمانی بحث می‌شود و سپس ارتباط سلول‌های بنیادی با سرطان مطرح می‌گردد و در پایان

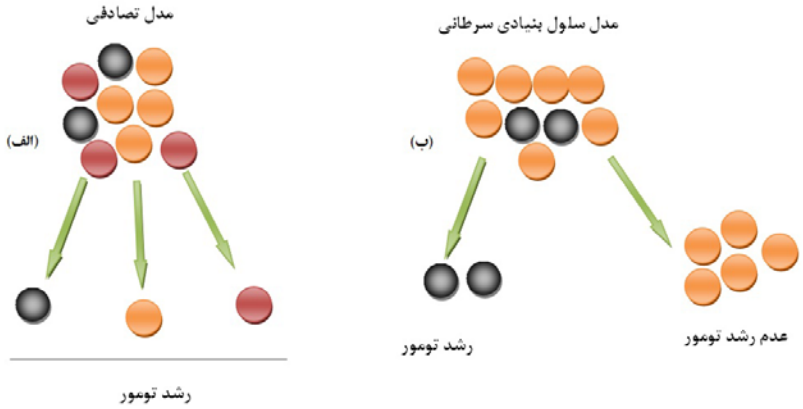
[۱] کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران و گروه ایمونولوژی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
[۲] استادیار، گروه ایمونولوژی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
[۳] استاد، گروه ایمونولوژی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
[۴] استادیار، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش، تهران، ایران
[۵] دانشیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
[۶] کارشناس ارشد، گروه بیوتکنولوژی، دانشکده‌ی علوم پایه، دانشگاه پیام نور واحد کرج، کرج، ایران
[۷] دکترای حرفه‌ای داروسازی، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
[۸] کارشناس ارشد، گروه بیوشیمی پزشکی، دانشکده‌ی داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: حمیدرضا میرزائی
Email: h_mirzaei@resident.mui.ac.ir

مکانیسم‌های مقاومت دارویی و نقش آن‌ها در شکست شیمی‌درمانی در سرطان‌های مشتق از سلول‌های بنیادی سرطانی و راه‌های ممکن در غلبه بر این مقاومت‌ها مورد بررسی قرار می‌گیرد. در نهایت فرصت‌های جدید درمانی با توجه به نقش سلول‌های بنیادی سرطانی در مقاومت به شیمی‌درمانی مورد بحث قرار می‌گیرند.

سلول‌های بنیادی و سرطان

تکامل سرطان یک فرایند چند مرحله‌ای است و نیاز به تجمع موتاسیون‌هایی دارد. در نتیجه‌ی این موتاسیون‌ها سلول ویژگی‌های لازم برای سرطانی شدن را به دست می‌آورد. این ویژگی‌ها عبارت از فرار از آپوپتوز، مقاومت در برابر سیگنال های ضد رشد، توانایی متاستاز و هجوم، پتانسیل نامحدود همانندسازی و آنژیوژنز می باشد (۷). به طور کلی ترنسفورماسیون نئوپلاستیک، یک فرایند چند مرحله ای است که توسط تجمع موتاسیون‌ها و یا تغییرات اپی‌ژنتیک ایجاد می‌شود (۱۰-۸). به نظر می‌رسد که به دلیل ویژگی‌های خود تجدیدشوندگی و طول عمر زیاد سلول‌های بنیادی، این سلول‌ها هدف مناسبی برای فرایند کارسینوژنیک باشند. به همین دلیل سلول‌های بنیادی در مقایسه با سلول های با طول عمر کم و تمایزیافته دارای استعداد بیشتری برای تجمع موتاسیون‌ها در خود می‌باشند (۱۱). نظریه‌ای که منشأ تومورها را از سلول‌های بنیادی می‌داند مبتنی بر این واقعیت است که اگر چه بیشتر سرطان‌ها دارای منشأ مونوکلونال هستند، ولی این سرطان‌ها درجات مختلفی از هتروژنی سلولی، عملکردی و مورفولوژیکی را نشان می‌دهند (۱۲). بر اساس این مشاهدات، تومور انسانی گسترش مونوکلونال از یک سلول بدخیم نیست، بلکه یک ارگان نابجا است که ماهیت خود را توسط یک سلول ترانسفورم شده، که قادر به تولید زاده‌ی سلول سرطانی است، حفظ می‌کند. در نهایت این سلول‌ها به دلیل تمایز هتروژن می‌شوند. در سطح عملکردی، تفاوت اصلی سلول‌ها در یک توده‌ی توموری در میزان پتانسیل تکثیرشان مشاهده می‌شود. در واقع این مفهوم که تومورها حاوی جمعیت های سلولی با ویژگی‌های سلول‌های بنیادی هستند، اولین بار توسط آزمایش‌های کلونوژنیک نشان داده شد. این آزمایش ها نشان دادند که فقط بخش کوچکی از سلول‌های ایزوله شده از نمونه‌های توموری دارای ظرفیت تکثیری بالا هستند. این ویژگی بر اساس تعداد کلونی‌های تولید شده بر روی آگار نرم است (۱۲).

به تازگی دو مدل برای ایجاد تومور مطرح شده است. مدل تصادفی ادعا می‌کند که هر سلول سرطانی دارای یک پتانسیل تکثیر و تولید تومور است. بر طبق این مدل، جمعیت های مجزایی از سلول های سرطانی که بر اساس مشخصات فنوتیپی یا عملکردی جدا شده‌اند، توانایی بیشتری در ایجاد تومور در مقایسه با بقیه‌ی سلول‌های توموری ندارند و رد پیوند این سلول های توموری در هنگام تزریق به موش های دارای نقص ایمنی ناشی از ضعف تکنیکی است. در مقابل مدل سرطان سلول‌های بنیادی ادعا می‌کند که تنها بخش کوچکی از سلول‌های توموری دارای توانایی آغاز و حفظ رشد توموری هستند (۱۶-۱۳). بر طبق مدل سرطان سلول های بنیادی، می‌توان جمعیت کوچکی از سلول های آغاز کننده‌ی تومور را جدا و خالص کرد، به طوری که این سلول‌ها ویژگی خود تجدید شوندگی و قابلیت تمایز یافتن را داشته باشند (شکل ۱) (۱۶).



شکل ۱. مدل‌های مفروض برای تکثیر سلول‌های سرطانی

جدول ۱. مقایسه‌ی ویژگی‌های سلول‌های بنیادی سالم با سلوهای بنیادی سرطانی

ویژگی‌ها	سلول‌های بنیادی سالم	سلول‌های بنیادی سرطانی
پتانسیل همانندسازی	به شدت تکثیرشونده با توانایی بازسازی بافت	به شدت تکثیرشونده با توانایی بازسازی بافت
توانایی تمایز	همه‌ی رده‌های بافتی خاص	همه‌ی رده‌های ناهمگن در تومور اولیه
فعالیت متابولیک	پایین	ناشناخته
مسیر سیگنالینگ	Hedghog، Wnt، Notch و BMP	تنظیم نا به جای Hedghog، Wnt، Notch، BMP و دیگر مسیرها
تنظیم سیکل سلولی	سیکل کند، به شدت تحت کنترل	به طور بالقوه دارای سیکل کند، ناشناخته
جایگاه	ریز محیط: به صورت جداگانه یا در ارتباط با لایه‌ی استرومایی	ناشناخته
چسبندگی	به شدت چسبنده	ناشناخته
پتانسیل مهاجرت	فاقد یا دارای مهاجرت کم	دارای ویژگی‌های اپی‌تلیالی به مزانشیمی

مدل سلول‌های بنیادی سرطانی توسط چندین مطالعه تأیید شده است. این مطالعات نشان داده‌اند که رشد و تکثیر تومور به بخش کوچک سلولی که بسیاری از شاخص‌های متداول سلول‌های بنیادی سالم را دارند، وابسته است. این سلول‌ها با توانایی در خود تجدید شوندگی و پتانسیل در تمایز یافتن و همچنین تکثیر بی‌اندازه، مشخص می‌شوند و به همین دلیل به آن‌ها سلول‌های بنیادی سرطانی می‌گویند (جدول ۱) (۱۷، ۱۱).

سلول‌های بنیادی سرطانی ممکن است از ترنسفورماسیون سلول های بنیادی سالم بافتی که از آن جدا شده‌اند و یا از سلول‌های در حال تکثیر موقت که دارای قدرت تکثیر زیاد می‌باشند و فاقد ظرفیت خود تجدیدشوندگی هستند، ایجاد شوند. به نظر می‌رسد این پدیده در لوسمی میلوییدی مزمن رخ می‌دهد (۱۸). با توجه به این پدیده، سلول‌های پیش‌ساز برای این که بتوانند ظرفیت خود تجدیدشوندگی را به دست آورند، باید موتاسیون‌هایی را کسب کنند. شناسایی سلول‌های بنیادی سرطانی وجود مجموعه‌ای را در داخل تومور نشان می‌دهد که نقش مهمی را در درک ما نسبت به بیولوژی تومور ایجاد کرده است. تصور این که مجموعه‌ی کوچکی از سلول‌های سرطانی مسؤول رشد تومور هستند، اولین بار در بیماری لوسمی میلوییدی حاد (Acute myeloid leukemia یا

www.mui.ac.ir

AML) نشان داده شد و از آن زمان به بعد مطالعات زیادی در مورد سرطان‌های دیگر انجام گرفت (۱۳).

