

## سرطان زایی و سلولهای بنیادی سرطانی به عنوان عوامل محرک پیشرفت تومور

کوثر مرادی،<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup> کارشناسی ارشد زیست سلولی مولکولی؛ دانشگاه آزاد واحد علوم تحقیقات تهران

### چکیده

سرطان زایی شامل مجموعه ای از رویدادها است که اغلب با از دست دادن کنترل رشد سلول ها به دلیل جهش های انباشته شروع می شود و منجر به تکثیر کنترل نشده می شود. در سالهای اخیر، محققان سرطان برای طراحی درمان جدید به منظور از بین بردن سرطان، مدل سلولهای بنیادی سرطانی (سلولهای بنیادی سرطانی) را انتخاب کردند سلول های بنیادی سرطانی زیرجمعیتی از سلول های توموری هستند که می توانند باعث شروع تومور شوند و می توانند باعث عود شوند. در زمان شروع تومور، سلول های بنیادی سرطانی از سلولهای تمایز یافته یا سلولهای بنیادی ساکن بافت بالغ نشأت می گیرند. مقاله حاضر، نقش سلولهای بنیادی سرطانی در شروع، پیشرفت و متاستاز با تمرکز بر تنظیم کننده های سلولی و مولکولی که بر تغییرات فنوتیپی و رفتار آنها در مراحل مختلف پیشرفت سرطان تأثیر می گذارد، را مورد بررسی قرار می دهد. نتایج نشان داد که تومورها از انواع مختلف سلول های سرطانی تشکیل شده اند که به ناهمگونی تومور کمک میکنند. در بین این جمعیت از سلول ها، سلول های بنیادی سرطانی نقش مهمی در شروع و پیشرفت سرطان ایفا می کنند.

**واژه های کلیدی:** سلولهای بنیادی سرطانی، سرطان زایی، تومور

## ۱. مقدمه

به دنبال بیماری های قلبی، سرطان عامل اصلی مرگ و میر مرتبط با بیماری های غیرواگیر در سراسر جهان است (لوپز و همکاران، ۲۰۱۳). نفوذ موضعی و متاستازهای دور از چالشهای عمده ای است که انکولوژیستها با آن روبرو هستند و در نهایت بر فراخوان درمان موثر تأثیر می گذارد (لیائو و همکاران، ۲۰۱۴). با توجه به این چالش ها، تشخیص صحیح بافتی که سرطان از آن سرچشمه گرفته است و پیش آگهی بیشتر برای درمان همچنان موضوعی است که بسیار مورد توجه است. چندین نظریه وجود دارد که مکانیسم های پیش آگهی ضعیف را توضیح می دهد. تومور سرطانی یک اکوسیستم بسیار پیچیده است که از سلولهای بدخیم و طبیعی تشکیل شده است. دومی شامل استرومای تومور واکنشی است که به ناهمگونی فنوتیپی متنوع تومورهای جامد کمک می کند همه سلول های سرطانی ناهمگن از سلول های بنیادی سرطانی مشتق شده اند، زیرگروه نسبتاً کمیابی از سلول های توموری که دارای خواص خود تجدید، تومور زایی و قابلیت تمایز چند خطی هستند (کرسو و همکاران، ۲۰۱۴) سلولهای بنیادی سرطانی محرک رشد بدخیم، مقاومت در برابر درمان، حداقل بیماری باقیمانده و تشکیل متاستازها در نظر گرفته می شوند. علاوه بر این، نشان داده شده است که سلولهای بنیادی سرطانی ها رشد و پیشرفت تومور را تنظیم می کنند ریز محیط تومور نقش مهمی در رشد تومور و تشکیل متاستاز دارد. این یک ساختار پویا متشکل از اجزای متعددی از جمله بافت بینابینی و ماتریکس خارج سلولی است که هر دو بر ویژگی های سلول های توموری تأثیر می گذارد (ساند و همکاران، ۲۰۰۹). اگزوزومها، بازیگران کلیدی در محیط کوچک تومور، کوچک (با قطر بین ۳۰ تا ۱۰۰ نانومتر)، وزیکول های غشایی هستند که توسط سلولها ترشح میشوند و در مایعات بدن توزیع می شوند (۲۰، ۲۱). انتقال انواع مواد فعال بیولوژیکی، مانند پروتئین ها و اسیدهای نوکلئیک، اگزوزوم ها واسطه ارتباط سلولی محلی و سیستمیک است. شواهد جمع آوری شده نشان می دهد که اگزوزوم های ناشی از سرطان نقش مهمی در متاستاز تومور دارند (جیانگ و همکاران، ۲۰۱۹). با این حال، اطلاعات کمی در مورد اگزوزومهای مشتق از سلولهای بنیادی سرطانی وجود دارد.

علیرغم پیشرفت قابل ملاحظه ای در درک ما از تکثیر و ژنومیکس سرطان، پیشرفت کمی در درک منشاء سرطان و توسعه اولیه آن صورت گرفته است. سرطان زایی ممکن است به سادگی نظم نامنظم و بیان ناهنجار یک ژن واحد، یا پیچیده مانند اختلال در مسیرهای متابولیک و تنظیمی متعدد و تغییر عمده در الگوهای بیان ژن طبیعی باشد. صرف نظر از مکانیسم مورد نظر، سرطان زایی منجر به تشکیل مجموعه ای از سلولهای تومورزا می شود که قادر به تجدید خود، تکثیر سریع، تمایز و توانایی متاستاز از نقطه مبدا هستند. در زمینه بالینی پیشرفت قابل توجهی در درمان انواع مختلف سرطان در دهه های اخیر انجام شده است. با این حال، حتی پس از برداشتن تومور اولیه، حذف کامل سلولهای تومورزا از بدن هنوز دشوار است. باقیمانده سلولهای تومور اغلب منجر به عود و متاستاز پس از شیمی درمانی و/یا پرتودرمانی می شود (ژائو و همکاران، ۲۰۱۳). مکانیسم<sup>۵</sup> های رشد مجدد تومور بدخیم، نفوذ بافت و متاستازهای طولانی مدت تحت بررسی شدید است.

یکی از ویژگیهای بنیادی سلولهای بنیادی سرطانی ها این است که به دلیل ویژگیهای سلولهای بنیادی آنها و به ویژه در سکون تکثیر کننده و بیان ناقلهای دارویی فرا غشایی، مقاومت قابل توجهی در برابر درمانهای ضد سرطانی دارند. بنابراین، سلولهای بنیادی سرطانی ها می توانند در رژیم های درمانی زنده بمانند تا تومورها را مجدداً ایجاد و شروع کنند (سینگ و همکاران،

<sup>۱</sup>López<sup>۲</sup>Liao<sup>۳</sup>Kreso<sup>۴</sup>Sund<sup>۵</sup>Zhao<sup>۶</sup>Singh

۲۰۰۳). سلولهای بنیادی سرطانی ها توانایی تجدید خود و تمایز مداوم را دارند. اگرچه منشاء و ویژگی های سلولی سلولهای بنیادی سرطانی های انسانی ضعیف است، اما ویژگی های اصلی سلولهای بنیادی سرطانی ها، مانند افزایش ظرفیت خود تجدیدپذیری، تمایز چند قوه ای و تومورزایی، به طور گسترده پذیرفته شده است. بنابراین بسیار مطلوب است که بتوانیم رده های سلولی را در شرایط آزمایشگاهی تولید کنیم که میتواند برای روشن شدن مکانیسم های ژنتیکی و مسیرهای تغییر شکل بدخیم که منجر به توسعه تومور می شود مورد استفاده قرار گیرد.

