New Cell Mol Biotech
j.11/41 , 2021

Review article

Scan online to view this article

Therapies approach based on metabolism of cancer stem cells

Sahar Davari[1], Behnaz Valipour[2], Rahele Farahzadi[3], Shahram Pourrasol[1], Seyyed Mansour Altaha[1], Zahra Hojjati[1], Seyyed Hadi Chavoshish[3], Hojjatalah Nozad Chordeh*[2,3]

1. Department of Microbiology, Bonab Branch, Islamic Azad University, Bonab, Iran
2. Applied Pharmaceutical Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
3. Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Abstract

Cancer stem cells known as initiating tumor cells have self-renewal and differentiation in tumor mass and they are resistant to therapy. Therefore traditional treatment like radiotherapy and chemotherapy cannot control tumor cells proliferation. Searching new therapies to control cancer stem cells is necessary for inhibition of tumor cells. In the specific microenvironment, cancer stem cells undergo unequal division and form new tumor cells with different characteristics in terms of genetics and metabolism. Therefore, therapeutic based on the controlling of proliferation and differentiation of cancer stem cells can be a good strategy for eliminating of various tumors.

In this paper we will review metabolism and mitochondrial context in cancer stem cells and we would discuss the possibly of targeting metabolism in cancer stem cells.

Key word: Cancer stem cells, Metabolism, microenvironment, metastasis

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

Corresponding author:
Applied Pharmaceutical Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
Email: hojjat.nozad@gmail.com

مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی مولکولی
دوره ۱۱ - شماره۴۱ - زمستان ۱۳۹۹
NCMBJ
مقاله مروری

روش‌های درمانی مبتنی برنقش و متابولیسم سلول‌های بنیادی سرطان

سحر داوری[۱]، بهناز ولی پور[۲]، راحله فرحزادی[۳]، شهرام پوررسول[۱]، سید منصور ال طاها[۱]، زهرا حجتی[۱]، سید هادی چاوشی[۳]،حجت الله نوزاد چروده*[۲،۳]

۱. گروه میکروبیولوژی، واحد بناب، دانشگاه آزاد اسلامی، بناب، ایران
۲. مرکز تحقیقات کاربردی داروئی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
۳. مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

برای مشاهده این مقاله به صورت آنلاین اسکن کنید

چکیده

سلول‌های بنیادی سرطانی که سلول‌های آغازکننده تومور هم شناخته می‌شوند جمعیت کوچکی از سلول‌های سرطانی هستند که توانایی تجدید خود و تمایز به سلول‌های بنیادی نرمال را دارند. مقاومت بالای سلول‌های بنیادی سرطانی نسبت‌به درمان‌های رایج از قبیل رادیوتراپی و شیمی درمانی یکی ازمشکلات اساسی در نابودی سرطان و عود مجدد است. سلول‌های بنیادی سرطانی موجود در ریز محیط تومورها از طریق تقسیم نابرابر باعث تشکیل سلول‌های توموری جدید با خصوصیت‌های متفاوت از نظر ژنتیکی و متابولیتی خواهد شد. بنابراین درمان‌هایی که مبتنی‌بر کنترل تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی سرطانی باشد را باید جستجو کرد. در این مقاله مروری، بر بررسی فنوتیب و متابولیسم سلوله-ای بنیادی سرطانی پرداخته شده و روش‌های درمانی مبتنی‌برکنترل متابولیسم جهت حذف سلول‌های بنیادی سرطانی در ریزمحیط تومور بیان شده است.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های بنیادی سرطانی، متابولیسم، ریزمحیط اطراف تومور، متاستاز

مقدمه

سلول‌های بنیادی سرطانی (Cancer Stem Cells) گروه کوچکی از جمعیت سلول‌های سرطانی را شامل می‌شوندکه شبیه سلول‌های بنیادی نرمال خاصیت خودتجدیدی، تکثیر و تمایز را حفظ کرده‌اند و در عین حال خاصیت توموزایی دارند. این سلول‌ها در فاز G0 از چرخه سلولی باقی‌مانده و سبب تکثیر و گسترش توده‌های سرطانی می‌شوند (۱). بنابراین خاصیت خودسازی (self-renewal) سلول‌های بنیادی سرطانی یکی ازعلل اصلی افزایش و گسترش حجم تومور سرطانی است. این سلول‌های شروع کننده سرطانی (Tumor initiating cells) با داشتن خاصیت بنیادی در راس هرم سلول‌های سرطانی، مسئول به‌وجود آمدن انواع سلول‌ها با سرعت تکثیر بالا در توده سرطانی هستند (۲،۳). به‌تازگی قدرت تمایز سلول‌های بنیادی سرطانی به سلول‌های دیگر (Plasticity) در مطالعه‌های زیادی گزارش شده است. سلول‌های بنیادی سرطانی بیش‌تر خصوصیت‌های سلول‌های بنیادی نرمال را که باعث حفظ جمعیت سلولی آن به‌صورت تمایز نیافته می‌شود را دارا هست. از جمله خصوصیت‌هایی که باعث بقای جمعیت سلول‌های بنیادی می‌شود می‌توان بیان مارکرهای CD133 و CD44، آنزیم آلدهید دهیدروژناز (ALDH)، فعالیت زیاد سیگنال‌های Wnt، Notch، Hedgehag و خاصیت خاموش بودن (Quiescence) نسبی با قابلیت ترمیمی فعال DNA را نام برد (۳-۵).