Bonnet و Dick برای اولین بار سلول‌های بنیادی لوسمیک را با استفاده از مارکرهای CD34+ CD38- از بیماران AML شناسایی و جداسازی کردند و سپس نشان دادند که این سلول‌ها توانایی ایجاد لوسمی را در موش‌های دیابتی غیرچاق با نقص ایمنی مرکب (Nonobese diabetic/severe combined immunodeficiency یا NOD-SCID) دارند، در حالی که سلول‌های با درجه‌ی تمایزی بیشتر مثل CD34+ CD38+ قادر به ایجاد لوسمی نبودند (۱۳). این اولین مطالعه‌ای بود که نشان داد تومورها می‌توانند از جمعیت سلولی هتروژن تشکیل شوند؛ چرا که سلول های بنیادی لوسمیک دارای یک ظرفیت خود تجدید شوندگی و تکثیری شدید بودند که اکثریت بلاست‌های لوسمی این ویژگی را نداشتند. به دنبال تومورهای هماتولوژیک، سلول‌های بنیادی سرطانی در تومورهای جامد مثل پستان و مغز ایزوله شدند (۲۰-۱۹). مطالعه‌ی Al-Hajj و همکاران نشان داد که فقط بخش کوچکی از سلول‌های سرطان سینه که CD44 را همراه مقادیر کمی از CD24 (و یا بدون CD24) بیان می‌کنند، قادر به ایجاد تومور توسط پیوند به گونه‌ی دیگر (گزنوگرفت) می‌باشند. این سلول‌ها در این نوع تومور به دو دسته‌ی سلول‌های غیر تومورزا و تومورزا ($CD44+CD24^{-/low}$) تبدیل می‌شوند (۱۹).

نتایج مشابهی برای سرطان‌های سیستم عصبی مرکزی به دست آمده است (۲۱). سلول‌های بنیادی عصبی سالم مارکر سطحی CD133 را بیان می‌کنند که به این مولکول پرومینین-۱ انسانی نیز می‌گویند. این مولکول یک گلیکوپروتئین سرتاسر غشایی (ترنس ممبرین) است که دارای ۸۶۵ اسید آمینه و وزن مولکولی ۱۲۰ کیلودالتون می‌باشد. عملکرد این مولکول هنوز مشخص نیست. CD133 به طور معمول بر روی سلول‌های تمایز نیافته مثل سلول‌های پیش‌ساز و سلول‌های بنیادی بافت‌های مختلف یافت می‌شود (۲۲). این مولکول بر روی سلول‌های بنیادی سرطانی چند سرطان مثل رتینوبلاستوما، سرطان کولون و سرطان مغز یافت شده است (۲۵-۲۳، ۲۰).

وجود سلول‌های بنیادی سرطانی برای دیگر تومورهای جامد به جز تومورهای سیستم عصبی و پستان نیز نشان داده شده است. سلول های بنیادی سرطانی از سرطان‌های پروستات (۲۶)، ملانوما (۲۷)، پانکراس (۲۸)، کبد (۲۹)، کارسینومای سر و گردن (۳۰) و کولون (۲۵، ۱۴-۱۳) جدا شده‌اند. در جدول ۲ نشانه‌های سطحی (مارکرهای) سلول‌های بنیادی در چند سرطان آورده شده است.

جدول ۲. مارکر سطح سلولی سلول‌های بنیادی سرطانی

نوع سرطان	مارکر	منابع
لوکمی میلوییدی حاد	CD34+ CD38-	(۱۳)
پانکراس	CD24+CD44+ESA+	(۲۸)
پستان	Lin- CD4+ CD24-/lo ESA+	(۱۹)
کولون	CD133+	(۲۳، ۲۵)
مغز	CD133+	(۲۰)
پروستات	CD44+	(۲۶)
معده	CD44+	(۳۱)
سر و گردن	CD44+	(۳۰)
تخمدان	CD133+	(۳۲)

انواع درمان‌های سرطان

روندهای درمانی برای بیماران سرطانی هنوز تجربی و در بین مراکز مختلف متفاوت است. درمان سرطان به

طیف وسیعی از فاکتورهای منحصر به فرد بستگی دارد که شامل ویژگی‌های مولکولی و پاتولوژیکی خاص سرطان، جایگاه آن، وسعت بیماری و وضعیت سلامت بیمار می‌باشد (۳۳). هدف نهایی در درمان سرطان، از بین بردن تمامی سلول‌های سرطانی با کمترین آسیب بر بافت سالم می‌باشد. این هدف با کمک چندین مسیر مستقیم یا غیر مستقیم قابل تحقق است. به واسطه‌ی این مسیرها سلول‌های سرطانی از سیگنال‌های لازم برای تکثیر سلولی محروم می‌مانند و یا باعث تحریک پاسخ ایمنی می‌شوند.

چندین نوع درمان مختلف برای سرطان وجود دارد که ممکن است به تنهایی و یا در ترکیب با دیگر درمان‌ها و به صورت هم‌زمان یا به طور متوالی انجام شوند. این درمان‌ها شامل جراحی، رادیوتراپی و شیمی درمانی می‌باشند (۳۵-۳۴). جراحی اولین خط درمان و متداول‌ترین این درمان‌ها است. این روش ممکن است برای سرطان‌هایی که در مراحل اولیه شناسایی می‌شوند، درمانگر باشد (۳۷-۳۶). اشعه‌درمانی اغلب برای سرطان‌های لوکالیزه و به همراه جراحی استفاده می‌شود (۳۸). شیمی‌درمانی طیف وسیعی از داروها را در بر می‌گیرد که دارای اثرات کشندگی بر سلول می‌باشند. این داروها بیشتر سلول‌های سرطانی سریع تکثیرشونده را مورد هدف قرار می‌دهند (۳۵). درمان‌های دیگری نیز برای هدف قرار دادن سلول‌های سرطانی مانند هورمون‌درمانی، ایمونوتراپی، متوقف‌کننده‌های متابولیک و تغییردهنده‌های پاسخ بیولوژیکی وجود دارند که بحث در مورد این نوع درمان‌ها خارج از حوزه‌ی این مطالعه می‌باشد (۴۰-۳۹).

شیمی‌درمانی

اگر چه شیمی‌درمانی همراه با ادجوانت اغلب برای تومورهای اولیه استفاده می‌شود، ولی هدف اصلی استفاده از این روش کنترل رشد تومور و جلوگیری از گسترش تومور در بدن است. وجود مسیرهای سیگنالینگ فعال رشد در سلول‌های سرطانی آن‌ها را به طیف وسیعی از داروها حساس می‌کنند که مولکول های سیگنالینگ رشد و یا مولکول هایی را که در همانندسازی و بیان سلولی نقش دارند، هدف قرار می‌دهند (۴۲-۴۱).

به هر حال از آن جایی که این فرایندها در سلول های سالم هم انجام می‌شود، این داروها می‌توانند باعث ایجاد عوارض ناخواسته شوند. سلول هایی که به طور طبیعی در حال تقسیم هستند، به خصوص در مغز استخوان و روده، نسبت به این داروها حساس‌تر می‌باشند (۴۳). برخی اوقات به دلیل موتاسیون‌هایی که در این سلول‌ها اتفاق می‌افتد، سیکل سلولی از تنظیم خارج می‌شود (۴۴). چنین تغییری در سلول های سرطانی فرصتی را فراهم می‌کند که هدف قرار دادن این سلول‌ها را بدون هیچ گونه اثر جانبی بر سلول‌های سالم میسر کند. طیف به نسبت وسیع فعالیت داروهای کشنده‌ی سلولی، آن‌ها را تبدیل به یک شکل درمانی غیر اختصاصی و ناگوار کرده است که فقط می‌توانند برای یک دوره‌ی کوتاه قابل تحمل باشند. در واقع برخی اوقات ممکن است اثرات درمانی باعث رنجش بیشتری نسبت به خود بیماری شوند. این اثرات جانبی شامل ریزش مو، تهوع و استفراغ، تغییر در اشتها، خستگی، مشکلات انعقاد خون و سرکوب شدن سیستم ایمنی می‌باشند. بیشتر این اثرات جانبی بعد از درمان از بین می روند و یا شدت آن‌ها کم می‌شود، ولی برخی اوقات آسیب‌های دایمی به کلیه‌ها، قلب، ریه‌ها یا سیستم تولید مثل وارد

می‌شود. اما به طور کلی کفه‌ی ترازوی مزایای شیمی‌درمانی سنگین‌تر از معایب آن می‌باشد؛ چرا که هنوز جایگزین بهتری وجود ندارد. بنابراین در حال حاضر شیمی‌درمانی به عنوان متداول‌ترین شکل درمانی سرطان می‌باشد. شکل‌های دیگری از درمان های شیمیایی به عنوان جایگزین وجود دارند، ولی در حال حاضر به عنوان سلاح های کمکی در اسلحه‌خانه‌ی انکولوژیست عمل می‌کنند (۴۷-۴۵).

شکست رژیم شیمی‌درمانی

در برخی موارد تومورها ممکن است نسبت به برخی داروهای کشنده ی سلولی مقاوم باشند. در بسیاری موارد، البته نه در بیشتر موارد، بیمارانی که در ابتدا به شیمی درمانی جواب می‌دهند، ممکن است در مراحل بعدی این پاسخ خود را از دست بدهند و در نهایت منجر به رشد دوباره ی تومور شوند. چهار مدل احتمالی برای عدم پاسخ به دارو را می‌توان در نظر گرفت (۱). تعداد کمی از سلول‌های توموری به دلیل یک سری تغییرات ژنتیکی ممکن است مقاومت چند دارویی پیدا کنند که به دنبال آن کلون‌های مقاوم به دارو ایجاد شوند. به دنبال شیمی‌درمانی، این سلول‌ها بقا پیدا می‌کنند و تکثیر می‌یابند و باعث عود بیماری می‌گردند که در این حالت تومور از زاده های کلون مقاوم به دارو تشکیل شده است (۲).

در مدل سلول‌های بنیادی سرطانی، مقاومت دارویی توسط سلول‌های بنیادی ایجاد می‌شود. در این مدل تومورها حاوی جمعیت کوچکی از سلول‌های بنیادی سرطانی و زاده‌های تمایز یافته هستند که متعهد به رده‌ی خاصی شده‌اند. به دنبال شیمی‌درمانی، سلول‌های متعهد شده از بین می‌روند، ولی سلول‌های بنیادی که دارای ناقلین دارویی هستند، زنده می‌مانند. این سلول‌ها در نهایت باعث تشکیل دوباره‌ی جمعیت توموری غیر همگن شامل سلول‌های بنیادی و زاده‌های متعهد آن‌ها با درجات مختلفی از تمایز می‌شوند (۳). در این مدل، سلول‌های بنیادی مقاومت را کسب می‌کنند؛ به طوری که در این مدل سلول‌های بنیادی سرطانی که ناقلین دارویی را بیان می‌کنند، در مقابل درمان زنده می‌مانند، در حالی که سلول‌های تمایز یافته کشته می‌شوند. موتاسیون یا موتاسیون‌هایی که در سلول‌های بنیادی زنده‌مانده و زاده‌های آن‌ها رخ می‌دهد، ممکن است توسط مکانیسم هایی مانند موتاسیون‌های نقطه‌ای، فعال‌سازی ژنی یا تکثیر ژنی فنوتیپ مقاوم به دارو ایجاد کنند (۴).