در ارتباط با تومورها، مسئله سلول های بنیادی برای چندین دهه مطرح شده است. از آنجایی که سلول های توموری همچنین توانایی تجدید خود را نشان می دهند، منطقی به نظر می رسد که تنظیم آنها شبیه به سلول های بنیادی باشد. بی نظمی خود تجدیدپذیری سلول های بنیادی یک الزام احتمالی برای ایجاد سرطان است. علاوه بر این، اکثر سرطانها شامل جمعیتی ناهمگن از سلولها با تفاوت های قابل توجه در پتانسیل تکثیر آنها و همچنین توانایی بازسازی تومور پس از پیوند است. سلول های بنیادی سرطانی جمعیت اندکی از سلول های توموری هستند که دارای ویژگی سلول های بنیادی خود تجدید می باشند (باسو، ۲۰۱۸). این مدل جدید برای سرطان تأثیرات قابل توجهی در نحوه مطالعه و درمان سرطان خواهد داشت. علاوه بر این، با هدف قرار دادن سلول های بنیادی سرطانی و تجدید نظم نامنظم آن، درمان های ما برای درمان سرطان به احتمال زیاد بهبود می یابد ژنهای Piwi نمایانگر اولین دسته از ژنهایی هستند که برای تجدید خود سلولهای بنیادی در موجودات مختلف مورد نیاز است این ژنها در طول تکامل بسیار محافظت می شوند و نقش اساسی در خود تجدید سلول های بنیادی، گامتوژنز و تداخل RNA (RNAi) در ارگانیسم های مختلف اعم از Arabidopsis تا انسان دارند. در تخمدان دروزوفیلا، PIWI در سلولهای سیگنالینگ سوماتیک برای حفظ سلولهای بنیادی ژرمینال مورد نیاز است. PIWI به عنوان یک مروج مستقل تقسیم سلولی بنیادی ژرم لاین نقش دارد. حذف پروتئین Piwi از سلولهای بنیادی منشأ تکثیر به طور قابل توجهی میزان تقسیم آنها را کاهش می دهد (کواکس و همکاران، ۲۰۱۰). بیان بیش از حد PIWI در سلولهای سوماتیک باعث افزایش تعداد سلولهای بنیادی ژرم ژل و میزان تقسیم آنها می شود. بنابراین، در دروزوفیلا، PIWI تنظیم کننده اصلی تقسیم سلول های بنیادی است-بیان جسمی آن تعدادی از سلول های بنیادی ژرم لاین و میزان تقسیم آنها را تعدیل می کند، در حالی که بیان ژرم لاین آن همچنین به ارتقاء تقسیم سلول های بنیادی در یک سلول مستقل کمک می کند.

در انسان، هشت عضو از خانواده آرگونات شناسایی می شوند. خانواده آرگونات به دو زیر خانواده تقسیم می شوند: زیر خانواده Piwi، Piwil1 (hiwi)، Piwil2 (hili)، Piwil3 و Piwil4 (hiwi2) و زیر خانواده eIF2C/AGO. هر چهار عضو زیر خانواده Piwi عمدتاً در بیضه بیان می شوند (ساساکی و همکاران، ۲۰۰۳) Piwil1 انسانی (hiwi) به طور خاص در هر دو سلولهای زایای طبیعی و بدخیم در یک الگوی وابسته به مرحله بلوغ بیان می شود، که در آن ممکن است در تکثیر سلولهای زایا عمل کند (کیائو و همکاران، ۲۰۰۲). همچنین نشان داده شد که Piwil1 (hiwi) در انواع سلول های اولیه خون ساز بیان می شود و ممکن است در تعیین یا تنظیم رشد سلول های بنیادی خون ساز نقش داشته باشد (شارما و همکاران، ۲۰۰۱). در مجموع، داده های موجودات مختلف نقش کلیدی ژن های piwi را در تقسیم سلول های بنیادی نشان

<sup>۱</sup>Basu<sup>۲</sup>Cox<sup>۳</sup>Argonaute<sup>۴</sup>Sasaki<sup>۵</sup>Qiao<sup>۶</sup>Sharma

می دهد. در این مقاله قصد داریم تا به بررسی سرطان زایی و سلولهای بنیادی سرطانی به عنوان عوامل محرک پیشرفت تومور بپردازیم.

### ویژگی های بیولوژیکی سلولهای بنیادی سرطانی ها

با عمیق شدن تحقیقات زیست شناسی تومور، تشخیص بالینی و درمان سرطان در سال های اخیر به میزان قابل توجهی بهبود یافته است. با این حال، نرخ عود بالا و میزان مرگ و میر بالا هنوز حل نشده است و با ویژگی های بیولوژیکی سلولهای بنیادی سرطانی ها ارتباط تنگاتنگی دارد. با درک بیشتر ویژگی های سلولهای بنیادی سرطانی، تحقیقات در مورد زیست شناسی تومور وارد دوره جدیدی شده است. بنابراین، درک خواص بیولوژیکی سلولهای بنیادی سرطانی ها در تشخیص و درمان تومورها اهمیت زیادی دارد. سلولهای بنیادی سرطانی ها دارای قابلیت تجدید خود قوی هستند، که علت مستقیم تومور زایی است. سلولهای بنیادی سرطانی می توانند به طور متقارن به دو سلولهای بنیادی سرطانی یا به یک سلولهای بنیادی سرطانی و یک سلول دختر تقسیم شوند. (وانگ و همکاران، ۲۰۱۰).<sup>۱</sup>

سلولهای بنیادی سرطانی ها علاوه بر قابلیت تجدید خود، توانایی تمایز به انواع مختلف سلول ها را نیز دارند Bonnet و Dick7 در سال ۱۹۹۷ نشان دادند که سلولهای بنیادی سرطانی خون CD<sup>34</sup>/CD<sup>38</sup> (LSCs) -توانایی تمایز و تکثیر در موشهای SCID را دارند. سلولهای بنیادی سرطانی های مغز جدا شده از بیماران برای نشانگرهای CD133 و nestin که نشانگرهای مشابه سلولهای بنیادی عصبی طبیعی هستند، اما برخی از سلولها فاقد نشانگرهای سطحی برای تمایز هستند. سلولهای بنیادی طبیعی برای ترویج تکثیر و تمایز آنها به شیوه ای نسبتاً متعادل. هنگامی که تعادل نظارتی از بین می رود، سلولهای بنیادی سرطانی های کنترل نشده در نهایت منجر به ایجاد تومور می شوند. علاوه بر این، سلولهای بنیادی سرطانی هایی که به EC عروقی متمایز می شوند و باعث رگ زایی می شوند، در انواع سرطان ها مانند گلیوبلاستوما و سرطان کبد یافت شده است (ویتانی و همکاران، ۲۰۱۰).<sup>۲</sup>