نویسنده مسئول:
مرکز تحقیقات کاربردی داروئی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
پست الکترونیکی: hojjat.nozad@gmail.com
تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۶/۱۷
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۱/۱۱

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

بنابراین سلول‌های بنیادی سرطانی عاملی برای حفظ جمعیت سلول‌های سرطانی و مقاومت در برابر درمان با حفظ متابولیسم سلولی و در نهایت مرگ بیمار می-شوند. امروزه شیمی درمانی، رادیوتراپی و هورمون درمانی به‌عنوان روش‌های رایج دردرمان سرطان‌ها به-کار می‌رود که داری عوارض جانبی فراوانی برای بیمار هستند (۶). از طرف دیگر هرچند این نوع درمان‌ها در سرطان‌هایی با منشاء سلول‌های بنیادی و سلول‌های شروع کننده بنیادی باعث کوچک شدن توده توموری می‌گردد ولی به‌علت وجود سلول‌های بنیادی سرطانی، تومور دوباره رشد می‌کند و به درمان مقاومت نشان می‌دهد. برای این منظور بایستی درمان‌های مبتنی‌بر کنترل سلول‌های بنیادی سرطانی طراحی گردد. بنابراین شناخت و تمایز بین سلول‌های بنیادی نرمال و سرطانی جهت عدم صدمه به سلول‌های بنیادی نرمال ضروری به‌نظر می‌رسد (۸،۷).

متابولیسم سلول‌های توموری

سلول‌های توموری برای حفظ بقاء و توانایی تخریب سیستم ایمنی میزبان، متابولیسم خود را تغییر می-دهند. در دهه ۱۹۲۰ اتوواربرگ مشاهده کرد که توانایی سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های سالم برای تولید ATP به‌روش فسفوریلاسیون اکسیداتیو بسیار اندک است که به‌احتمال به‌علت نقص در آنزیم‌های میتوکندریایی است و حتی در حضور اکسیژن زیاد از روش گلیکولیز برای تولید ATP استفاده می‌کنند. با این که تعداد ATP تولید شده در این روش به‌نسبت کم است ولی به‌علت سرعت زیاد این واکنش، سلول‌های توموری به‌عنوان یک روش انتخابی برای رشد خود انتخاب می‌کنند (۹). این مکانیسم که تحت عنوان اثر واربورگ معروف است باعث می‌شود سلول‌های سرطازا با مصرف گلوکز با سرعتی بسیار بیش‌تر از سلول‌های نرمال، رشد کنند. از طرف دیگر سلول‌های سرطان‌زا از کم‌ترین میزان گلوکز برای تأمین انرژی خود استفاده می‌کنند. این انتخاب به‌احتمال به‌دلیل وجود شرایط هیپوکسیک در اطراف سلول‌های توموری تازه تشکیل شده به‌دلیل دور بودن از عروق خونی است. افزایش توده توموری باعث هیپوکسی در محدوده تومور شده و این به‌نوبه خود باعث افزایش بیان HIF (Hypoxia-inducible factors) شده و متعاقب آن سبب افزایش رگ‌زایی در محدوده توده توموری می‌گردد (۱۱،۱۰). افزایش رگ-زایی سبب افزایش طول عمر و تکثیر سلول‌های سرطانی می‌گردد. در پی آن میزان تبدیل گلوتامین به گلوتامید به‌وسیله آنزیم میتوکندرایی گلوتامیناز در ناحیه توموری افزایش یافته و باعث به‌وجود آمدن انرژی لازم برای رشد تومور می‌گردد. هم‌چنین افزایش HIF در بالا رفتن RNA آنزیم‌های دخیل در گلیکولیز بسیار مؤثر است (۱۲). در برخی مطالعه‌ها به نقش محصول‌های گلیکولیز در افزایش بیان HIF نیز اشاره شده است (۱۳). مسیرهای پنتوز فسفات در سلول‌های سزطانی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است به‌صورتی‌که شاهد میزان بالایی از سنتز اسیدهای چرب به‌منظور تأمین فسفولیپیدهای غشایی از طریق این سیستم هستیم (۱۴). هم‌چنین این مسیر به‌جهت سنتز زیاد RNA و DNA در سلول‌های سرطانی به خصوص در دودمان‌های سلولی که از حالت دیپلویید خارج شده‌اند بسیار مشهود است (۱۵). واربورگ دوام و پایداری گلیکولیز را به‌عنوان نقص اساسی بیوشیمیایی در تغییرهای بدخیمی مطرح کرده است به‌صورتی‌که به‌دلیل نقص غیر قابل برگشت در سازوکارهای تنفسی، حتی در حضور اکسیژن زیاد هم مقدار تولید اسید لاکتیک در نتیجه گلیکولیز بسیار بالا است در نتیجه این فرآیند در داخل تومور محیط به‌نسبت اسیدی ایجاد می‌شود (۱۶). نقص در ساختار داخلی غشاء میتوکندری از جمله اختلال در عملکرد آنزیم‌های زنجیره تنفسی، کاهش سطح تماس در غشای داخلی و بالاخره کاهش اکسیداسیون در سوبسترای متصل‌به NADH در اغلب سلول‌های سرطانی مشاهده شده است (۱۷). می‌توان به‌جای استفاده از مواد شیمی درمانی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی متابولیسم آن‌ها را هدف قرار داد و سلول‌های سرطانی را کشت. سلول‌های سرطانی با استفاده از مکانیسم‌های مختلف نسبت‌به شیمی درمانی مقاومت پیدا می‌کنند در قبل عقیده بر این بود