این مدل بیان‌کننده‌ی مقاومت ذاتی سلول‌ها است. بر اساس این مدل، هر دو جمعیت سلولی موجود در تومور (یعنی سلول‌های بنیادی و سلول‌های تمایزیافته‌ی توموری) به طور ذاتی مقاوم به دارو هستند، بنابراین رژیم درمانی یا اثری ندارد و یا کمترین اثر را دارد و در نهایت تومور رشد می‌کند. ذکر این نکته لازم است که تفاوت مدل ۲ با ۴ در این است که در مدل ۲ سلول بنیادی با موتاسیون های اکتسابی قبل از درمان در جمعیت وجود داشته‌اند، در حالی که در مدل ۴ سلول‌های بنیادی این ویژگی را بعد از درمان به دست می‌آورند. در یک سناریوی معمولی، ممکن است ۱ سلول در $۱۰^{۷}$-$۱۰^{۶}$ سلول سرطانی در یک تومور دارای مقاومت ذاتی به یک داروی خاص باشند. توموری که از لحاظ کلینیکی قابل ردیابی باشد در یک منطقه ی $۱۰^{۹}$ سلولی ممکن است ۱۰۰۰-۱۰ سلول مقاوم به دارو داشته باشد که با وجود کشته شدن سلول‌های حساس، این سلول‌های مقاوم پتانسیل تشکیل تومور را دارند. با در نظر گرفتن این مسأله،

www.mui.ac.ir

احتمال درمان یا مهار تومور به طور مستقیم با سایز تومور در حین درمان در ارتباط است. شیمی‌درمانی هجومی ممکن است در اغلب موارد باعث درمان برخی سرطان‌ها به خصوص لوسمی خردسالان، بیماری هوچکین یا سرطان های تستیکولار شود که دلیل آن بقای تعداد کمی از سلول‌های مقاوم به دارو است. جدای از این که چقدر مقاومت در برابر شیمی‌درمانی ایجاد می‌شود، مقاومت به شیمی‌درمانی یک سد جدی در برابر حذف موفق کل توده‌ی تومور ایجاد می‌کند و به عنوان تنها و متداول‌ترین دلیل برای قطع یک داروی شیمی‌درمانی مطرح شده است (۴۸). بنابراین چرا مقاومت دارویی در بین افراد و برای داروهای مختلف متفاوت است؟ جواب این سؤال ساده است. برای این که یک دارو برای استفاده در درمان سرطان مجوز لازم را بگیرد، باید در آزمون‌های کلینیکی اولیه اثر درمانی خود را بر بیش از ۲۰ درصد گروه بیماران مورد مطالعه نشان دهد. بعد از آن دارو برای بیمارانی که از قبل انتخاب نشده‌اند، استفاده می‌شود. بنابراین با توجه به محدود بودن چنین آزمون‌های بالینی وجود مقاومت دارویی در بین افراد و برای داروهای مختلف قابل انکار نیست..

مکانیسم های بالقوه در مقاومت دارویی سلوهای بنیادی سرطانی

فرضیات متنوعی که برخی از آن ها از لحاظ شواهد قوی‌تر می‌باشند، برای پدیده‌ی مقاومت دارویی مطرح شده‌اند. برخی از مکانیسم‌های مقاومت که توسط سلول های سرطانی در برابر داروهای سایتوتوکسیک به کار گرفته می‌شود، در سلول‌های سالم نیز وجود دارند که ممکن است به عنوان مکانیسم دفاعی در برابر کارسینوژن‌های محیطی عمل کنند. این مکانیسم ها شامل سیکل کند سلولی، انتقال تغییر یافته ی دارو از عرض غشا و افزایش بیان مولکول های ضد آپوپتوزی می‌باشند.

طبیعت خاموش

اگر سلول‌های بنیادی سرطانی از سلول‌های بنیادی سالم منشأ گرفته باشند، پس قابل پیش بینی است که صفات کلیدی تنظیم‌کننده‌ی سلول بنیادی نیز در ترانسفورماسیون انکولوژیک حفظ شده باشند. خاموشی یکی از این صفات کلیدی است. تحقیقات و شواهد اندکی در مورد نقش خاموشی در بیولوژی سلول‌های بنیادی سرطانی وجود دارد، ولی می‌توان آن را حداقل به چند تومور نسبت داد.

Gao و همکاران نشان دادند که در سرطان اولیه‌ی تخمدان سلول‌های +CD24 ژن‌هایی مانند Estin، Oct4، Notch1 و Notch4 را بیان می‌کنند که در ارتباط با سلول‌های بنیادی هستند. این سلول‌ها از لحاظ تکثیر کند بودند، در حالی که بقیه‌ی سلول‌های توده‌ی توموری این ویژگی را نداشتند. این مسأله نشان‌دهنده‌ی فنوتیپ خاموش سلول‌های +CD24 بود. سلول‌های +CD24 که از لحاظ تعداد اندک بودند، قادر به تولید مدل تومردر پیوند به گونه ی دیگر (گزنوگرفت) بودند؛ در حالی که بقیه‌ی سلول‌های توده ی توموری غیر توموروژنیک بودند. این اطلاعات وجود ارتباط بین خاموشی و سلول‌های بنیادی سرطانی تخمدان را نشان می‌دهد. مطالعات دیگری نیز این ارتباط را تأیید می‌کنند (۴۹).

در حال حاضر ما هیچ درک شفافی از این که چرا برخی بیماران سرطانی عود بیماری را نشان می‌دهند و کدام سرطان‌ها به درمان‌های رایج مقاومت دارند، نداریم. احتمال دارد تومورهای جدا شده از یک

www.mui.ac.ir

ارگان، امـا از بیمـاران مختلـف، تحـولات انکوژنیـک مختلفی طی کنند و باعث بروز تنوع در مکانیسم هـای تنظیمی و فعالیت مسیرهایی شوند که ممکن اسـت در بقای یک سرطان خاص نقش داشته باشند. برای مثـال در حالی که الگوهای زیادی مانند از تنظیم خارج شدن مسیر Wnt به طور متـداول در کارسـینوماهای کولـون مشاهده می‌شود، ولی موتاسیون‌های ثانویه کـه ممکـن است همـراه ایـن سـرطان‌هـا اتفـاق بیفتنـد، بـه طـور گسترده‌ای مـی‌تواننـد متفـاوت باشـند و باعـث بقـای تومور توسط مسیرهای متفاوت شـوند (۱۱). حتـی در داخل یـک تومـور، احتمـال دارد سـلول‌هـای بنیـادی سرطانی مختلف موتاسیون‌های منحصـر بـه فـردی در خود جمع کنند و باعث ایجاد مقاومت اضافه تر شـوند و به زاده‌های دختری منتقل شوند.

با توجه به وجود تفاوت‌های زیاد در تومـورزایی و هتروژنی یک تومور، جای تعجب نیست که بـازیگران واقعی در مقاومت به شیمی‌درمانی و در نهایت این که کدام بیماران به طور مناسبی به شـیمی‌درمـانی جـواب می‌دهند، هنوز به خوبی مشخص نباشند. تصور بر این است که سیکل سلول ممکن است نقـش مهمـی را در مقاومت به شیمی‌درمانی بازی کند (۵۳-۵۰، ۵).

رژیم‌های شیمی‌درمانی رایـج، سـلول‌هـای در حـال تکثیر را مورد هدف قرار می‌دهند و نیاز به چرخه‌ی فعال سلولی برای القـای آپوپتـوز را دارنـد. بنـابراین طبیعـت خاموش سلول‌های بنیـادی سـالم، یـک مکانیسـم ذاتـی مقاومت است که باعث بقای سلول در برابر درمـان‌هـای رایج می‌گردد.

Morshead و همکاران نشان دادند که دوزهای بالایی از 3H-TdR (Tritiated thymidine) سـلول‌هـای تکثیرشونده در بخش قدامی مغـز مـوش‌هـای بـالغ را دایم از بین می‌برد، در حالی کـه هـیچ اثـری بـر روی سلول‌های بنیادی ندارد (۵۴). این اطلاعـات مـدلی را تأیید می‌کند که سلول‌های بنیـادی خـاموش مـوش در بخش قدامی مغز زنده می‌مانند و دوبـاره وارد سـیکل سلولی می‌شوند تا بافت آسـیب دیـده را تـرمیم کننـد. مکانیسم‌های مشابهی برای بقا و خود تجدیدشـوندگی سلول‌های بنیادی سرطانی در مورد عود تومور محتمل است؛ چرا که عوامـل کشـنده‌ی سـلول‌هـای در حـال تکثیر را از بین می‌برنـد، ولـی سـلول‌هـای بـا سـیکل سلولی کند را از بین نمی‌برند (۵۰).

سلول‌های بنیادی سرطانی که در برابر شیمی‌درمانی زنده می‌مانند، قادر هستند دوباره وارد چرخه‌ی سلولی شوند و زاده‌هایی را تولید کنند که بسیار تکثیرشونده و با قدرت تقسیم بالا هستند و می‌توانند دوباره تومور را ایجاد کنند. عـلاوه بـر ایـن، حتـی محتمـل اسـت کـه سیکل‌های موفق شیمی‌درمانی باعث تشدید یک تومور شوند؛ چرا که باعث ضعیف کردن ذخیره‌ی سلول‌های بنیادی سالم و تولید سلول‌های بنیادی سـرطانی مقـاوم به درمان شوند و در نهایت ایـن سـلول‌هـا، زاده‌هـای مقاوم به درمان را تولید کنند (۱۷).