متاستاز به فرآیندی اشاره دارد که طی آن سلول های سرطانی از محل اولیه از طریق عروق لنفاوی، عروق خونی یا حفره بدن حرکت می کنند. از آنجا که سلول های استرومایی (مانند گرانولوسیت ها و ماکروفاژها) مولکول های پیام رسان را در ریز محیط تومور (TME) ترشح می کنند، این سلول ها تحریک اپیتلیال-مزانشیمی (EMT) برای تهاجم به سلولهای توموری، که باعث ایجاد سلولهای اپیتلیال پستان متمایز انسانی در تشکیل غدد پستانی می شود. مطالعه نشان داد که سلولهای بنیادی سرطانی ها با EMT ارتباط نزدیکی دارند و EMT احتمالاً مبنای تهاجم تومور و متاستاز است (کولینز و همکاران، ۲۰۰۵).<sup>۳</sup> بنابراین، این مطالعات نشان می دهد که سلولهای بنیادی سرطانی ها نقش مهمی در متاستاز و توسعه تومور دارند.

علاوه بر این، درک مکانیسم مقاومت دارویی سلولهای بنیادی سرطانی برای درمان سرطان و جلوگیری از عود حیاتی است. سلولهای بنیادی سرطانی به طور موثر حمل کننده های کاست (ABC) ATP (شامل MDR1 (ABCB1)، MRP<sup>۱</sup> (ABCC1) و (ABCG2) را بیان میکند، که عبارتند از: پروتئین های مقاوم به چند دارو، و این پروتئین ها از سرطان خون و برخی از سلول های تومور جامد در برابر آسیب های دارویی محافظت می کنند و مقاومت دارویی را القا می کنند. مانند اگزازولیدین، تاکسان ها و داروهای پلاتین. با این حال، سلولهای بنیادی سرطانی ها می توانند سلول های سرطانی را با فعال

<sup>۱</sup>Wang

<sup>۲</sup>Ricci-Vitiani

<sup>۳</sup>Collins

کردن توانایی های ترمیم DNA به طور موثر از آپوپتوز محافظت کنند (مائی و همکاران، ۲۰۱۹). سلولهای بنیادی سرطانی تکامل یافته و بسیار ناهمگن هستند. ناهمگونی سلولهای بنیادی سرطانی ها آنقدر پیچیده است که نشانگرهای زیستی موثرتری برای شناسایی سلولهای بنیادی سرطانی ها یا تشخیص ناهمگونی سلولهای بنیادی سرطانی ها مورد نیاز است.

### جداسازی و شناسایی سلولهای بنیادی سرطانی ها

مشخص است که نسبت سلولهای بنیادی سرطانی ها در بافت های توموری بسیار کم است و به طور کلی فقط ۰٫۱-۲٪ از کل توده تومور را شامل می شود. علاوه بر این، سلولهای بنیادی سرطانی ها و سلولهای بنیادی طبیعی نیز دارای عوامل رونویسی مشابه و مسیرهای سیگنال دهی هستند. بنابراین، جداسازی و شناسایی سلولهای بنیادی سرطانی ها چالش برانگیزتر است. با این حال، تعداد فزاینده ای از تکنیک ها و وسایل به وجود آمده است (هرمان و همکاران، ۲۰۰۷) سلولهای بنیادی سرطانی ها از طریق نشانگرهای زیستی مختلف در سرطان های انسان شناسایی شده اند سلولهای بنیادی سرطانی ها را می توان با ترکیب نشانگرهای زیستی خاصی که بیشتر در سطح سلول قرار دارند جدا کرد.

### مدل سلول های بنیادی سرطانی

یک مدل جایگزین که به تدریج محبوبیت پیدا می کند فرضیه «سلول های بنیادی سرطانی» است. این ایده که سرطانها از یک گروه متمایز از سلولها ناشی می شوند، که به عنوان «سلولهای زایا» یا «سلولهای بنیادی» شناخته می شوند، اولین بار در حدود ۱۵۰ سال پیش مطرح شد. هنگامی که لاپیدوت و همکارانش این مفهوم را دوباره به یک موضوع داغ تبدیل کردند. با پیوند فنوتیپ های مختلف جمعیت سلولهای لوسمیک، سعی شد لوسمی میلوئید حاد انسان را در موشهای نقص ایمنی شدید (SCID) القا کند. آنها مشاهده کردند که تنها جمعیت کمیایی از سلولها که از بلوغ کمتری نسبت به سلولهای مستعمره تشکیل شده اند قادر به شروع و انتشار AML انسانی در میزبان دیگر بوده اند (جین و همکاران، ۲۰۱۷). در مدل سلولهای بنیادی سرطانی بدخیمی ها به عنوان اندام های غیرطبیعی با محفظه سلول های بنیادی که باعث رشد می شوند، در نظر گرفته می شوند. سلولهای بنیادی سرطانی در قیاس با سلولهای بنیادی معمولی تعریف شده اند، زیرا سلولهایی که دارای ظرفیت (۱) تجدید خود هستند، یعنی دچار تقسیماتی می شوند که امکان تولید سلولهای بنیادی سرطانی های بیشتر را فراهم می کند و (۲) باعث ایجاد انواع مختلف می شود. تا به امروز، ترجمه عملی این تعریف و استاندارد طلایی برای نشان دادن «بنیادین» سلولهای سرطانی، توانایی ایجاد فنوکپی بدخیمی اولیه در موشهای دارای نقص ایمنی است. این آزمایش توانایی سلول های خاص را در ایجاد انواع سلول های متمایز موجود در تومور اصلی نشان می دهد. علاوه بر این، تومور xenotransplant شده باید به صورت سری به موش های گیرنده جدید پیوند داده شود، که اعتقاد بر این است که به موضوع تجدید خود در این زیر مجموعه سلول های سرطانی می پردازد (هایاکاوا و همکاران، ۲۰۱۷). سلولهای بنیادی سرطانی در بالای سلسله مراتب (قرمز) این قابلیت را دارد که خود را تجدید کند، به این معنی که سلولهای بنیادی سرطانی های بیشتری تولید می کند و سلول های متمایز تر (خاکستری) را می چرخاند. هنوز مشخص نیست که آیا سلول های متمایزتر می توانند به عقب برگردند و فنوتیپ سلول های بنیادی بیشتری را به دست آورند یا خیر تصویر در اندازه کامل اصطلاح «سلول شروع کننده تومور» نیز اغلب برای توصیف سلول هایی با ظرفیت سلولهای بنیادی سرطانی استفاده می شود. هر دو اصطلاح می

<sup>۱</sup>Mayea

<sup>۲</sup>Hermann

<sup>۳</sup>Jin

<sup>۴</sup>Hayakawa

توانند باعث ایجاد سردرگمی در مورد سلولهای شونده که آنها به آنها اشاره می کنند. در حالی که این احتمال در چندین بدخیمی وجود دارد، در سایر بدخیمی ها این پیچیده تر به نظر می رسد. سلول همان سلول واقعی است که تومور در ابتدا از آن مشتق شده است. این به احتمال زیاد صادق نیست، زیرا شواهد واضحی وجود دارد که سلولهای بنیادی سرطانی یا جمعیت سلولهای آغاز کننده تومور می توانند با پیشرفت بیماری تغییراتی را ایجاد کنند (کلارک و همکاران، ۲۰۰۴) در طول<sup>۱</sup> این بررسی ما از واژه سلولهای بنیادی سرطانی استفاده خواهیم کرد و در مورد نقش آنها در رشد تومور بحث خواهیم کرد.