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

که جمعیت سلولی هدف حین درمان در اثر تغییرهای ژنتیکی به درمان مقاوم می‌شود و به دنبال تکثیر جمعیت غالب سلول‌های توموری را تشکیل می‌دهند اما امروزه علت اصلی مقاومت‌به درمان را به‌وجود سلول‌های بنیادی سرطانی نسبت می‌دهند که دارای مقاومت ذاتی نسبت‌به شیمی درمانی بوده و با تکثیر در موارد عود بیماری سلول‌های توموری جدید با ویژگی‌های جدید را به‌وجود می‌آورند (۱۹،۱۸).

متابولیسم مرتبط با مقاومت به درمان در سلول-های بنیادی سرطانی

سلول‌های بنیادی سرطانی در نتیجه جهش در سلول-های بنیادی طبیعی و یا پیش‌سازهای سلول‌های بافت در بردارنده توده توموری ایجاد می‌شوند و در موارد نادر در نتیجه تغییر در سلول‌های بافت‌های دیگر ایجاد می‌شوند (۲۰). سلول‌های بنیادی سرطانی با ویژگی‌هایی مثل خاصیت خود نوسازی و فعالیت‌های متابولیکی شبیه به سلول‌های سرطانی عمل کرده با وجود این با قرارگیری در داخل تومور منجر به پیدایش سلول‌های سرطانی جدید با فعالیت‌های متابولیکی متفاوت از خود سلول‌های سرطانی می‌شود که بقا تومور در شرایط سخت ازجمله شیمی درمانی را تضمین می‌کند (۲۱). از جمله تغییرهایی که در زمان پیدایش سلول‌های بنیادی توموری ایجاد می‌شود تغییرهای ژنتیکی از طریق کاهش، افزایش بیان و حتی خاموش شدن یکسری ژن‌های مرتبط است و موجب پیدایش جمعیت‌های سلولی با ویژگی‌های متفاوت می‌شود که در برابر مداخلات پاسخ‌های منحصر به فردی ایجاد می‌کنند (۲۲). سلول‌های بنیادی سرطانی در مقایسه با سلول‌های سرطانی از طریق افزایش بیان انتقال دهنده‌های داخل غشایی، توانایی بالایی برای ماندن در جریان خون و ایجاد تومور در محل‌های جدید را دارند (۲۳). توانایی مقاومت در برابر درمان‌های متداول‌به بسیاری از خواص از جمله انعطاف‌پذیری سلول‌ها، افزایش بیان حامل‌های دارویی، افزایش سازگاری با شرایط استرس-زا مانند هیپوکسی، توانایی سم‌زدایی از داروها، حفظ حالت تقسیم آهسته (سکون) و هم‌چنین ترمیم کارآمد DNA نسبت داده شده است (۲۴). مطالعه-های اخیر نشان داده که وقوع تغییرهای اپی‌ژنتیکی در سلول‌های بنیادی سرطانی این سلول‌ها را در برابر درمان‌های رایج برای سرطان بسیار مقاوم کرده است (۲۵).

سلول‌های بنیادی سرطانی می‌توانند این مقاومت را به‌صورت ذاتی و یا اکتسابی به‌دست بیاورند. مقاومت اکتسابی در نتیجه تأثیر دارو و یا اشعه روی ژنوم سلول اتفاق می‌افتد که به‌دنبال جهش‌های متعدد و انتقال جهش به نسل‌های بعد خصوصیت‌های عملکردی ژن‌ها را تغییر داده و موجبات بقای سلول‌ها را فراهم می‌کند (۲۶). سلول‌های بنیادی سرطانی دارای مکانیسم ترمیمی فوق‌العاده کارآمد برای ترمیم DNA آسیب دیده هستند به‌طریقی‌که به‌دنبال شیمی درمانی در نتیجه فعال شدن یکسری از ژن‌های مرتبط و فعالیت آنزیم‌های مناسب از جمله اندونوکلئازها، DNA آسیب دیده قابلیت ترمیم پیدا می‌کند (۲۷).