تحقیقات پیشین جمعیت‌های سلول‌های بنیادی بـا قـدرت تکثیـر کـم در سـرطان‌هـای کولـون، پسـتان، پانکراس و تخمدان را نشان داده است. ایـن مطالعـات نشان دادند که این جمعیت‌های سلولی توانایی بقـا در برابر درمان‌هایی که توده‌ی توموری را از بین می‌برنـد، دارنـد. ایـن اطلاعـات نشـان مـی‌دهنـد کـه چگونـه درمان‌های رایج در از بین بردن جمعیـت‌هـای سـلولی خاموش بی‌تأثیر هسـتند و بـه مـا کمـک مـی‌کنـد کـه توضیح دهیم که چرا تومورهایی کـه بـه طورکامـل از درمان فرار می‌کنند می‌توانند باعث عود سرطان شـوند

(۵۶-۵۵، ۵۳، ۴۹).

جمعیت‌های سلول‌های بنیادی که مقاوم به شیمی‌درمانی هستند، قادر هستند دوباره وارد سیکل سلولی شوند و یا هرگز به طور کامل دچار توقف سیکل سلولی نشوند و در نهایت مستعد ایجاد دوباره‌ی تومور شوند (۵۸-۵۷)؛ در حالی که خاموشی ممکن است در ارتباط با بقای سلول‌های بنیادی سرطانی در برابر شیمی‌درمانی باشد، ولی به نظر می‌رسد که سیکل کند سلولی تنها مکانیسم مقاومت نیست و مکانیسم‌های دیگری نیز وجود دارند که به موازات یکدیگر باعث ایجاد مقاومت در سلول‌های بنیادی سرطانی می‌شوند. این مکانیسم‌ها شامل فراتنظیمی پمپ های سلولی مثل ناقل مقاومت چند دارویی (Multidrug resistance یا MDR)، ناقلین ABC و افزایش بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوزی می‌باشند (۵۳، ۵). اگر چه نقش خاموشی در مکانیسم های مقاومت مشخص نیست، ولی احتمال دارد که میزان تکثیر کم به مؤثر بودن این مکانیسم‌ها کمک کند. سرعت کم تکثیر، با افزایش بیان پمپ ها، حذف دارو از سلول‌های بنیادی سرطانی را تسهیل می‌کند و به طور کلی اثرات سلول‌کشی در طی دوره‌ی درمانی را محدود می‌نماید.

ناقلین دارویی

بر اساس مدل سلول‌های بنیادی سرطانی، یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های طبیعی و ذاتی سلول‌های سرطانی با ویژگی های بنیادی در مقاومت دارویی، بیان ناقلین ABC است. شاید یکی از مهم‌ترین اشکال مقاومت در برابر طیف وسیعی از عوامل دارویی ضد سرطان که هم اکنون مورد استفاده قرار می‌گیرند، توسط عمل این گروه از پروتئین‌های غشایی انجام شود. این پروتئین‌ها مولکول‌های کشنده‌ی سلول را به خارج ترشح می‌کنند و غلظت دارویی داخل سلولی را زیر آستانه‌ی کشندگی سلول نگه می‌دارند. این ناقلین چند دارویی وابسته به ATP متعلق به یک سوپرفامیلی پروتئین‌های ناقل ABC می‌باشند. این پروتئین‌ها جذب، توزیع و ترشح بسیاری از ترکیبات فارماکولوژیکی را تعدیل می‌کنند (جدول ۳) (۶۱-۵۹).

بر اساس مدل سلول‌های بنیادی سرطانی، تومورها دارای یک جمعیت سلولی هستند که مقاوم به دارو می‌باشند و می‌توانند در برابر شیمی‌درمانی زنده بمانند و دوباره تومور را ایجاد کنند. اگر چه فرض این که ویژگی های ذاتی سلول های بنیادی به تنهایی اساس

جدول ۳. ناقلین ABC که در مقاومت دارویی نقش دارند

ژن	پروتئین	ناقلین ترشح‌کننده‌ی داروهای شیمی‌درمانی
ABCA2	ABCA2	Estramustine
ABCB1	PGP/MDR1	Paclitaxel ،Vinblastine ،Etoposide ،Doxorubicin ،Colchicine
ABCC1	MRP1	Methotrexate ،Camptothecins ،Colchicines ،Etoposide ،Vincristine ،Daunorubicin ،Doxorubucin
ABCC2	MRP2	Methoterxate ،Doxorubicin ،Cisplatin ،Vinblastine
ABCC3	MRP3	Etoposide ،Methotrexate
ABCC4	MRP4	Methotrexate،6-Thioguanine and metabolites ،6-Mercaptopurine
ABCC5	MRP5	6-Thioguanine and metabolites ،6-Mercaptopurine
ABCC6	MRP6	Etoposide
ABCC11	MRP8	5-Fluorouracil
ABCG2	MXR/BCRP	Methotrexate ،Imatinib ،Irinotecan،Daunorubicin ،Doxorubicin ،Topotecan ،Mitoxantrone

www.mui.ac.ir

مقاومت را ایجاد می‌کنند، ممکن است بسیار ساده به نظر برسد، ولی این فرضیه از لحاظ کلینیکی بسیار جذاب می‌باشد. مطالعات اخیر در مورد مقاومت دارویی Imatinib (Glivec) در بیماران لوسمیایی یک مثالی از چگونگی تسهیل ترشح دارو توسط ناقل ABC را در سلول‌های بنیادی نشان می‌دهد (۶۴-۶۲).

به تازگی نشان داده شده است که Imatinib هم به عنوان سوبسترا و هم به عنوان یک مهارکننده‌ی ABCG2 عمل می‌کند. مطالعات اولیه که وجود سلول های لوسمی مقاوم به دارو را گزارش کرده اند، نشان داده‌اند که موتاسیون‌های اکتسابی در دومین کیناز ABL بیماران لوسمی میلوییدی مزمن (CML یا Chronic myeloid leukemia) یا لوسمی لنفوبلاستی مزمن (Chronic lymphoblastic leukemia یا CLL) در ارتباط با t(9;22) (q34;q11) می‌باشند. این یافته‌ها حاکی از این است که بیان ناقلین دارویی توسط سلول‌های بنیادی سرطانی، سطحی از مقاومت دارویی را فراهم می‌کند. بنابراین موتاسیون اکتسابی در ABL می‌تواند سطوح بالاتری از مقاومت دارویی را ایجاد کند؛ اگر چه این موتاسیون‌ها ممکن است در طی درمان ایجاد شوند، ولی وجود این سلول‌های بنیادی سرطانی قبل از تجویز Imatinib را نمی توان نادیده گرفت. در واقع، موتاسیون های از قبل موجود که باعث ایجاد مقاومت به Imatinib شده اند، در یک دسته از بیماران توصیف شده است (۶۵، ۱۰).

این یافته‌ها یادآوری‌کننده‌ی فرضیه‌ی Goldie و Coldman می‌باشند که بیش از بیست سال پیش مطرح شده است. بر اساس این فرضیه، جمعیت کوچکی از سلول‌های سرطانی دارای تعدادی موتاسیون‌های ذاتی هستند که باعث ایجاد مقاومت دارویی می‌شوند (۸).

فرضیه‌ی Goldie و Coldman توانسته است این فرضیه را مطرح کند که سلول‌هایی که دارای ویژگی‌های بنیادی هستند، این موتاسیون‌ها را کسب می‌کنند. اگر چه بیان ناقلین ABC می‌توانند باعث مقاومت سلول‌های بنیادی به دارو شوند، ولی این مولکول‌ها به تنهایی تعیین‌کننده‌ی مقاومت به دارو نیستند.

مقاومت به آپوپتوز

به طور طبیعی آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلولی، بر خلاف نکروز، یکی از راه های حذف سلول از ارگانیسم بدون ایجاد التهاب و برانگیخته شدن سیستم ایمنی می‌باشد (۶۶). از آن جایی که یکی از مکانیسم های سلول های توموری مقاومت به آپوپتوز می‌باشد، بنابراین یکی از استراتژی‌های نویدبخش برای درمان سرطان فعال کردن مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلولی در سلول‌های توموری است (۶۷). تاکنون فقط مطالعات معدودی وجود دارند که پتانسیل کشته شدن سلول‌های بنیادی سرطانی توسط درمان های مبتنی بر هدف قرار دادن آپوپتوز در این سلول‌ها را نشان داده باشند.

با توجه به مطالعات انجام شده به نظر می‌رسد که سلول‌های بنیادی سرطانی مشابه سلول‌های بنیادی سالم مقاوم به آپوپتوز می‌باشند تا تولید زاده‌ی خود را تضمین کنند. اگر چه هنوز مطالعه‌ی زیادی در این زمینه انجام نشده است، ولی اندک مطالعات انجام شده نشان می‌دهند که این مقاومت توسط تعدادی مکانیسم‌های داخل سلولی انجام می‌گیرد که در نهایت منجر به بلوکه شدن مسیرهای آپوپتوزی می‌گردند. شاهد بر این ادعا، انجام یک مطالعه بر روی گلیوبلاستوما (Glioblastoma یا GB) بوده است. سلول های بنیادی سرطانی جداشده از بیماران با مارکر

www.mui.ac.ir

+CD133 مقاومت ضد آپوپتوزی را نسبت به سلول‌های -CD133 (سلول‌های سرطانی غیر بنیادی یا تمایزیافته) نشان دادند. در این مطالعه، سلول‌های +CD133 در برابر عوامل مختلف شیمی‌درمانی در مقایسه با سلول های -CD133، یک مقاومت افزایش یافته تری را به آپوپتوز نشان دادند که دلیل آن افزایش بیان چندین مولکول ضد آپوپتوزی مانند BCl-2، BCL-XL، IAPs و FLIP بود (۶۸). شاهد مستقیم بیشتر و دیگری برای مقاومت ضد آپوپتوزی در سلول‌های +CD133 توسط مقاومت به TRAIL نسبت به سلول های -CD133 به دست آمد. در این بخش از مطالعه مشخص شد که مقاومت به TRIAL در سلول‌های +CD133 در ارتباط با مهار بیان کاسپاز ۸ می‌باشد و این مهار نتیجه‌ای از متیلاسیون پروموتور ژن CASP8 است (۶۹).