مطالعات بیشتر و بررسی ناهمگونی ذاتی سلول های سرطانی در یک تومور منجر به فرضیه سلول های بنیادی سرطانی شده است. این مدل، که به عنوان مدل سلسله مراتبی نیز شناخته می شود، دارای ۴ مفهوم کلیدی است: (۱) تنها بخش محدودی از سلول های سرطانی دارای پتانسیل تومورزایی هستند. (۲) از مشخصات متمایز نشانگرهای سطح سلول می توان برای جدا کردن زیرجمعیت سلولهای بنیادی سرطانی از بقیه تومور استفاده کرد. (۳) تومور حاصله از تکثیر و تمایز سلولهای بنیادی سرطانی شامل سلولهای تومورزا و غیر تومورزا است که یک محیط ناهمگن ایجاد می کند. و (۴) زیرجمعیت سلولهای بنیادی سرطانی را می توان به طور پیوسته از طریق نسل های متوالی پیوند زد، که این خود ظرفیت تجدید خود را نشان می دهد (هوانگ و همکاران، ۲۰۱۵). علاوه بر این، سلولهای بنیادی سرطانی ها مقاومت دارویی تومور را به دلیل توانایی آنها در ورود به حالت آرام، فعال کردن مکانیسم های ترمیم DNA، فعال سازی مجدد سیستم خروج دارو و محافظت در برابر ROS، تحریک می کنند، در نهایت مسئول عود بیماری هستند. بنابراین، مدل سلولهای بنیادی سرطانی پیش آگهی ضعیف بیماری را توضیح می دهد و نشان می دهد که شناسایی و حمله به سلولهای بنیادی سرطانی ها در حال حاضر یک چالش عمده در تحقیقات سرطان است

همه این اجزا فرآیندهای تومور را به روش های مختلف تنظیم می کنند. سلولهای توموری غیر توموری و متمایز با تعدیل فعالیت خود و مشارکت در فرآیندهای کلیدی تومور مانند رشد تومور، متاستاز، رگ زایی و فرار از سیستم ایمنی بدن ارتباط نزدیکی با سلولهای بنیادی سرطانی ها دارند.

سلولهای بنیادی سرطانی ها دارای دو ویژگی اصلی هستند: توانایی بازسازی یک سلول بنیادی یکسان (خود تجدید) و تولید فرزندی که می تواند متمایز باشد. در نتیجه تقسیم نامتقارن سلولهای بنیادی سرطانی ها، یک محیط کوچک ناهمگن متشکل از سلولهای مختلف با رفتارهای بیولوژیکی متفاوت تشکیل میشود. باید توجه داشت که فقط سلولهای بنیادی مزانشیمی و سلولهای TA (سلولهای با ظرفیت تکثیر بالا) می توانند تومور را ایجاد و توسعه دهند. تغییرات متعددی در ریز محیط تومور می تواند سلول هایی با توانایی های دیگر مانند سلول های بنیادی مهاجر سرطانی (M سلولهای بنیادی سرطانی)، سلول های بنیادی سرطانی مقاوم به رادیو (RR سلولهای بنیادی سرطانی) و سلول های بنیادی سرطانی مقاوم به شیمی (CR سلولهای بنیادی سرطانی) که مسئول متاستاز سرطان و عود تشکیل دهد (چاتاپیسیت و همکاران، ۲۰۱۰) علاوه بر<sup>۳</sup> این، سلولهای بنیادی سرطانی ها دارای چندین ویژگی مهم با سلول های بنیادی طبیعی هستند. ایجاد سلولهای بنیادی سرطانی ها یک فرایند چند مرحله ای است. گمانه زنی می شود که سلولهای بنیادی سرطانی ها از ۴ نوع مختلف سلول سرچشمه می گیرند: (۱) سلول های بنیادی، (۲) سلول های پیش ساز (PC)، (۳) سلول های بالغ و اخیراً پیشنهاد شده، و (۴) سلولهای بنیادی سرطانی.

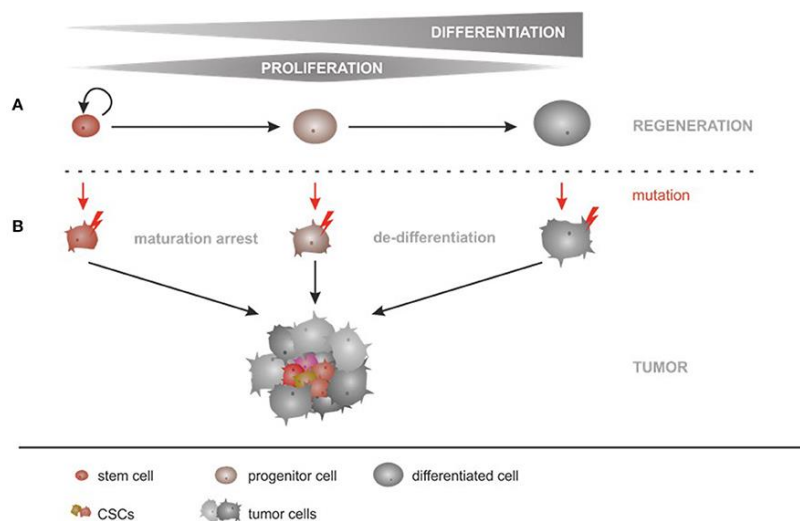
### سلولهای بنیادی سرطانی ها و منشأ آنها در شروع تومور