خانواده بزرگ ALDH به‌عنوان خانواده بزرگی با حدود ۱۹ زیرواحد از طریق تبدیل آلدهیدها به اسید کربوکسیلیک و رتینال به اسید رتینوییک نقش بسیار مهمی در خنثی سازی سموم داروها دارد(۲۸). ALDH1 به‌عنوان مهم‌ترین ایزوفورم این خانواده در سلول‌های بنیادی سرطانی دچار افزایش بیان می‌شود به‌صورتی‌که در برخی موارد به‌عنوان مارکر تشخیصی برای سلول‌های بنیادی سرطانی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۲۹). به هر حال، بیان ALDH1 در سلول-های بنیادی سرطانی سبب مقاومت این سلول‌ها نسبت‌به درمان‌های قدیمی از جمله داروهای paclitaxel،gemcitabine و cisplatin می‌شود (۳۰). بر همین اساس مطالعه‌های متعدد نشان داده است که استفاده از مهارکننده‌های ALDH1 می‌تواند باعث افزایش حساسیت سلول‌های بنیادی سرطانی نسبت‌به داروهای شیمی درمانی شود (۳۳-۳۱).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

افزایش بیان انتقال دهنده‌های(ATP-binding cassette ABC) یکی از علل مقاومت دارویی سلول-های بنیادی سرطان می‌تواند باشد (۳۴). انتقال دهنده‌های ABC متعلق‌به خانواده بزرگی از پروتئین-های غشائی سلولی هستند که با صرف ATP ترکیب-های متنوع از لحاظ ساختاری و عملکردی از طریق غشای پلاسمایی را بر خلاف شیب غلظت انتقال می-دهند. این انتقال دهنده‌ها با پمپ داروهای شیمی درمانی به خارج از سلول (drug efflux)، موجب کاهش کارآمدی دارو و به دنبال آن کاهش خاصیت کشندگی دارو وافزایش مقاومت به درمان می‌شود (۳۶،۳۵). مهار پروتئین‌های ABC، یکی از راهکارهای موجود برای غلبه‌بر مقاومت‌به شیمی درمانی است.

افزایش بیان پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوزی مثل BCL-2، Bcl-xL و BCL-w در سلول‌های بنیادی سرطانی به‌عنوان یکی از عوامل مؤثر در توموزایی سلول‌های مربوطه است (۳۸،۳۷). بنابراین مهار این پروتئین‌ها و مسیرهای مرتبط با آن‌ها می‌تواند سبب افزایش حساسیت سلول‌های بنیادی سرطانی نسبت‌به داروهای شیمی درمانی شود (۳۸).

داروهای سیتوتوکسیک بستر سلول‌های سرطانی در حال رشد سریع را مورد هدف قرار می‌دهند و بنابراین نسبت‌به سلول‌های بنیادی سرطانی با سرعت رشد آهسته چندان حساس نیستند (۳۹). بنابراین داروهایی مثل Paclitaxel که تقسیم سلولی را مورد هدف قرار می‌دهند در از بین بردن سلول‌های بنیادی سرطانی چندان مؤثر نیستند (۴۰). براساس مطالعه‌های آزمایشگاهی ثابت شده است که سلول‌های بنیادی سرطانی قدرت ترمیم بالایی از طریق فسفوریلاسیون آنزیم‌های مربوطه برای ترمیم DNA آسیب دیده دارند (۴۲،۴۱). این عوامل خود می‌تواند باعث افزایش سلول‌های بنیادی سرطانی به دنبال شیمی درمانی و تداخلات درمانی در سرطان‌های مختلف شود (۴۴،۴۳). بنابراین تمایز سلول‌های بنیادی سرطانی به سمت سلول‌های تمایز یافته می‌تواند یکی از استراتژی‌های درمان در نظر گرفته شود(۴۵).

به‌دلیل وجود شرایط هیپوکسیک در محیط رشد سلول‌های توموری، سلول‌های بنیادی سرطانی با قرارگیری در بین سلول‌های توموری فاکتور القا کننده هیپوکسی ۱(HIF-1) را تولید می‌کند که ترشح فاکتورهای پروآنژیوژنیک را سبب می‌شود (۴۶). مطالعه‌های نشان داده است که خود شرایط هیپوکسیک از طریق افزایش بیان فاکتورهای رونویسی مرتبط در فعالیت خود تجدیدی، رشد، بقا و تهاجم سلول‌های بنیادی سرطانی را سبب می شوند (۴۸،۴۷). اختلال در مسیرهای پیام‌رسانی از جمله افزایش فعالیت مسیر سیگنالینگ Notch در فعالیت خود تجدیدی، تومورزایی و آنزیژیوژنز سلول‌های بنیادی سرطانی مؤثر است (۵۰،۴۹). از یک طرف بستر مناسب برای تشکیل عروق خونی از طرق فعالیت ماتریکس متالوپروتئینازها ایجاد می‌گردد و از طرف دیگر سلول‌های بنیادی سرطانی با خاصیت انعطاف-پذیری که دارند می‌توانند سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های دور عروقی را به وجود بیاورند (۵۱).