در مطالعه‌ی دیگر، اثر درمانی احتمالی مهارکننده‌های XIAP بر روی مدل پیش کلینیکی GB بررسی شد. سلول های GB مقاوم به رادیوتراپی که همان سلول‌های بنیادی سرطانی هستند توانستند توسط ترکیبی از تیمار اشعه‌ی گاما و مهارکننده‌های XIAP حساس شوند. این حساسیت ممکن است ناشی از فعالیت افزایش‌یافته‌ی کاسپازها در سلول‌های GB باشد. در این آزمایش هیچ گونه اثر سمی بر روی نورون‌ها و سلول‌های گلیال سالم رت مشاهده نشد (۷۰). در مطالعه ای که توسط Zobalova و همکاران بر روی سلول‌های جورکت و سرطان پستان انجام گردید، نشان داده شد که سلول‌های +CD133 مقاوم به آپوپتوز القا شده توسط TRAIL هستند که دلیل آن افزایش بیان cFLIP بوده است. این مطالعه نشان داد که فروتظیمی cFLIP باعث حساس شدن این سلول‌ها به آپوپتوز القا شده توسط TRAIL می‌شود (۷۲-۷۱). علاوه بر سلول‌های بنیادی سرطانی در تومور مغزی، سلول‌های بنیادی نورونی سالم نیز مقاومت به آپوپتوز را نشان می‌دهند. آپوپتوز یک نقش کلیدی را طی تکامل سیستم عصبی مرکزی و بلوغ مغز بازی می‌کند (۷۳).

Ricci و همکاران نشان دادند که فقدان بیان کاسپاز ۸ مسؤول مقاومت به آپوپتوز القا شده توسط رسپتور مرگ در سلول‌های پیش‌ساز نورونی بالغ و جنینی در پاسخ به TRAIL نوترکیب، anti-CD95/Fas و TNFα است (۷۴). به هر حال آنالیز بیشتر مکانیسم مقاومت در سلول‌های پیش‌ساز نورونی نشان داد که علاوه بر فقدان بیان کاسپاز ۸، افزایش بیان پروتئین مهارکننده‌ی DISC (PED/PEA-15) نیز در این مقاومت نقش دارد. علاوه بر GB، عملکرد ماشین آپوپتوزی و حساسیت به درمان‌های القاکننده‌ی آپوپتوز در لوسمی بررسی شد. در حال حاضر مطالعات کمی در مورد اثر درمان‌های ضد آپوپتوزی بر روی سلول‌های بنیادی لوسمی وجود دارد (۷۵).

در سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز لوسمی +CD34، مقاومت به آپوپتوز به واسطه‌ی CD95/FASL مشاهده شده است که در ارتباط با عدم بیان کاسپاز ۸ بوده است؛ گر چه در عوض بیان نوع کوچکی از آن به نام کاسپاز 8L وجود داشته است. این نوع کاسپاز ۸ می‌تواند به DISC متصل شود، ولی نمی‌تواند آبشار کاسپازی را فعال کند (۷۶).

علاوه بر این، بلاست‌های بیماران مبتلا به AML فقط این واریته را بیان می‌کنند و تصور می‌شود که این محافظت در برابر آپوپتوز وابسته به CD95/FASL در ارتباط با تکامل لوسمی باشد. اثر TRAIL به تنهایی یا به صورت ترکیب با مهارکننده‌ی مسیر سیگنالینگ

www.mui.ac.ir

بقای PI3/Akt (پریفوسین) نیز در بیماران AML +CD34 و سلول های مشتق از دهندگان سالم بررسی شده است. در این مطالعه به خصوص در حالت درمان دارویی ترکیبی، کاهش فعالیت کلونوژنیک قابل ملاحظه‌ای در نمونه های بیماران که Akt فعال داشتند نشان داده شد و هیچ اثری بر روی سلول‌های +CD34 سالم مشاهده نشد (۷۷).

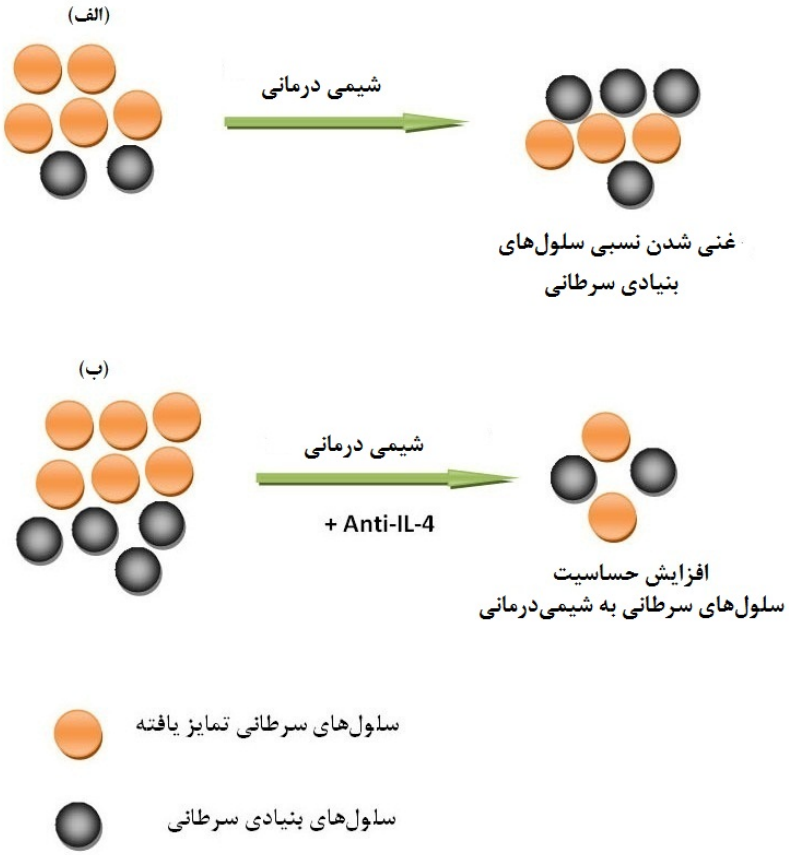
علاوه بر این، حساس سازی برای TRAIL توسط فراتنظیمی القاشده با پریفوسین و فروتنظیمی cFLIP و XIAP انجام شده بود. هدف قرار دادن اعضای خانواده‌ی ضد آپوپتوزی BCL-2 با ABT-737 نشان داد که اثر کشندگی بالقوه‌ای بر روی اکثر سلول های بنیادی جداشده از بیماران AML دارد، در حالی که اثری بر روی سلول‌های بنیادی هماتوپوئتیک جدا شده از افراد سالم ندارد (۷۸).

در تحقیق Ricci-Vitiani و همکاران، حساسیت دارویی سلول‌های +CD133 (سلول‌های بنیادی سرطانی) در سرطان کولون آنالیز شد. این مطالعه نشان داد که اکسالی پلاتین و ۵-فلورواوراسیل که به طور استاندارد به عنوان رژیم های دارویی برای سرطان کولون استفاده می‌شود، بر روی سلول های +CD133 (به عنوان سلول‌های بنیادی سرطانی) نسبت به بقیه‌ی سلول‌های توده‌ی توموری (یا سلول‌های توموری -CD133 به عنوان سلول‌های تمایزیافته‌ی سرطانی) اثر کمتری داشته است. بر اساس کار قبلی، آن‌ها نقش اینترلوکین-۴ (IL-4) را به عنوان واسطه‌گر مقاومت دارویی نشان دادند. بر اساس این مطالعه، هر دو جمعیت سلولی +CD133 و -CD133 سطوح بالایی از لیگاند IL-4 و گیرنده‌ی آن را نسبت به سلول‌های کولون سالم نشان داده‌اند. آنتی بادی ضد IL-4 میزان بقای هر دو جمعیت سلولی را کاهش داد و باعث افزایش اثر درمانی شیمی‌درمانی شد. در واقع آنتی‌بادی ضد IL-4 با کاهش مولکول‌های پیش‌بقا باعث القای آپوپتوز در سلول های بنیادی سرطانی کولون شد. این نتیجه با استفاده از یک شکل موتاسیون یافته و مهارکننده‌ی IL-4 (IL-4DM) یا استفاده از آنتی‌بادی خنثی‌کننده‌ی IL-4 در یک مدل حیوانی اعتبارسنجی شد. این نتایج نقش IL-4 به عنوان یک سیگنال بقای اتوکرین برای همه‌ی سلول‌های توموری را نشان داد که در نهایت این سیگنال به مقاومت دارویی نسبت داده شد (۲۳).

این نتایج مطالب مهمی را بیان می‌کنند. اول این که، این مطالعه نقش سلول‌های بنیادی سرطانی در مقاومت در برابر رژیم‌های درمانی را تأیید می‌کند. دوم این که این مطالعه وجود یک مکانیسم جدید مقاومت به شیمی‌درمانی را آشکار می‌کند (شکل ۲). جدول ۴ مکانیسم های مقاومت به آپوپتوز در سلول های بنیادی سرطانی و سالم را به اختصار بیان می‌کند.

مکانیسم‌های غلبه بر مقاومت به شیمی‌درمانی

هر چه مکانیسم‌های مسؤول در مقاومت به شیمی‌درمانی روشن‌تر می‌شود، استراتژی‌هایی نیز برای برخورد با این پدیده ظهور پیدا می‌کنند. صریح ترین پاسخ و معمول ترین درمان، روش ترکیب درمانی دارویی است. انتخاب چنین درمانی به این دلایل می باشد: ۱) استفاده از چندین دارو با عمل بر روی بخش‌های مختلف سلول سرطانی باعث ایجاد یک اثر کشندگی سینرژیک خواهد داشت که نسبت به رژیم های درمانی منفرد بسیار مفیدتر و مؤثرتر است، ۲) ترکیب داروها با کمترین هم پوشانی در سمیت می تواند اجازه‌ی استفاده از بیشترین دوزهای مؤثر از



شکل ۲. سلول‌های بنیادی سرطانی با بیان IL-4 باعث ایجاد مقاومت دارویی می‌شوند.