<sup>۱</sup>Clarke

<sup>۲</sup>Huang

<sup>۳</sup>Chuthapisith

شروع تومور یا می تواند توسط سلولهای متمایز تغییر یافته یا سلولهای بنیادی ساکن بافت تغییر شکل داده شود این دگرگونی می تواند در طول بازسازی بافت رخ دهد و علاوه بر این، می تواند به عنوان پاسخی به عفونت ها، سموم، اشعه یا تأثیرات متابولیکی که باعث جهش می شوند، آغاز و یا تسریع شود (جین و همکاران، ۲۰۱۷). در طی فرآیند دگرگونی، انکوژن ها بیش از حد بیان می شوند و سرکوب کننده های تومور غیر فعال می شوند که باعث رشد بی رویه سلول ها می شود. در نتیجه، سلول ها تمایز قائل می شوند و ویژگی های سلول های بنیادی را به دست می آورند. از آنجا که سلول های بنیادی دارای پتانسیل رشد نامحدود هستند، اعتقاد بر این است که تغییر سلول های بنیادی و فرزندان آنها تنها به چند تغییر ژنومی نیاز دارد (باسولاتی و همکاران، ۲۰۰۸). به عنوان مثال، تغییرات جهش زا کم، که در بیش از ۱۰ درصد از سرطان های معده مشخص شده، نشان می دهد که این تومورها از جمعیت سلول های بنیادی ساکن بافت ناشی می شوند. دو جمعیت سلول بنیادی در سرطان معده مشخص شده است: سلولهای چرخه سواری آهسته که عامل رونویسی *Mist1* را در بدن معده بیان می کنند و غنی از لوسین حاوی پروتئین *G* همراه با گیرنده (*Lgr5*) بیان کننده سلول های آنتروم معده (ژوانگ و همکاران، ۲۰۰۹) هر دو جمعیت با ایجاد سرطان در مدل های موش ارتباط دارند. در سرطان های روده بزرگ، مطالعات اخیر روی موش ها نشان داده که حتی سلول های اپیتلیال روده متمایز می توانند سلولهای بنیادی سرطانی های بالقوه باشند (مانی و همکاران، ۲۰۰۸). این واقعیت که سلولهای متمایز بالغ، سلولهای بنیادی ساکن بافت یا فرزندان آنها می توانند تولید تومور را افزایش دهند نیز در کبد نشان داده شده است. ردیابی سلولی، مطالعات *in vitro* و *in vivo* نشان داد که سرطان کبد می تواند از سلولهای کبدی بالغ و همچنین از هپاتوبلاستها و اجداد کبدی نشأت گیرد (لی و همکاران، ۲۰۰۸)



شکل ۱. منشا سلولهای بنیادی سرطانی ها در شروع تومور: دو فرضیه تولید سلولهای بنیادی سرطانی. الف) تکثیر و تمایز سلولهای بنیادی ساکن بافت بالغ بخشی از برنامه بازسازی فیزیولوژیکی است که هموستاز بافت را حفظ می کند. سلولهای بنیادی ساکن بافت بالغ به صورت نامتقارن تقسیم شده و سلولهای تقویت کننده گذرا را تولید می کنند که دارای ظرفیت تکثیر بالا هستند. این سلولها در نهایت متمایز می شوند. فرآیندی که طی آن آنها توانایی تکثیر خود را برای حمایت از هموستاز اندام ها از دست خواهند داد. ب) تومورها را می توان با تجمع گام به گام چندین جهش (روشن شدن قرمز) ایجاد کرد که سلولهای متمایز را دگرگون کرده و باعث افت تمایز می شود. سلول های بنیادی ساکن بافت و فرزندان آنها می توانند

<sup>۱</sup>Bussolati

<sup>۲</sup>Xiong

<sup>۳</sup>Xiong

جهش هایی را ایجاد کنند که منجر به رشد بدون کنترل و طاقچه می شود. تومورهای ناهمگن ایجاد می شود. سلولهای بنیادی سرطانی ها دارای ویژگیهای فنوتیپی هستند و نشانگرهای متعددی در سرطانهای جامد و مایع شرح داده شده است (چافر و وینبرگ، ۲۰۱۱).<sup>۱</sup>

در حالی که در تومورهای جامد منشأ بسیار مورد بحث قرار می گیرد، در تومورهای خون شناسی وضعیت به نظر می رسد واضح تر است. در سرطان خون میلوئید حاد (AML)، تصور می شود که سلول منشاء یک سلول بنیادی خون ساز یا سلول پیش ساز است. با این حال، نشان داده شده که زیرگروهی از AML انسانی دارای پروفایل بیان با پیش سازهای سلول T لنفوئیدی است. نویسندگان نشان دادند که تحت شرایط انکوژنیک، DN2 (دو منفی منفی ۲) سلولهای T به سلولهای لنفوئید، دو فنوتیپی و لوسمی میلوئید تبدیل می شوند (ریمکی و همکاران، ۲۰۱۶). در لوسمی میلوئید مزمن (CML)، سلول مبدأ با بیان آنکوژن Bcr-Abl، که از انتقال کروموزومی بین کروموزوم ۹ و ۲۲ ایجاد می شود، مشخص می شود. این انحراف مولکولی مرحله مزمن در CML را تعریف می کند، که با جهش های اضافی که خود تجدیدپذیر را ترویج می دهد، به بحران انفجاری می رسد (ژائو و همکاران، ۲۰۱۵). در حالی که سلول های بنیادی لوسمیک (LSCs) به خوبی در AML و CML مشخص شده اند، مفهوم سلولهای بنیادی سرطانی ها در لوسمی لنفوبلاستیک حاد (ALL) و همچنین در لنفوم غیر هوچکین (NHL) کمتر مشخص شده است اعتقاد بر این است که تومورهای ایجاد شده بر اساس سلولهای بنیادی سرطانی ها از سلسله مراتب یک طرفه پیروی می کنند، که در آن فقط جمعیت سلولهای بنیادی سرطانی قادر به شروع رشد تومور هستند (عفیفی و همکاران، ۲۰۱۹). در زمان شروع تومور، پیشنهاد می شود که سلولهای بنیادی سرطانی به صورت نامتقارن تقسیم شوند تا مجموعه سلولهای بنیادی سرطانی حفظ شود. این تقسیمات نامتقارن، سلولهای تقویت کننده گذرا را ایجاد می کند که تحت تقسیمات متقارن قرار می گیرند. بنابراین دارای ظرفیت تکثیر بالا است. برخلاف مدل سلولهای بنیادی سرطانی که در آن تنها یک زیرجمعیت کوچک از سلولها قادر به شروع و رشد تومور هستند، مدل تکامل کلونال بیان می کند که سلولهای ناپایدار ژنتیکی تغییرات ژنومی و ژنتیکی را در طول زمان جمع می کنند و باعث افزایش تهاجم، مقاومت و ناهمگونی تومور می شوند (ریچ، ۲۰۱۶). هر دو مدل متقابلاً متمرکز به فرد نیستند، این را می توان با قابلیت انعطاف پذیری سلولی (مدل پلاستیسیته) توضیح داد که نشان می دهد حالت های مختلف سلولی می توانند به هم متصل شوند از آنجا که نشان داده شده است که سلولهای بنیادی سرطانی ها باعث شروع تومور و عود تومور می شوند، جستجو برای نشانگرهای زیستی که این سلول ها را مشخص می کند و پیش بینی درمانی یا پیش آگهی یا پیگیری را امکان پذیر می کند، ادامه دارد.