تغییرهای اپی‌ژنتیکی به تغییر در کروماتین بدون ایجاد تغییر در توالی DNA می‌شود که منجر به تنظیم بیان ژن‌ها خواهد شد. سلول‌های بنیادی سرطانی تغییرهای اپی‌ژنتیکی متنوعی را از جمله متیلاسیون، دمتیلاسیون، استیلاسون، داستیلاسیون هیستون‌ها و متیلاسیون DNA را در داخل توده توموری نشان می‌دهند که سبب ایجاد ناهمگنی در داخل تومور می‌شوند (۵۳،۵۲). به‌عنوان مثال، استیلاسیون هیستون‌ها اجازه دسترسی به RNA پلی‌مرازها را داده و نسخه‌برداری از نواحی مربوطه ژن را تسهیل می‌کند. این در صورتی‌است که متیلاسیون هم با فعال‌سازی و هم مهار نسخه‌برداری در ارتباط است (۵۵،۵۴). مسیرهای سیگنالینگ Wnt، Notch، Hedgeho و JAK-STAT در رشد و حفظ فنوتیپ سلول‌های بنیادی سرطانی بسیارمهم است (۵۶). اکثر این مسیرها در سلول‌های بنیادی سرطانی به‌وسیله تغییرهای اپی‌ژنتیکی تنظیم می‌شود به‌عنوان مثال سطح بالای استیلاسیون هیستون باعث فعال شدن مسیر سیگنالینگ Notch در سرطان می‌شود (۵۷).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

در کنار تغییرهای ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی سلول‌های بنیادی سرطانی، ریز محیط اطراف سلول‌های توموری می‌تواند برعملکرد سلول‌های بنیادی سرطانی بسیار مؤثر باشد. به‌طورکلی فنوتیپ سلول‌های بنیادی سرطانی مدام در حال تغییر است و هرگز ثابت نیست. سلول‌های بنیادی سرطانی وقتی دچار تغییرهای اپی-تلیال به مزانشیمی(EMT) می‌شوند ویژگی‌هایی را کسب می‌کنند که به آن‌ها امکان مهاجرت و حمله ودر نتیجه متاستاز به بافت‌های دیگر را می‌دهند (۵۸). این تغییرها با از دست دادن خاصیت چسبندگی سلول به سلول مثل فقدان E-کدهرین و مزانشیمی شدن خود را نشان می‌دهد (۵۹). تغییرهای اپی تلیال به مزانشیمی تحت تأثیر عوامل مختلف پروتئینی و microRNAها قرار دارد. فاکتور رشد تغییر دهنده بتا (TGF-β) به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی EMT در برخی سرطان‌ها از جمله سرطان‌های پستان و روده بزرگ در نظر گرفته می‌شود (۶۰). علاوه‌بر این ، نشان داده شده است که اعضای خانواده microRNA-200 از طریق اتصال به دو فاکتور رونویسی اتصال دهنده جعبه E- انگشت رونویسی ZEB1 (homeobox 1 و ZEB2 EMT) را سرکوب می‌کنند (۶۱).

سلول‌های بنیادی سرطانی به‌دلیل احاطه بودن از اطراف توسط سلول‌های توموری، سلول‌های پیش‌ساز اپیتلیالی، میوفیبروبلاست‌ها و ماتریکس خارج سلولی احاطه شده‌اند در یک محیط هیپوکسیک در داخل توده توموری قرار گرفته و از آنجا که آسیب‌های ایجاد شده توسط اشعه نیازمند اکسیژن برای اثر بر روی سلول‌ها هستند می‌توانند از اثرهای پرتو درمانی در امان باشند هم‌چنین خود این ساختار فضایی می‌تواند به‌عنوان سدی برای جلوگیری از دسترسی سلول‌ها به مواد شیمیایی عمل کند. بنابراین تغییر دادن ریز محیط اطراف سلول‌های بنیادی می‌تواند یکی از راهکارهای مؤثر برای درمان سلول‌های بنیادی سرطانی باشد (۶۲).

