

سلول‌های بنیادی سرطانی و درمان تمایزی

سارا سلطانیان^۱، مریم مقدم متین^{۲*}

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

۲- پژوهشکده فناوری زیستی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده:

سرطان باعث مرگ و میر زیادی در سرتاسر جهان می‌شود. بر اساس تعداد زیادی از شواهد، سرطان‌های انسانی بر اثر اختلالات سلول‌های بنیادی بوجود می‌آیند. در تومورهای بدخیم، خود تجدیدی غیرقابل کنترل جمعیت کوچکی از سلول‌های بنیادی سرطانی منجر به ایجاد سلول‌های سرطانی می‌شود که به طور غیرطبیعی تمایز یافته و به رشد تومور کمک می‌کنند. سلول‌های بنیادی سرطانی ابتدا در بدخیمی‌های هماتوپوئیتیک و سپس در چندین نوع از تومورهای جامد شناخته شدند. این سلول‌ها به داروهای ضد سرطان و اشعه درمانی مقاوم هستند، بنابراین در پیشرفت، بازگشت و متاستاز سرطان‌ها نقش دارند. بر اساس این نظریه که تنها زیر مجموعه‌ای از سلول‌ها باعث تشکیل تومور می‌شوند، روش‌های درمانی جدیدی با هدف حذف سلول‌های بنیادی سرطانی و یا القاء تمایز آنها ایجاد گردیده است. در درمان تمایزی موادی استفاده می‌شوند که باعث القاء تمایز سلول‌های سرطانی می‌گردند. این روش بر این عقیده استوار است که سلول‌های سرطانی، سلول‌هایی می‌باشند که در یک وضعیت تمایز نیافته قرار گرفته‌اند و به طور غیرقابل کنترل و با سرعت زیاد تکثیر می‌کنند. اگر چه درمان تمایزی منجر به نابودی سلول‌های بنیادی سرطانی نمی‌شود، اما رشد و خودتجدیدی آنها را محدود کرده و در نهایت امکان حذف سلول‌های بدخیم، با استفاده از درمان‌های سنتی (مانند شیمی درمانی)، فراهم می‌شود. در سال‌های اخیر، تعداد زیادی از عوامل القاء کننده تمایز به منظور درمان سرطان استفاده شده‌اند. اولین عامل تمایزی موثر، رتینوئیک اسید بوده است که منجر به تمایز انواعی از سلول‌های بنیادی سرطانی می‌شود. در نتیجه سلول‌های سرطانی به سلول‌های تمایز یافته‌ای تبدیل می‌شوند که قابلیت تکثیر ندارند. در لوکمی پرومیلوسیتیک حاد، رتینوئیک اسید باعث القاء تمایز سلول‌های لوکمی و بهبود ۹۰٪ از بیماران شده است. همچنین رتینوئیک اسید، سرطان زایی را در انواعی از بافت‌ها (مانند سرطان‌های پوست، ریه، سینه و دهان) مهار نموده است. به نظر می‌رسد گلیوبلاستوما‌ی انسانی نیز توسط سلول‌های بنیادی سرطانی تشکیل و گسترش می‌یابد. در حال حاضر، القاء تمایز با پروتئین‌های مورفوژنیک استخوان (BMPs) و رتینوئیک اسید به عنوان یک روش امید بخش در حذف سلول‌های شبه بنیادی و مهار رشد تومور در گلیوبلاستوما در نظر گرفته می‌شود. از طرفی عملکرد غیر طبیعی برخی آنزیم‌های تغییردهنده کروماتین مانع تمایز برخی از انواع سلول‌های سرطانی و تحریک تکثیر در آنها می‌شوند. به عنوان مثال، به کارگیری غیرنرمال فعالیت هیستون داستیلازها باعث گسترش برخی از انواع سرطان‌های انسانی می‌شوند. مهارکننده‌های هیستون داستیلازها مانند suberoylanilidehydroxamic acid و valproic acid نیز به عنوان عوامل القاء کننده تمایز در درمان تمایزی سرطان شناخته شده‌اند. عوامل ایجاد کننده تمایز نسبت به روش سنتی درمان، سمیت کمتری دارند و قادرند که سلول‌های شبه بنیادی را در تومورها هدف قرار دهند. در اینجا تعدادی از عوامل موثر در درمان تمایزی سرطان و مکانیسم عملکرد آنها در جلوگیری از سرطان مورد بررسی قرار می‌گیرند.

کلمات کلیدی: سلول‌های بنیادی سرطانی، تومور، درمان تمایزی.

Code: P47

Cancer stem cells and differentiation therapy

Sara Soltanian¹, Maryam M. Matin^{1,2}.

1- Department of Biology, Faculty of science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

2- Institute of Biotechnology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

Abstract:

Cancer causes many human deaths worldwide. Much evidence is supporting the idea that human cancers can be considered as a stem cell disorder. Malignant tumour can be viewed as an abnormal organ in which a small population of tumourigenic cancer stem cells have escaped the normal limits of self-renewal giving rise to abnormally differentiated cancer cells that contribute to tumour progression and growth. The cancer-initiating cells or cancer stem cells were originally identified in hematological malignancies but are now being recognised in several solid tumours. Cancer stem cells are reported to show resistance to anticancer drugs and radiotherapy, and therefore, they are involved in progression, recurrence and metastasis of cancers. The statement that only a subset of cells drive tumour formation has major implications for the development of new targeted therapeutic strategies aimed at eradicating the tumour stem cell population or inducing the differentiation of these cells. Differentiation therapy involves the use of agents, individually or in combination, that can induce differentiation of cancer cells. This approach is based on the concept that cancer cells are transformed cells that have been arrested at an immature or less differentiated state, lack the ability to control their own growth and so multiply at an abnormally fast rate. Although differentiation therapy does not destroy cancer stem cells, it restrains their growth and self-renewal property and finally allows the application of more conventional therapies (such as chemotherapy) to eradicate the malignant cells. In recent years, many new differentiation-inducing agents have been used in the fight against cancer. The first differentiation agent found to be successful was all-trans-retinoic acid (ATRA). ATRA is capable of differentiating a variety of cancer stem cells and stimulates them to change from cancerous cells into mature cells which do not divide. In acute promyelocytic leukemia, ATRA could induce leukemic cell terminal differentiation and hematologic remission in 90% of patients. It has also been shown that retinoic acid can suppress carcinogenesis in a variety of tissues (e.g. skin, lung, breast and oral cancers). Human glioblastomas appear to be established and expanded by cancer stem cells, which are endowed with tumour-initiating and perpetuating ability. Currently, therapeutic drug-induced differentiation by bone morphogenetic proteins and retinoic acid is considered as a promising approach to eradicate stem-like cell population in glioblastomas and thus blocking the tumour growth. Some types of cancer cells are prevented from entering the differentiation pathway partly because of abnormal chromatin modification enzymes, which keep cancer cells in the cycling state. For example, abnormal recruitment of histone deacetylase activity has been associated with the development of definite human cancers. It has been shown that histone deacetylase inhibitors such as suberoylanilidehydroxamic acid and valproic acid, can work as differentiation inducers in cancer cells and have been used experimentally in cancer differentiation therapy. Differentiation agents have less toxicity than conventional cancer treatments and have potential to target the population of stem-like cells in tumours. Here, the application of some effective agents used in differentiation therapy and their mechanism of action in cancer prevention are discussed.

Key words: Cancer stem cell, tumour, differentiation therapy.