### مدل پیشرفت تومور

سرطان یا تومور بدخیم یک نوع بسیار شایع سرطان از جمله سرطان سینه، ریه، روده بزرگ، پروستات و تخمدان است. تومورهای بدخیم با بافت شناسی و بیان نشانگرهای بالینی مشخص می شوند (ویسواد و لیندمن، ۲۰۰۸). منشأ سلولی اکثر سرطان ها هنوز فاش نشده است، اما گمانه زنی ها نشان می دهند که منشأ فرعی مختلف می تواند باعث پیشرفت تومور بدخیم در سراسر بدن بطور همزمان شود. با این وجود، سلول های توموری ناهمگونی عملکردی را نشان می دهند که تکثیر و

<sup>۱</sup>Chaffer, C. L. & Weinberg

<sup>۲</sup>Riemke

<sup>۳</sup>Zhou

<sup>۴</sup>Afify

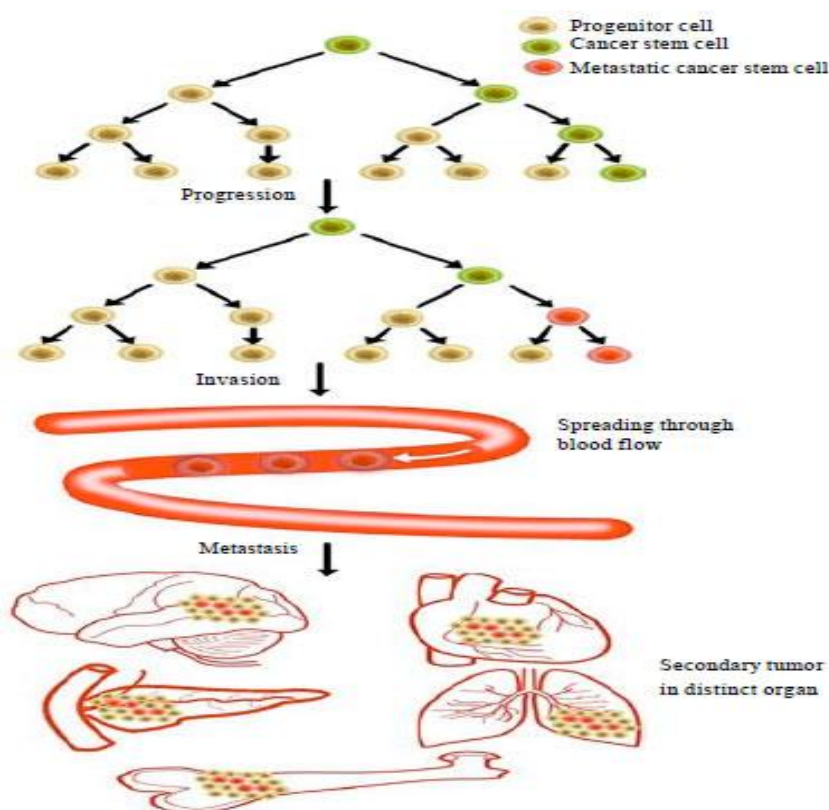
<sup>۵</sup>Rich



ویژگی بارز را نشان می دهد (هپنر و میلر، ۱۹۸۳). علاوه بر ناهمگونی و ظرفیت های بازسازی سلول های سرطانی بدخیم، دو مدل مطرح شد: سلول های بنیادی سرطانی (سلولهای بنیادی سرطانی) و مدل های تکامل کلونال.

### مدل سلول های بنیادی سرطان

مدل سلول های بنیادی سرطانی فصل جدیدی از تحقیقات سرطان را باز می کند. سلولهای بنیادی سرطانی ها به خواص خود تجدیدپذیر و تولید کننده سلول های متنوع که شامل تومور هستند اشاره می کنند (ریا، ۲۰۰۱) فرضیه سلول های بنیادی سرطانی ایده ای خیره کننده برای درک ناهمگونی عملکردی تومور بدخیم است. این مدل نشان دهنده سازمان سلسله مراتبی سلول در تومور است، که در آن زیرجمعیت سلول های بنیادی می توانند رشد تومور را انجام دهند (ویسواد و لیندمن، ۲۰۰۸).



شکل ۲- تمایز و تهاجم سلولهای بنیادی سرطانی همراه با پیشرفت تومور، تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی ممکن است باعث ظهور سلول های بنیادی سرطان متاستاتیک خود تجدید شونده شود که از طریق جریان خون گسترش یافته و به اندام جدیدی نفوذ کرده و تومور ثانویه را تشکیل می دهند.

منشا سلولهای بنیادی سرطانی ها با سلول معمولی متفاوت است. این نشان می دهد که منشاء می تواند سلولی باشد که اولین ضربه های انکوژنیک را دریافت می کند (ویسواد و لیندمان، ۲۰۰۸) قابل توجه است که تغییر سلول های بنیادی طبیعی باعث ایجاد سلولهای بنیادی سرطانی نمی شود. بنابراین، کسر سلولهای بنیادی سرطانی مبدأ، به سمت فرآیند EMT در ناحیه

<sup>۱</sup>Reya

<sup>۲</sup>Visvader and Lindeman

سرطان پیش می رود. شواهد برای سلولهای بنیادی سرطانی ابتدا از لوسمی میلوئید حاد به دست آمد (لاپیدوت و همکاران، ۱۹۹۴). ویژگی های متمایز سلول های بنیادی سرطانی در مقابل سلول های بنیادی وجود دارد. تمایز و تهاجم سلولهای بنیادی سرطانی همراه با پیشرفت تومور، تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی ممکن است باعث ظاهر شدن سلول های بنیادی سرطانی متاستاتیک خود تجدید شونده شود که از طریق جریان خون گسترش یافته و به اندام جدیدی نفوذ کرده و تومور ثانویه را تشکیل می دهد.

مدل سلولهای بنیادی سرطانی فرض می کند که انتقال بین اپیتلیال و مزانشیمی باعث ایجاد سلولهای بنیادی سرطانی هایی می شود که سرطان را در سراسر بدن پخش می کند (پولیاک و واینبرگ، ۲۰۰۹). ویژگی تمایز بین مدل سلولهای بنیادی سرطانی و مدل تکامل کلونال این است که مدل سلولهای بنیادی سرطانی سلسله مراتبی است.

شواهد وجود سلولهای بنیادی سرطانی ها

شناسایی سلول های بنیادی سرطانی یک کار پیچیده است. چندین فرایند برای انتخاب این سلول ها اعمال شده است.

یکی از فرآیندها پیوند زنجیره ای جمعیت مهاجم به یک مدل حیوانی مانند موش است. این گمانه زنی که سلولهای بنیادی سرطانی دارای جمعیت است، قابلیت تجدید خود را بازسازی می کند، ناهمگونی را نشان می دهد و به سلول های دیگر حمله می کند. تشخیص وجود سلولهای بنیادی سرطانی ها از این روش کاملاً گیج کننده است. مدل های سینژنیک، به نظر می رسد که پیوند به دلیل بازجذب دقیق موثر نیست (ویسواذر و لیندمان، ۲۰۰۸) استفاده از نشانگر سلول برای شناسایی سلولهای بنیادی سرطانی یک روش جامع نسبت به سایر روشها است. تعداد نشانگرهای سلولی شامل CD133 (که به PROM1 نیز معروف است)، CD24، CD44، EpCAM (مولکول چسبندگی سلولهای اپیتلیال)، THY1، کاست اتصال دهنده ATP B5 (ABCB5) برای شناسایی سلولهای بنیادی سرطانی ها موثر است. نشانگر سلولی معمولی CD133 و CD44 برای تقسیم سلولهای بنیادی سرطانی در سرطان های مختلف استفاده می شود سلولهای بنیادی سرطانی ابتدا از نمونه سرطان سینه جدا شده و شناسایی شد (الحاج و همکاران، ۲۰۰۳). در نتیجه، نشانگر CD133 برای علامت گذاری در تومورهای مختلف مغزی مانند گلیوبلاستوما مولتی فرم، مدولوبلاستوما کودک و آپاندیسیوما اعمال می شود (بیر و همکاران، ۲۰۰۷) برای شناسایی انواع اصلی سرطان مانند سرطان پانکراس (هرمان و همکاران، ۲۰۰۷)، کارسینوم روده بزرگ (ویتیان و همکاران، ۲۰۰۷) اجرا شد.