میتوکندری در فرآیندهای مختلف سلولی، از متابولیسم سلولی تا انتقال سیگنال و تنظیم مرگ سلولی نقش دارد. پیدایش تغییرهای متابولیکی از ویژگی‌های بارز پیدایش سلول‌های بنیادی سرطانی است که می‌تواند در نتیجه تغییرهای اپی‌ژنتیکی در سلول‌های بنیادی بالغین و یا سلول‌های سرطانی به-وجود بیاید (۶۳،۳۹). سلول‌های بنیادی بیش‌تر به تأمین انرژی از طریق گلیکولیز وابسته‌اند. این در حالی است که سلول‌های تمایز یافته که از ساقه کنده شده-اند مسیر فسفوریلاسیون اکسیداتیو را برای تولید ATP در پیش می‌گیرند (۶۴). سلول‌های بنیادی با پروفایل گلیکولیتیکی و کاهش فسفوریلاسیون اکسیداتیو سطح ROS را پایین آورده و این به‌نوبه خودسلول‌های بنیادی را از آسیب‌های اکسداتیو در امان نگه می‌دارد که برای پایداری ژنوم و حفظ خاصیت خود تجدیدی این سلول‌ها بسیار مهم است (۶۵). سلول‌های بنیادی سرطانی تنها سلول‌های سرطانی هستند که خاصیت خودتجدیدی را حفظ کرده و خاصیت تمایز به انواع مختلف سلول‌های سرطانی را حفظ می‌کنند (۶۶). سلول‌های بنیادی سرطانی هر دو پروفایل گلیکولیتیکی و فسفوریلاسیون اکسیداتیو را تحت شرایط مختلف نشان می‌دهند (۶۷). وجود این خاصیت به سلول‌های بنیادی سرطانی این امکان را می‌دهد تا در شرایط مختلف با تغییر متابولیسم بین این دو نوع بتوانند زنده بمانند (۶۸). Lee و همکاران نشان داده‌اند که فسفوریلاسیون اکسیداتیو با مقاومت به درمان در ارتباط هستند (۲۰). این در حالی است که سلول‌های بنیادی سرطانی قادرند در طی تمایز در وضعیت هیپوکسی از متابولیسم اکسیداتیو به گلیکولایتیک تغییر عمل دهند (۶۹). سلول‌های بنیادی سرطانی در مواقع عود بیماری، سطح فسفوریلاسیون اکسیداتیو را به‌شدت بالا می‌برند که نشان از اهمیت این مکانیسم در مقاومت به درمان دارد (۷۰). براساس یافته‌ها نشان داده شده است که بافت چربی و سلول‌های مشتق از چربی قادر به تعامل با سلول‌های بنیادی سرطانی بوده و از طریق القا اکسیداسون اسیدهای چرب در این

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

سلول‌ها در ایجاد مقاومت دارویی نقش دارند (۷۱). مهار فسفوریلاسیون اکسیداتیو و کاهش ATP سلولی خود می‌تواند عواقب جدی از طریق ممانعت در حذف سلول‌های بنیادی سرطانی ایجاد کند. با کاهش ATP، غلظت AMP در سلول افزایش یافته که با اتصال به پروتئین کیناز فعال شده توسط AMP (AMPK) باعث فعال ماندن آن می‌شود (۷۲). فعال ماندن AMPK مسیرهای متفاوتی را از جمله اکسیداسیون اسیدهای چرب میتوفاژی و شکافت میتوکندری که در ایجاد مقاومت سلول‌های بنیادی سرطانی برای درمان نقش دارد را القا می‌کند (۷۳،۷۲).

در یک سلول به‌طور مداوم حجم توده میتوکندری به‌وسیله سنتز میتوکندری‌های جدید و تخریب میتوکندری‌های ناکارآمد به‌وسیله فرایند انتخابی اتوفاژی که میتوفاژی نامیده می‌شود کنترل می‌شود (۷۴). افزایش میتوفاژی می‌تواند به‌عنوان مکانیسمی در سلول‌های بنیادی سرطانی برای محافظت در برابر سمیت داروهای درمانی می‌تواند به‌کار گرفته شود (۷۵). با توجه‌به مطالعه‌های اخیر که بر اهمیت میتوفاژی در تنظیم فنوتیپ سلول‌های بنیادی سرطانی تأکید دارد مهار این مکانیسم به‌عنوان رویکرد درمانی جدید برای کنترل سرطان می‌تواند به‌کار گرفته شود (۷۷،۷۶).

مطالعه‌های مورفولوژیک و DNA میتوکندری نشان داده است میتوکندری‌ها، در سلول‌های بنیادی از نوع نابالغ بوده و بیش‌تر به شکل لوله‌های پراکنده هستند و نسبت‌به انواع بالغ فعالیت کم‌تری دارند (۷۹،۷۸). در نتیجه میزان ROS و ATP تولیدی کم‌تری خواهند داشت. همین میزان ROS کم تولید شده برای نگهداری سلول‌های بنیادی در حالت خاموش (Quiescence) و تولید سلول‌های بنیادی جدید (Self renewal) ضروری به‌نظر می‌رسد (۸۰). مطالعه‌ها نشان داده است که در سرطان‌های مختلف از قبیل استئوسارکوما، سرطان پستان، سرطان کولون و ریه، سلول‌های بنیادی سرطانی نسبت‌به سلول‌های سرطانی تمایز یافته فعالیت گلیکولایتیکی بیش‌تری دارند (۸۱-۸۳). میزان جذب گلوکز، بیان آنزیم گلیکولیز، تولیدلاکتیک و در نهایت میزان ATP تولیدی در سلول‌های بنیادی سرطانی نسبت‌به سلول‌های تمایز یافته بیش‌تر است. جهش در DNA میتوکندری و تعداد کم کپی DNA میتوکندری با افزایش متاستاز سرطان و عدم بهبودی رابطه مستقیم دارد. تعداد کپی‌های DNA میتوکندری علاوه‌بر اثر بر حیات و عملکرد سلول، بر تمایز سلول‌ها نیز اثر می‌گذارد. در چرخه سلولی، سیکلین D1 به‌عنوان تنظیم‌گر در فاز G1 حضور دارد که وضعیت بنیادی بودن سلول‌ها و تعداد کپی DNA میتوکندری را تنظیم می‌کند (۸۵،۸۴). در طی تمایز تعداد کپی‌های DNA میتوکندری و بیان ژن‌های بلوغ سلولی افزایش ولی بیان ژن‌های چند پتانسیلی (Pluripatency) سلول از قبیلTERT OCT4 و Myc کاهش می‌یابد. در حقیقت کاهش تعداد میتوکندری‌ها باعث افزایش ژن‌های چند پتانسیلی سلولی می‌گردد (۸۶،۶۹). در حین تقسیم سلول‌های بنیادی، میتوکندری به‌صورت نامتقارن تقسیم تقسیم می‌شوند که این امکان را به آن‌ها می‌دهد در عین حال که فنوتیپ بنیادی خود را حفظ می‌کنند به سلول‌های جدید نیز تمایز یابند (۷۹). سلول‌هایی که تعداد میتوکندری کم‌تر و جوان‌تر را دریافت می‌کنند به‌حالت بنیادی باقی خواهند ماند. در حالی‌که سلول‌هایی که به‌سمت تمایز پیش می‌روند میتوکندری‌های پیرتر را دریافت می‌کنند. این فرآیند با اصطلاح شکافت میتوکندری تعریف می‌شود (۸۷،۷۹). شکافت میتوکندری می‌تواند باعث تفکیک میتوکندری‌های ناکارآمد شود چرا که مهار شکافت میتوکندری با اختلال در میتوفاژی و تجمع میتوکندری‌های آسیب دیده همراه است (۸۸). شکافت میتوکندری یکی از خصوصیت‌های سلول‌های بنیادی سرطانی است که مهار داروئی و ژنتیکی آن باعث کاهش تمایز و بنیادی ماندن سلول‌های بنیادی می‌شود. مهار شکافت میتوکندری منجر به بلوک اتوفاژی می-گردد و به‌عنوان رویکرد درمانی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد (۸۹). به این ترتیب میتوکندری در سلول‌های بنیادی سرطانی می‌تواند