جدول ۴. مکانیسم‌های مقاومت به آپوپتوز در سلوهای بنیادی سرطانی و سلول‌های بنیادی سالم

نوع سلول	مکانیسم مقاومت به آپوپتوز	مقاومت به درمان ضد آپوپتوز	استراتژی حساس‌سازی	منابع
سلول‌های پیش‌ساز نورون	Caspase-8↓ PED/PEA15↑	DR ligands	Differentiation	(۷۲)
	Caspase-8↓ cIAP-1↑	TRAIL	Actinomycin- D cIAP-1 RNAi	(۷۹)
	cFLIP↑ BCL-2/BCL-XL↑ XIAP↑	Not determined		(۶۶)
سلول‌های بنیادی گلیوبلاستومایی	Caspase-8↓	TRAIL	5-Aza-2-deoxycytidine	(۶۷)
	MCL-1↑	ABT-737	MCL-1 RNAi	(۸۰)
	XIAP↑	□-Radiation	XIAP inhibitors	(۶۸)
سلول‌های بنیادی لوسمیک	No caspase-8 caspase-8L↑	FasL	-	(۷۴)
	cFLIP↑ XIAP↑	TRAIL	Perifosine (Akt inhibitor)	(۷۵)
	MCL-1↑ BCL-2-p	ABT-737	Inhibition of ERK signaling MCL-1 RNAi	(۷۶)

هر دارو را بدهد تا یک برنامه ی دارویی مناسب برای هر دارو به دست آید و ۳) استفاده از داروها در کمترین فاصله‌ی زمانی ممکن است برای بازسازی مغز استخوان لازم باشد. استفاده از شیمی‌درمانی با دوز بالا می‌تواند سلول‌های توموری را قبل از این که این فرصت را پیدا کنند تا کلون‌های مقاوم را تشکیل

www.mui.ac.ir

دهند، از بین ببرد؛ ولی در هر حال این فرایند در اغلب موارد برای بیماران بسیار پرهزینه است. بنابراین استراتژی های با شدت کمتر مورد نیاز است. از آن جایی که به نظر می‌رسد که عمل ناقلین ABC دلیل اصلی مقاومت به شیمی‌درمانی در تومورها است، این ناقلین مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند (۶۱). تعداد زیادی از داروهایی که از لحاظ فارماکولوژیکی آنتاگونیست‌های ناقلین ABC به خصوص P-gp می‌باشند، شناسایی شده اند. برخی از این داروها عبارت از سیکلوسپورین A، وراپامیل، میفپریستون و تاموکسیفن هستند (۸۴-۸۱). استفاده‌ی ترکیبی از این ترکیبات با داروهای سیتوتوکسیک باعث افزایش ماندگاری دارو در سلول‌های توموری می‌شود. بنابراین این ترکیبات می‌توانند اثرات داروها را تشدید کنند. این عوامل ممکن است بیشتر به عنوان عوامل تعدیل‌کننده در نظر گرفته شوند؛ چرا که به نظر می‌رسد این عوامل مهارکننده‌ی ترشح دارو باشند و یا این که خود آن ها به عنوان یک سوبسترا عمل کنند و باعث تحریک فعالیت ATPase شوند. برای مثال ورود لپرامید به داخل سیستم اعصاب مرکزی (CNS یا Central nervous system) به طور طبیعی صورت نمی‌گیرد. این دارو با تجویز هم‌زمان با تعدیل‌کننده‌ی P-gp (کوینیدین) می‌تواند وارد CNS شود. از طرفی استفاده از مهارکننده‌های P-gp ممکن است باعث ایجاد عوارض نامناسبی شود. برای مثال، در موش‌هایی که ژن mdr1 (کدکننده‌ی یک P-gp) آن‌ها خراب شده است، سطوح بسیار بالایی از تجمع داروهای سوبسترا در مغز مشاهده می‌شود. علاوه بر این، حذف داروی سوبسترا از جریان خون به کندی انجام می‌شود و در نهایت این فرایندها روی هم رفته سمیت بافت‌های سالم را به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش می‌دهند (۸۵). نوع دیگری از فرصت های جدید درمانی استفاده از مهارکننده‌های ABCG2 می‌باشد. تجویز مهارکننده‌های ABCG2 چه در قبل و چه در طی شیمی‌درمانی ممکن است به حذف سلول‌های بنیادی توموری کمک کند. دو ترکیب GF120918 و Tariquidar که هر دو ABCG2 و ABCG1 را مهار می‌کنند، هم اکنون برای مطالعات کلینیکی مورد تصویب قرار گرفته‌اند (۸۸-۸۶). نوع دیگری از درمان‌های جدید می‌تواند استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد ABCG2 باشد. به نظر می‌رسد این آنتی‌بادی‌ها و دیگر مارکرهای سلول بنیادی برای از بین بردن سلول‌های بنیادی سرطانی مفید باشند. این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند برای رساندن توکسین و یا رادیوایزوتوپ‌ها استفاده شوند. همچنین این آنتی‌بادی‌ها ممکن است برای تشخیص و ردیابی تومورها، مشاهده‌ی متاستاز و مانیتورینگ پاسخ درمانی یا عود بیماری استفاده شوند (۸۹).

دسته‌ی دیگری از مهارکننده‌ها، مهارکننده‌های سلول بنیادی هستند. فعالیت های خود تجدیدشوندگی و بقای سلول‌های بنیادی نیاز به طیفی از مولکول‌ها دارند که به واسطه‌ی تعدادی از گیرنده‌های سطح سلولی اختصاصی انجام می‌شوند. یک مهارکننده‌ی بالقوه برای سلول بنیادی، سیکلوپامین است. این ترکیب سیگنالینگ گیرنده‌ی Hedgehog را مهار می‌کند. مهار این گیرنده‌ها و مولکول‌های سیگنالینگ ممکن است سلول‌های بنیادی سرطانی را مهار کند (۹۰).

آخرین استراتژی برای هدف قرار دادن سلول‌های بنیادی سرطانی ایمونوتراپی است. چندین پروتکل کلینیکی که هدف آن‌ها فعال کردن سیستم ایمنی بیماران در برابر سلول‌های سرطانی خود آن‌ها بوده

است و یا پیوند سلول های بنیادی مغز استخوان از یک دهنده به یک پذیرنده‌ی دارای تومور گزارش شده است. سلول‌های بنیادی توموری خالص شده از یک بیمار را می‌توان تحت اشعه قرار داد و برای ایمن‌سازی بیماران و یا فعال کردن سیستم ایمنی دهنده‌ی سلول‌های ایمنی در برابر سلول‌های بنیادی سرطانی استفاده کرد (۹۳-۹۱).

چشم‌انداز آینده

کسی نمی‌تواند جذابیت وجود چنین سلول‌های مقاوم به دارو و همچنین مشکل مقاومت به شیمی‌درمانی ناشی از وجود چنین جمعیت سلولی به نسبت خاموش را که با ناقلین دارویی و ترشح فاکتورهای القاکننده‌ی ضد آپوپتوز (مثل IL-4) مجهز شده‌اند، انکار کند؛ اما در هر حال چگونه این مدل می‌تواند خود را با مشکل کلینیکی مقاومت دارویی تطبیق دهد؟ متأسفانه برای بیشتر سرطان های مقاوم به دارو، مشکل تنها این نیست که تعدادی سلول بعد از شیمی درمانی باقی می‌مانند، بلکه مشکل این است که فقط یک تعداد کمی از سلول در پاسخ به شیمی‌درمانی از بین می‌روند. برای این مشکل آزار دهنده، در حال حاضر مدل نقش سلول بنیادی در مقاومت دارویی کاربرد کمی دارد. اما برای سرطان‌هایی که به شیمی‌درمانی پاسخ کامل می‌دهند، تنها عود بیماری بعد از ماه‌ها یا سال‌ها بعد از گذشت شیمی درمانی می‌تواند مدل سلول بنیادی در مقاومت دارویی را جذاب تر کند. پژوهشگران علاقمند به این مشکل به سرعت بیان خواهند کرد که این فرضیه یک فرضیه‌ی جدید نیست، تنها مورد جدید واژه‌ی سلول بنیادی است که برای توصیف سلول‌هایی به کار رفته است که پیش از این به آن‌ها سلول‌های در حال استراحت در مرحله‌ی G0 می‌گفتند. به منظور کسب بهترین نتیجه، مدل های سلول بنیادی آینده نیاز به شاخص های کیفی متنوعی خواهند داشت. اول این که باید سلول‌های بنیادی را، نه تنها توسط وجود فنوتیپ، که توسط ویژگی تومورزایی یا کلونزایی (که توانایی آن‌ها برای خود تجدیدشوندگی در طولانی مدت است) تعریف کنند. دوم این که باید شواهد مبنی بر تشابه سلول‌های بنیادی با بسیاری از بافت های سالم و تومورهای تمایز یافته از نظر بیان بالای ناقلین ABC حل شوند. سوم این که پژوهشگران مجبور خواهند بود تا توضیح دهند که چرا یک جمعیت توموری مقاومت دارویی خود را با گذشت زمان افزایش می‌دهد. در آخر باید پلاستیسیتی سلول‌ها (یعنی کسب این ویژگی که سلول‌های پایین دست سلول‌های بنیادی بتوانند ویژگی خود تجدیدشوندگی را کسب کنند) در یک تومور توضیح داده شوند.

جدای از ملاحظات تئوریک، یک جنبه‌ی مهیج این تحقیقات، وجود ابزارهای متعدد در دست محققان است که اجازه می‌دهد تا به سؤالات حیاتی به سرعت جواب داده شود. پروتکل های فوق‌العاده‌ای تکامل یافته‌اند تا سلول‌های بنیادی را جداسازی و رشد دهند. آنالیز اولیه‌ی بیان ژن در این سلول‌ها وجود ژن‌های زیادی را آشکار می‌کند که این ژن‌ها در سلول‌های بنیادی سرطانی یا فروتنظیمی و یا فراتنظیمی شده اند. جداسازی سلول های بنیادی از تومورهای مختلف اجازه‌ی تعیین تشابه یا تفاوت پروفایل های مولکولی در بین سلول‌های بنیادی مختلف را خواهد داد. تعیین تفاوت یا تشابه پروفایل های مولکولی منجر به بهبود ابزارهای تشخیصی به منظور ردیابی لزیون هایی در قبل از شروع بدخیمی و تشکیل تومور و همچنین

www.mui.ac.ir

بهبود درمان‌های هدفمند (مانند آنتی‌بادی‌ها) بر ضد سلول‌های بنیادی سرطانی خواهد شد.