### نتیجه گیری

علیرغم پیشرفت هایی که در زمینه درمان سرطان صورت گرفته، سرطان همچنان یکی از شایع ترین علل مرگ و میر در سطح جهان است. سرطانها به احتمال زیاد زمانی قابل درمان هستند که در مراحل اولیه با استفاده از روشهای معمول مانند جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی تشخیص داده شوند. با این حال، بسیاری از سرطان ها نیز در مراحل بعدی تشخیص داده می شوند، که طی آن سرطان پیشرونده شده و به اندام دیگر متاستاز می دهد. حتی اگر سرطان در مراحل اولیه تشخیص داده شود و درمان شود، برخی از سلولهای باقی مانده همچنان باقی می مانند و پس از مدتی ممکن است باعث عود تومور شوند و سرطان اغلب تهاجمی تر می شود که منجر به متاستاز می شود. نظریه سلول های بنیادی سرطان پیشنهاد می کند که در بین همه سلول های سرطانی، تعداد کمی از آنها به عنوان سلول های بنیادی عمل می کنند که خود را تکثیر می کنند و سرطان را حفظ می کنند، درست مانند سلول های بنیادی طبیعی که به طور معمول اندام ها و بافت های ما را تجدید و حفظ می کنند.

<sup>۱</sup>Visvader and Lindeman

<sup>۲</sup>Ricci-Vitiani

وجود سلولهای بنیادی سرطانی بسیار مقاوم در تومورها به عنوان محرک گسترش متاستاتیک به طور معمول پذیرفته شده است.

در دهه های اخیر، نظریه سلولهای بنیادی سرطانی توجه و هیجان زیادی را ایجاد می کند، به طوری که دانشمندان معتقد بودند این نظریه درک ما را از رویدادهای سلولی و مولکولی در طول پیشرفت سرطان که به مقاومت در درمان، عود و متاستاز کمک می کند، متحول می کند.

وجود سلولهای بنیادی سرطانی هایی که در مدل سلسله مراتبی قرار می گیرند در برخی از مدل های سرطان سینه نشان داده شده است که در آن تنها صد سلولهای بنیادی سرطانی قادر به ایجاد تومور در موش ها بودند، در حالی که دهها هزار سلول با فوتوپ های متناوب در ایجاد تومور ناموفق بودند به مطالعات اضافی بر روی سرطان های مغز و روده بزرگ نیز چنین زیرجمعی از سلول های کمیاب را که در داخل بدن تومور تولید می کنند، شناسایی کرد در این زمینه، حتی اگر پزشکان غالباً در مراحل اولیه درمان چند حالت کوچک شدن تومور را مشاهده می کنند، اغلب کلونهای مقاوم سلولهای بنیادی سرطانی ها باقی می مانند و در نهایت باعث ایجاد عود تومور و انواع تومورهای بسیار تهاجمی با جایگزینهای درمانی محدود می شوند. بر اساس مدل سلسله مراتبی، فقط با حذف کامل سلولهای بنیادی سرطانی ها می توان تومور را از بین برد. بنابراین، تلاش های قابل توجهی برای یافتن چیزی که سلولهای بنیادی سرطانی ها را از سلول های بنیادی طبیعی متمایز می کند، انجام شده، تا بتواند هدف درمانی خاصی از سلولهای بنیادی سرطانی ها را بدون تأثیر بر سلول های طبیعی متمایز کند. با این حال، تا کنون نمی توان یک نشانگر پیدا کرد که فقط سلول های سرطانی با ویژگی های بنیادی را در تومورهای متمایز و رده های سلولی تومور شناسایی کند. اکثر نشانگرهایی که در برخی از رده های سلولی مشخص شده اند که سلول ها را با ظرفیت شروع کننده تومور تفکیک کرده اند، در سایر رده های سلولی، حتی از یک منشأ، تأیید نشده اند. شواهد فزاینده ای نشان می دهد که این سلول های باقیمانده که می توانند در هر مرحله از پیشرفت سرطان یافت شوند و مسئول ایجاد مقاومت درمانی هستند، دارای خواص/عملکردهایی شبیه به سلول های بنیادی سرطانی هستند. از این رو، این جمعیت از سلولها زیرمجموعه حیاتی درون توده تومور را در تداوم تومور نشان می دهند، حتی پس از آنچه به نظر می رسد درمان موثری است و منجر به تهاجم تومور می شود.

#### منابع و مآخذ

- Afify SM, Seno M. Conversion of stem cells to cancer stem cells: undercurrent of cancer initiation. *Cancers*. (2019) 11:345. doi: 10.3390/cancers11030345
- Aguilar-Gallardo C, Simón C. Cells, stem cells, and cancer stem cells. *Semin Reprod Med*. 2013;31:005–013. doi: 10.1055/s-0032-1331792.
- Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(7):3983-8
- Al-Hajj, M., Wicha, M. S., Benito-Hernandez, A., Morrison, S. J. & Clarke, M. F. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* ۱۰۰, ۳۹۸۳–۳۹۸۸ (۲۰۰۳).
- Basu AK. DNA damage, mutagenesis and cancer. *Int J Mol Sci*. (2018) 19:970. doi: 10.3390/19040970
- Bussolati, B., Bruno, S., Grange, C., Ferrando, U. & Camussi, G. Identification of a tumor-initiating stem cell population in human renal carcinomas. *FASEB J*. ۲۲, ۳۶۹۶–۳۷۰۵ (۲۰۰۸).
- Chaffer, C. L. & Weinberg, R. A. A perspective on cancer cell metastasis. *Science* ۳۳۱, ۱۵۵۹–۱۵۶۴ (۲۰۱۱).