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

هدف داروها و مهار کننده‌های مربوطه برای کنترل تومور قرار گیرد. با توجه‌به بیوژنزیس میتوکندری، آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند در مهار تعداد میتوکندری و متابولیسم آن مؤثر باشد.

روش‌های درمانی مبتنی بر متابولیسم و عملکرد سلول‌های بنیادی سرطانی

سلول‌های بنیادی سرطانی با انعطاف‌پذیری در متابولیسم فسفوریلاسیون اکسیداتیو و گلیکولیزیس در شرایط مختلف برای زنده ماندن شناخته می‌شود(۹۰،۶۷). بنابراین مهار فسفوریلاسیون اکسیداتیو با استفاده از داروهایی که میتوکندری را مورد هدف قرار می‌دهند می‌تواند از وقوع متابولیسم نجات جلوگیری کرده و آن‌ها را نسبت‌به داروی دوم از جمله داروهای شیمی درمانی که سلول‌های سرطانی گلیکولیتیکی در حال تکثیر را مورد هدف قرار می‌دهد حساس کنند (۹۱). سلول‌های بنیادی سرطانی نسبت‌به داروهایی که میتوکندری را مورد هدف قرار می‌دهند بسیار حساس هستند. بنابراین مهار متابولیسم اکسیداتیو در این سلول‌ها می‌تواند یکی از استراتژی‌های درمان باشد (۹۲). استفاده از متفورمین به‌عنوان مهارکننده مسیر اکسیداتیو نتایج خوبی را در جلوگیری از رشد تومور از خود نشان داده است هرچند این اثرها به‌صورت کوتاه مدت بوده و مقاومت نسبت‌به درمان مشاهده شده است (۹۳). بنفورمین جزوء گروه ترکیب‌های بی‌گوانید همراه با متفورمین نتایج خوبی را در مهار کمپلکس میتوکندریایی ۱ نشان داده است که سبب مهار تولید ATP و در نتیجه تجمع AMP می‌شود (۹۵،۹۴). اگرچه این داروها به‌عنوان داروهای دیابتی شناخته می شوند ولی به‌صورت توأم باهم خواص ضد سرطانی بسیار جالبی را از طریق هدف قرار دادن سلول‌های بنیادی سرطانی در سرطان‌های مختلف نشان داده‌اند (۹۱).

با توجه‌به منشاء باکتریایی میتوکندری‌های سلول‌های یوکاریوت، استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند به‌عنوان یک روش مؤثر برای تنظیم متابولیسم میتوکندری سلول‌های بنیادی سرطانی مورد استفاده قرار گیرد (۹۶). استفاده از آنتی‌بیوتیک‌های متعددی از جمله آزیترومایسین، تتراسایکلین و سالینومایسین نتایج پیش‌کلینیکی و کلینیکی خوبی را از طریق اثر بر روی متابولیسم میتوکندری و به دنبال آن اثر بر روی بقای سلول‌های بنیادی سرطانی از خود نشان داده‌اند. که می‌تواند به‌عنوان استراتژی‌های درمانی مدنظر قرار بگیرد (۹۸،۹۷). Bedaquiline که تحت عنوان TMC207 نیز شناخته می‌شود و از نظر تکاملی به‌خوبی در میان پروکاریوت‌ها و یوکاریوت‌ها حفظ شده است سنتز ATP میتوکندریایی را مهار می‌کند (۹۹). سنتز ATP میتوکندریایی در سلول‌های نرمال حساسیت بسیار کمی به این دارو نشان می‌دهند (۱۰۰). اگرچه شناخت کمی در مورد تأثیر داروی Bedaquiline در سلول‌های سرطانی وجود دارد. آخرین یافته‌ها نشان داده است که این دارو به‌صورت اختصاصی سلول‌های بنیادی سرطانی را مورد هدف قرار می‌دهد. چرا که تداخلی در تکثیر سلول‌های سرطانی پستان تأثیری ایجاد نکرده ولی به‌طور کارآمد جمعیت سلولی سلول‌های بنیادی را کاهش داده و از تشکیل اسفیرهای بنیادی جلوگیری می‌کند (۱۰۰).