علاوه بر این، عواملی که رشد سلول‌های بنیادی را مهار می‌کنند، ممکن است به عنوان عوامل پیشگیرانه برای ایجاد مقاومت به شیمی‌درمانی در افرادی باشند که خطر بالای ابتلا به سرطان را دارند. در پایان اگر چه وجود سلول‌های بنیادی سرطانی به ما کمک می‌کند تا برخی از پدیده‌ها را توضیح دهیم، ولی هنوز نیاز به زمان بیشتری است تا این پدیده‌ها به طور کامل درک شوند.

به هر حال واقعیت این است که ما اکنون می‌توانیم سلول‌های بنیادی سرطانی را شناسایی، خالص‌سازی و تکثیر کنیم که این عمل به ما اجازه‌ی ایجاد استراتژی‌های جدید در جهت بهبود درمان‌های هدفمند در سرطان را می‌دهد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از همکاری صمیمانه ی معاون محترم آموزش و پژوهش دانشگاه علوم پزشکی آجا، سرکار خانم دکتر درمنش کمال تشکر و قدرانی را دارند.

References

1. Dylla SJ, Beviglia L, Park IK, Chartier C, Raval J, Ngan L, et al. Colorectal Cancer Stem Cells Are Enriched in Xenogeneic Tumors Following Chemotherapy. PLoS One 2008; 3(6): e2428.
2. Pang R, Law WL, Chu AC, Poon JT, Lam CS, Chow AK, et al. A subpopulation of CD26+ cancer stem cells with metastatic capacity in human colorectal cancer. Cell Stem Cell 2010; 6(6): 603-15.
3. Rich JN. Cancer stem cells in radiation resistance. Cancer Res 2007; 67(19): 8980-4.
4. Chen KL, Pan F, Jiang H, Chen JF, Pei L, Xie FW, et al. Highly enriched CD133(+)CD44(+) stem-like cells with CD133(+)CD44(high) metastatic subset in HCT116 colon cancer cells. Clin Exp Metastasis 2011; 28(8): 751-63.
5. Eyler CE, Rich JN. Survival of the fittest: cancer stem cells in therapeutic resistance and angiogenesis. J Clin Oncol 2008; 26(17): 2839-45.
6. Todaro M, Alea MP, Di Stefano AB, Cammareri P, Vermeulen L, Iovino F, et al. Colon cancer stem cells dictate tumor growth and resist cell death by production of interleukin-4. Cell Stem Cell 2007; 1(4): 389-402.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144(5): 646-74.
8. Goldie JH, Coldman AJ. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate. Cancer Treat Rep 1979; 63(11-12): 1727-33.
9. Albuquerque C, Breukel C, van der Luijt R, Fidalgo P, Lage P, Slors FJ, et al. The 'just-right' signaling model: APC somatic mutations are selected based on a specific level of activation of the beta-catenin signaling cascade. Hum Mol Genet 2002; 11(13): 1549-60.
10. Hofmann WK, Komor M, Wassmann B, Jones LC, Gschaidmeier H, Hoelzer D, et al. Presence of the BCR-ABL mutation Glu255Lys prior to STI571 (imatinib) treatment in patients with Ph+ acute lymphoblastic leukemia. Blood 2003; 102(2): 659-61.
11. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. Nature 2001; 414(6859): 105-11.
12. Hamburger A, Salmon SE. Primary bioassay of human myeloma stem cells. J Clin Invest 1977; 60(4): 846-54.
13. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. Nat Med 1997; 3(7): 730-7.
14. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. Nature 2007; 445(7123): 106-10.
15. Shackleton M, Quintana E, Fearon ER, Morrison SJ. Heterogeneity in cancer: cancer stem cells versus clonal evolution. Cell 2009; 138(5): 822-9.
16. Dick JE. Looking ahead in cancer stem cell research. Nat Biotechnol 2009; 27(1): 44-6.
17. Jordan CT, Guzman ML, Noble M. Cancer stem cells. N Engl J Med 2006; 355(12): 1253-61.
18. Jamieson CH, Ailles LE, Dylla SJ, Muijtjens M, Jones C, Zehnder JL, et al. Granulocyte-macrophage progenitors as candidate leukemic stem cells in blast-crisis CML. N Engl J Med 2004; 351(7): 657-67.
19. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA 2003; 100(7): 3983-8.

20. 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 Res 2003; 63(18): 5821-8.
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. Shmelkov SV, St CR, Lyden D, Rafii S. AC133/CD133/Prominin-1. Int J Biochem Cell Biol 2005; 37(4): 715-9.
23. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. Nature 2007; 445(7123): 111-5.
24. Seigel GM, Campbell LM, Narayan M, Gonzalez-Fernandez F. Cancer stem cell characteristics in retinoblastoma. Mol Vis 2005; 11: 729-37.
25. Mirzaii H, Gharegozloo M, Rezaii A, Kalantari H, Sanei MH, Hosseini SM, et al. Isolation and Propagation of Colon Cancer Stem Cells In vitro. J Isfahan Med Sch 2011; 29(154): 1456-64.
26. Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. Cancer Res 2005; 65(23): 10946-51.
27. Fang D, Nguyen TK, Leishear K, Finko R, Kulp AN, Hotz S, et al. A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. Cancer Res 2005; 65(20): 9328-37.
28. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. Cancer Res 2007; 67(3): 1030-7.
29. Ma S, Chan KW, Hu L, Lee TK, Wo JY, Ng IO, et al. Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. Gastroenterology 2007; 132(7): 2542-56.
30. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104(3): 973-8.
31. Takaishi S, Okumura T, Tu S, Wang SS, Shibata W, Vigneshwaran R, et al. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. Stem Cells 2009; 27(5): 1006-20.
32. Zhang S, Balch C, Chan MW, Lai HC, Matei D, Schilder JM, et al. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. Cancer Res 2008; 68(11): 4311-20.
33. McLeod HL. Individualized cancer therapy: molecular approaches to the prediction of tumor response. Expert Rev Anticancer Ther 2002; 2(1): 113-9.
34. Recht A, Come SE, Henderson IC, Gelman RS, Silver B, Hayes DF, et al. The sequencing of chemotherapy and radiation therapy after conservative surgery for early-stage breast cancer. N Engl J Med 1996; 334(21): 1356-61.
35. Dorr RT, Fritz WL. Cancer chemotherapy handbook. New York, NY: Elsevier; 1980.
36. Maruyama K, Okabayashi K, Kinoshita T. Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radicality. World J Surg 1987; 11(4): 418-25.
37. Schiessel R, Wunderlich M, Herbst F. Local recurrence of colorectal cancer: effect of early detection and aggressive surgery. Br J Surg 1986; 73(5): 342-4.
38. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanisms in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979; 5(1): 85-91.
39. Finn RS, Slamon DJ. Monoclonal antibody therapy for breast cancer: herceptin. Cancer Chemother Biol Response Modif 2003; 21: 223-33.
40. Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. NCI Monogr 1988; (7): 165-70.
41. Cardenal F, Lopez-Cabrerizo MP, Anton A, Alberola V, Massuti B, Carrato A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1999; 17(1): 12-8.
42. De GA, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 18(16): 2938-47.
43. Du XX, Doerschuk CM, Orazi A, Williams DA. A bone marrow stromal-derived growth factor, interleukin-11, stimulates recovery of small intestinal mucosal cells after cytoablative therapy. Blood 1994; 83(1): 33-7.
44. Sandhu C, Slingerland J. Deregulation of the cell cycle in cancer. Cancer Detect Prev 2000; 24(2): 107-18.
45. Lindley C, McCune JS, Thomason TE, Lauder D, Sauls A, Adkins S, et al. Perception of chemotherapy side effects cancer versus noncancer patients. Cancer Pract 1999; 7(2): 59-65.
46. Zamble DB, Lippard SJ. Cisplatin and DNA repair in cancer chemotherapy. Trends Biochem Sci 1995; 20(10): 435-9.
47. Love RR, Leventhal H, Easterling DV, Nerenz DR. Side effects and emotional distress during cancer chemotherapy. Cancer 1989; 63(3): 604-12.
48. Hurley LH. DNA and its associated processes as targets for cancer therapy. Nat Rev Cancer 2002; 2(3): 188-200.
49. Gao MQ, Choi YP, Kang S, Youn JH, Cho NH.