- Chuthapisith S, Eremin J, El-Sheemey M, Eremin O. Breast cancer chemoresistance: emerging importance of cancer stem cells. *Surg Oncol*. 2010;19(1):27–322.
- Clarke MF . Chronic myelogenous leukemia—identifying the hydra's heads. *N Engl J Med* 2004; 351: 634–636.
- Collins, A. T., Berry, P. A., Hyde, C., Stower, M. J. & Maitland, N. J. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res*. ۶۵, ۱۰۹۴۶–۱۰۹۵۱ (۲۰۰۵).
- Cox, D.N., Chao, A. and Lin, H. (2010) Piwi encodes a nucleoplasmic factor whose activity modulates the number and division rate of germline stem cells. *Development*, 127, 503–514.
- Dieter SM, Ball CR, Hoffmann CM, Nowrouzi A, Herbst F, Zavidij O, Abel U, Arens A, Weichert W, Brand K, Koch M, Weitz J, Schmidt M, et al. Distinct types of tumor-initiating cells form human colon cancer tumors and metastases. *Cell Stem Cell*. 2011;9:357–65.
- Garcia-Mayea, Y., Mir, C., Masson, F., Paciucci, R. & ME, L. L. Insights into new mechanisms and models of cancer stem cell multidrug resistance. *Semin. Cancer Biol*. S۱۰۴۴-۵۷۹X (۲۰۱۹).
- Hayakawa Y, Fox JG, Wang TC. The origins of gastric cancer from gastric stem cells: lessons from mouse models. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. (2017) 3:331–8. doi: 10.1016/.2017.01.013
- Hemmati, H. D. et al. Cancerous stem cells can arise from pediatric brain tumors. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* ۱۰۰, ۱۵۱۷۸–۱۵۱۸۳ (۲۰۰۳).
- Hermann, P. C. et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell* ۱, ۳۱۳–۳۲۳ (۲۰۰۷).
- Huang, Z., Wu, T., Liu, A. Y. & Ouyang, G. Differentiation and transdifferentiation potentials of cancer stem cells. *Oncotarget* ۶, ۳۹۵۵۰–۳۹۵۶۳ (۲۰۱۵).
- Jiang S, Hu C, Liu P, Lu M. Tumor-derived exosomes in cancer metastasis risk diagnosis and metastasis therapy. *Clin Transl Oncol*. 2019;21:152–159. doi: 10.1007/s12094-018-1918-0.
- Jin, X., Jin, X. & Kim, H. Cancer stem cells and differentiation therapy. *Tumour Biol*. ۳۹, ۱۰۱۰۴۲۸۳۱۷۷۲۹۹۳۳ (۲۰۱۷).
- Koulis A, Buckle A, Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: current understanding. *World J Gastroenterol*. (2019) 11:665–78. doi: 10.4251/.i9.665
- Kreso A, Dick J. Evolution of the cancer stem cell model. *Cell Stem Cell*. 2014;14:275–291.
- Le, N. H., Franken, P. & Fodde, R. Tumour–stroma interactions in colorectal cancer: converging on beta-catenin activation and cancer stemness. *Br. J. Cancer* ۹۸, ۱۸۸۶–۱۸۹۳ (۲۰۰۸).
- Liao WT, Ye YP, Deng YJ, Bian XW, Ding YQ. Metastatic cancer stem cells: From the concept to therapeutics. *Am J Stem Cells*. 2014;3:46–62.
- López-Gómez M, Malmierca E, de Górgolas M, Casado E. Cancer in developing countries: The next most preventable pandemic. The global problem of cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88:117–122. doi: 10.1016/ 2013.03.011.
- Mani, S. A. et al. The epithelial–mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* ۱۳۳, ۷۰۴–۷۱۵ (۲۰۰۸).

Nishi M, Sakai Y, Akutsu H, Nagashima Y, Quinn G, Masui S, Kimura H, Perrem K, Umezawa A, Yamamoto N, Lee SW, Ryo A. Induction of cells with cancer stem cell properties from nontumorigenic human mammary epithelial cells by defined reprogramming factors. *Oncogene*. 2014;33:643–52. doi: 10.1038/onc.2012.614.

Pardal, R., Clarke, M. F. & Morrison, S. J. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. *Nat. Rev. Cancer* ۳, ۸۹۵–۹۰۲ (۲۰۰۳).

Phi LTH, Sari IN, Yang YG, Lee SH, Jun NY, Kim KS, Lee KY, Kwon HY. Cancer stem cells in drug resistance and their therapeutic implications in cancer treatment. *Stem Cells Int*. 2018;2018:5416923.: 10.1155/2018/5416923.

Ponti D, Costa A, Zaffaroni N, Pratesi G, Petrangolini G, Coradini D, Pilotti S, Pierotti MA, Daidone MG. Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties. *Cancer Res*. 2005;65:5506–5511. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0626.

Prasetyanti PR, Medema JP. Intra-tumor heterogeneity from a cancer stem cell perspective. *Mol Cancer*. 2017;16:41. doi: 10.1186/s12943-017-0600-4

Qiao, D., Zeeman, A.M., Deng, W., Looijenga, L.H. and Lin, H. (2002) Molecular characterization of hiwi, a human member of the piwi gene family whose overexpression is correlated to seminomas. *Oncogene*, 21, 3988–3999.

Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*. 2001;414:105111.: 10.1038/35102167

Ricci-Vitiani, L. et al. Tumour vascularization via endothelial differentiation of glioblastoma stem-like cells. *Nature* ۴۶۸, ۸۲۴–۸۲۸ (۲۰۱۰).

Rich JN. Cancer stem cells: understanding tumor hierarchy and heterogeneity. *Medicine*. (2016) 95:S2–7. doi: 10.1097/00000000000004764

Riemke P, Czeh M, Fischer J, Walter C, Ghani S, Zepper M, et al. Myeloid leukemia with transdifferentiation plasticity developing from T-cell progenitors. *EMBO J*. (2016) 35:2399–416. doi: 10.15252/embj.201693927

Sasaki, T., Shiohama, A., Minoshima, S. and Shimizu, N. (2003) Identification of eight members of the Argonaute family in the human genome. *Genomics*, 82, 323–330.

Sharma, A.K., Nelson, M.C., Brandt, J.E., Wessman, M., Mahmud, N., Weller, K.P. and Hoffman, R. (2001) Human CD34 (+) stem cells express the hiwi gene, a human homologue of the Drosophila gene piwi. *Blood*, 97, 426–434.

Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, Dirks PB. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res*. 2003;63:5821–8

Stuart SA, Minami Y, Wang JY. The CML stem cell: evolution of the progenitor. *Cell CyCLE*. (2009) 8:1338–43. doi: 10.4161/cc.8.9.8209

Sund M, Kalluri R. Tumor stroma derived biomarkers in cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2009;28:177–183. doi: 10.1007/10555-008-9175-2.

Tang DG. Understanding cancer stem cell heterogeneity and plasticity. *Cell Res*. 2012;22:45772.: 10.1038/2012.13.

Visvader JE. Cells of origin in cancer. *Nature*. 2011;469:314–322.

Wang MC, Li CL, Cui J, Jiao M, Wu T, Jing LI, et al. BMI-1, a promising therapeutic target for human cancer. *Oncol Lett*. 2015;10(2):583-8

Wang, J. et al. Notch promotes radioresistance of glioma stem cells. *Stem Cells* ۲۸, ۱۷-۲۸ (۲۰۱۰).

Wu Q, Ma Q, Shehadeh LA, Wilson A, Xia L, Yu H, Webster KA. Expression of the Argonaute protein PiwiL2 and piRNAs in adult mouse mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;396:915-20. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.05.022.

Xiong, Y. Q. et al. Human hepatocellular carcinoma tumor-derived endothelial cells manifest increased angiogenesis capability and drug resistance compared with normal endothelial cells. *Clin. Cancer Res*. ۱۵, ۴۸۳۸-۴۸۴۶ (۲۰۰۹).

Zeuner A, De Maria R. Not so lonely at the top for cancer stem cells. *Cell Stem Cell*. 2011;9:289-90. doi: 10.1016/j.stem.2011.09.006

Zhao Y, Alakhova DY, Kabanov AV. Can nanomedicines kill cancer stem cells? *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65:1763-83

Zhou H, Xu R. Leukemia stem cells: the root of chronic myeloid leukemia. *Protein Cell*. (2015) 6:403-12. doi: 10.1007/s13238-015-0143-7

.