CD24+ cells from hierarchically organized ovarian cancer are enriched in cancer stem cells. Oncogene 2010; 29(18): 2672-80.
50. Ricci-Vitiani L, Fabrizi E, Palio E, De MR. Colon cancer stem cells. J Mol Med (Berl) 2009; 87(11): 1097-104.
51. Turton NJ, Judah DJ, Riley J, Davies R, Lipson D, Styles JA, et al. Gene expression and amplification in breast carcinoma cells with intrinsic and acquired doxorubicin resistance. Oncogene 2001; 20(11): 1300-6.
52. Qiu W, Carson-Walter EB, Liu H, Epperly M, Greenberger JS, Zambetti GP, et al. PUMA regulates intestinal progenitor cell radiosensitivity and gastrointestinal syndrome. Cell Stem Cell 2008; 2(6): 576-83.
53. Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. Nature 2006; 444(7120): 756-60.
54. Morshead CM, Reynolds BA, Craig CG, McBurney MW, Staines WA, Morassutti D, et al. Neural stem cells in the adult mammalian forebrain: a relatively quiescent subpopulation of subependymal cells. Neuron 1994; 13(5): 1071-82.
55. Dembinski JL, Krauss S. Characterization and functional analysis of a slow cycling stem cell-like subpopulation in pancreas adenocarcinoma. Clin Exp Metastasis 2009; 26(7): 611-23.
56. Naumov GN, Townson JL, MacDonald IC, Wilson SM, Bramwell VH, Groom AC, et al. Ineffectiveness of doxorubicin treatment on solitary dormant mammary carcinoma cells or late-developing metastases. Breast Cancer Res Treat 2003; 82(3): 199-206.
57. 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.
58. Fillmore CM, Kuperwasser C. Human breast cancer cell lines contain stem-like cells that self-renew, give rise to phenotypically diverse progeny and survive chemotherapy. Breast Cancer Res 2008; 10(2): R25.
59. Kast C, Gros P. Topology mapping of the amino-terminal half of multidrug resistance-associated protein by epitope insertion and immunofluorescence. J Biol Chem 1997; 272(42): 26479-87.
60. Kast C, Gros P. Epitope insertion favors a six transmembrane domain model for the carboxy-terminal portion of the multidrug resistance-associated protein. Biochemistry 1998; 37(8): 2305-13.
61. Dean M, Hamon Y, Chimini G. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. J Lipid Res 2001; 42(7): 1007-17.
62. Houghton PJ, Germain GS, Harwood FC, Schuetz JD, Stewart CF, Buchdunger E, et al. Imatinib mesylate is a potent inhibitor of the ABCG2 (BCRP) transporter and reverses resistance to topotecan and SN-38 in vitro. Cancer Res 2004; 64(7): 2333-7.
63. Ozvegy-Laczka C, Hegedus T, Varady G, Ujhelly O, Schuetz JD, Varadi A, et al. High-affinity interaction of tyrosine kinase inhibitors with the ABCG2 multidrug transporter. Mol Pharmacol 2004; 65(6): 1485-95.
64. Burger H, van TH, Boersma AW, Brok M, Wiemer EA, Stoter G, et al. Imatinib mesylate (STI571) is a substrate for the breast cancer resistance protein (BCRP)/ABCG2 drug pump. Blood 2004; 104(9): 2940-2.
65. Roche-Lestienne C, Soenen-Cornu V, Grardel-Duflos N, Lai JL, Philippe N, Facon T, et al. Several types of mutations of the Abl gene can be found in chronic myeloid leukemia patients resistant to STI571, and they can pre-exist to the onset of treatment. Blood 2002; 100(3): 1014-8.
66. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. Br J Cancer 1972; 26(4): 239-57.
67. Reed JC. Drug insight: cancer therapy strategies based on restoration of endogenous cell death mechanisms. Nat Clin Pract Oncol 2006; 3(7): 388-98.
68. Liu G, Yuan X, Zeng Z, Tunici P, Ng H, Abdulkadir IR, et al. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in glioblastoma. Mol Cancer 2006; 5: 67.
69. Capper D, Gaiser T, Hartmann C, Habel A, Mueller W, Herold-Mende C, et al. Stem-cell-like glioma cells are resistant to TRAIL/Apo2L and exhibit down-regulation of caspase-8 by promoter methylation. Acta Neuropathol 2009; 117(4): 445-56.
70. Vellanki SH, Grabrucker A, Liebau S, Proepper C, Eramo A, Braun V, et al. Small-molecule XIAP inhibitors enhance gamma-irradiation-induced apoptosis in glioblastoma. Neoplasia 2009; 11(8): 743-52.
71. Zobalova R, McDermott L, Stantic M, Prokopova K, Dong LF, Neuzil J. CD133-positive cells are resistant to TRAIL due to up-regulation of FLIP. Biochem Biophys Res Commun 2008; 373(4): 567-71.
72. Sussman RT, Ricci MS, Hart LS, Sun SY, El-Deiry WS. Chemotherapy-resistant side-population of colon cancer cells has a higher sensitivity to TRAIL than the non-SP, a higher expression of c-Myc and TRAIL-receptor DR4. Cancer Biol Ther 2007; 6(9): 1490-5.

73. De ZD, Giunta L, Corvaro M, Ferraro E, Cecconi F. Expanding roles of programmed cell death in mammalian neurodevelopment. Semin Cell Dev Biol 2005; 16(2): 281-94.

74. Ricci-Vitiani L, Pedini F, Mollinari C, Condorelli G, Bonci D, Bez A, et al. Absence of caspase 8 and high expression of PED protect primitive neural cells from cell death. J Exp Med 2004; 200(10): 1257-66.

75. Del PG, Bruno A, Del Principe MI, Venditti A, Maurillo L, Buccisano F, et al. Deregulation of the mitochondrial apoptotic machinery and development of molecular targeted drugs in acute myeloid leukemia. Curr Cancer Drug Targets 2008; 8(3): 207-22.

76. Mohr A, Zwacka RM, Jarmy G, Buneker C, Schrezenmeier H, Dohner K, et al. Caspase-8L expression protects CD34+ hematopoietic progenitor cells and leukemic cells from CD95-mediated apoptosis. Oncogene 2005; 24(14): 2421-9.

77. Tazzari PL, Tabellini G, Ricci F, Papa V, Bortul R, Chiarini F, et al. Synergistic proapoptotic activity of recombinant TRAIL plus the Akt inhibitor Perifosine in acute myelogenous leukemia cells. Cancer Res 2008; 68(22): 9394-403.

78. Konopleva M, Contractor R, Tsao T, Samudio I, Ruvolo PP, Kitada S, et al. Mechanisms of apoptosis sensitivity and resistance to the BH3 mimetic ABT-737 in acute myeloid leukemia. Cancer Cell 2006; 10(5): 375-88.

79. Mickley LA, Spengler BA, Knutsen TA, Biedler JL, Fojo T. Gene rearrangement: a novel mechanism for MDR-1 gene activation. J Clin Invest 1997; 99(8): 1947-57.

80. Tagscherer KE, Fassl A, Campos B, Farhadi M, Kraemer A, Bock BC, et al. Apoptosis-based treatment of glioblastomas with ABT-737, a novel small molecule inhibitor of Bcl-2 family proteins. Oncogene 2008; 27(52): 6646-56.

81. Choi CH. ABC transporters as multidrug resistance mechanisms and the development of chemosensitizers for their reversal. Cancer Cell Int 2005; 5: 30.

82. Leonard GD, Fojo T, Bates SE. The role of ABC transporters in clinical practice. Oncologist 2003; 8(5): 411-24.

83. Crivori P, Reinach B, Pezzetta D, Poggesi I. Computational models for identifying potential P-glycoprotein substrates and inhibitors. Mol Pharm 2006; 3(1): 33-44.

84. Coley HM. Overcoming multidrug resistance in cancer: clinical studies of p-glycoprotein inhibitors. Methods Mol Biol 2010; 596: 341-58.

85. Schinkel AH, Mol CA, Wagenaar E, van DL, Smit JJ, Borst P. Multidrug resistance and the role of P-glycoprotein knockout mice. Eur J Cancer 1995; 31A(7-8): 1295-8.

86. Fox E, Bates SE. Tariquidar (XR9576): a P-glycoprotein drug efflux pump inhibitor. Expert Rev Anticancer Ther 2007; 7(4): 447-59.

87. Agrawal M, Abraham J, Balis FM, Edgerly M, Stein WD, Bates S, et al. Increased 99mTc-sestamibi accumulation in normal liver and drug-resistant tumors after the administration of the glycoprotein inhibitor, XR9576. Clin Cancer Res 2003; 9(2): 650-6.

88. Sparreboom A, Planting AS, Jewell RC, van der Burg ME, van der Gaast A, de BP, et al. Clinical pharmacokinetics of doxorubicin in combination with GF120918, a potent inhibitor of MDR1 P-glycoprotein. Anticancer Drugs 1999; 10(8): 719-28.

89. Hegedus C, Ozvegy-Laczka C, Apati A, Magocsi M, Nemet K, Orfi L, et al. Interaction of nilotinib, dasatinib and bosutinib with ABCB1 and ABCG2: implications for altered anti-cancer effects and pharmacological properties. Br J Pharmacol 2009; 158(4): 1153-64.

90. Watkins DN, Berman DM, Burkholder SG, Wang B, Beachy PA, Baylin SB. Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer. Nature 2003; 422(6929): 313-7.

91. Dannull J, Diener PA, Prikler L, Furstenberger G, Cerny T, Schmid U, et al. Prostate stem cell antigen is a promising candidate for immunotherapy of advanced prostate cancer. Cancer Res 2000; 60(19): 5522-8.

92. Or R, Ackerstein A, Nagler A, Kapelushnik J, Naparstek E, Samuel S, et al. Allogeneic cell-mediated immunotherapy for breast cancer after autologous stem cell transplantation: a clinical pilot study. Cytokines Cell Mol Ther 1998; 4(1): 1-6.

93. Engelmann K, Shen H, Finn OJ. MCF7 side population cells with characteristics of cancer stem/progenitor cells express the tumor antigen MUC1. Cancer Res 2008; 68(7): 2419-26.

Journal of Isfahan Medical School Review Article

Vol. 30, No. 197, 3rd week, September 2012 Received: 13.5.2011 Accepted: 28.7.2011

Mechanisms of Chemoresistance in Tumor-Derived Cancer Stem Cells

Hamid Reza Mirzaei MSc[1], Marjan Gharagozloo PhD[2], Abbas Rezaei PhD[3], Mohammad Soleimani PhD[4], Hamid Kalantari MD[5], Hamed Mirzaei MSc[6], Mohammad Eghbali PharmD[7], Mohsen Chamanara PharmD[7], Mohamadhasan Tajadini MSc[8]

Abstract

The existence of cancer stem cells (CSCs) has been already established in several hematopoietic and non-hematopoietic cancers. Chemoresistance has also been demonstrated as a major cause of cancer treatment failure. Although chemotherapy kills most cells in a tumor, it is believed to leave CSCs behind which might be an important mechanism of resistance and thereby cancer treatment failure. The quiescent nature and existence of adenosine triphosphate (ATP)-binding cassette (ABC) drug transporters in CSCs have been suggested to protect them from chemotherapeutic agents. Gaining a better insight into the mechanisms of CSCs chemoresistance might therefore lead to new therapeutic targets and development of better anticancer strategies.

Keywords: Cancer stem cells, Chemotherapy, Drug resistance

[1] Biotechnology Research Center, AJA University of Medical Sciences, Tehran, AND Department of Medical Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[2] Assistant Professor, Department of Medical Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[3] Professor, Department of Medical Immunology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
[4] Assistant Professor, Biotechnology Research Center, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[5] Associate Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
[6] Department of Biotechnology, School of Basic Sciences, Karaj Payam Noor University, Karaj, Iran
[7] Department of Pharmacology, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
[8] Department of Medical Biochemistry, School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Correspondence Author: Hamid Reza Mirzaei MSc, Email: h_mirzaei@resident.mui.ac.ir