با توجه‌به اهمیت متوفاژی در عملکرد سلول‌های بنیادی سرطانی تا به امروز داروهای محدودی از جمله Mdivi-1 (89) bafilomycin A1, 3-methyladenine, chloroquine, hydroxychloroquin, isoquinoline alkaloid و liensinine 1 (87, 101) به‌عنوان مهارکننده‌های میتوفاژی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. با توجه‌به این‌که این داروها میتوفاژی را به‌صورت غیرمستقیم مورد هدف قرار می‌دهند ممکن است مکانیسم‌های عملکردی دیگری داشته باشند که باید مورد بررسی قرار بگیرد. در عین حال ادامه مطالعه‌ها برای یافتن دارویی که به‌طور مستقیم میتوفاژی را مهار کند می‌تواند به‌عنوان یک روش مؤثر برای حساس کردن سلول‌های بنیادی سرطان نسبت‌به درمان در نظر گرفته شود.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

مقاومتی نسبت‌به دارو را نشان نمی‌دهد. بنابراین افزایش سطح ROS به حد سمی می‌تواند یکی از راهکارهای کلیدی برای از بین بردن سلول‌های بنیادی سرطان باشد (۱۰۲). پارتنولید، یک لاکتون سسکوئیترپن جدا شده از گیاهان مختلف است که فعالیت ضدسرطانی خوبی را از طریق ایجاد اختلال در فسفوریلاسیون و القا افزایش ROS را نشان داده است (۱۰۳). این دارو خاصیت القا آپوپتوز در سلول‌های بنیادی سرطانی از جمله سرطان نازوفارنکس (۱۰۴)، پستان سرطان (۱۰۵)، سرطان خون حاد میلوئیدی (۱۰۶) نشان داده است.

علاوه‌بر گلیکولیز، اکسیداسیون اسیدهای چرب میتوکندریایی برای خاصیت خود تجدیدی سلول‌های بنیادی سرطانی ضروری به‌نظر می‌رسد (۱۰۷). اکسیداسیون اسیدهای چرب میتوکندریایی نیز ممکن است از طریق چندین مکانیسم از جمله کاهش ROS، سوخت‌رسانی به سلول‌های در حال تکثیر در زمانی‌که متابولیسم گلوکز محدود شده است برای زنده ماندن سلول‌های بنیادی سرطانی کمک کند (۱۰۸). بنابراین به‌تازگی، مهار دارویی اکسیداسیون اسیدهای چرب میتوکندریایی به‌عنوان یک استراتژی درمان برای نابودی سلول‌های بنیادی سرطانی می‌تواند به‌کار رود (۱۰۹). تا به امروز بیش‌ترین رویکرد تجربی برای مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب میتوکندریایی بر مهار کارنیتین پالمیتوئیل ترانسفراز نوع ۱ (CPT1) متمرکز شده است. این پروتئین به‌عنوان پروتئین غشایی میتوکندری خارجی به‌عنوان آنزیم تنظیم کننده سرعت انتقال اسیدهای چرب به میتوکندری عمل می‌کند (۱۱۰). نقش اتوموکسیر (etomoxir) به‌عنوان یک مهارکننده قوی برای CPT1 در نابودی سلول‌های بنیادی سرطانی خون و پستان ثابت شده است (۱۱۲،۱۱۱). آووکاتین B (Avocatin B) یک لیپید مشتق از میوه آووکادو به‌عنوان درمان انتخابی جدید که سلول‌های بنیادی سرطان میلوییدی حاد را از طریق مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب به‌وسیله اکسیداسیون اسیدهای چرب در خاصیت خود تجدیدی سلول‌های بنیادی سرطانی ترکیب این داروها با داروهای ضدسرطانی مرسوم می‌تواند در طیف وسیعی از سرطان‌ها به کار گرفته شود.

سلول‌های بنیادی سرطانی با آستانه آپوپتوز بالاتر نسبت‌به سلول‌های غیر بنیادی سرطانی مقاومت بالایی نسبت‌به درمان‌های رایج نشان می‌دهند (۱۱۴). کاهش حساسیت سلول‌های بنیادی سرطانی نسبت‌به تحریکات آپوپتوزی ناشی از اختلال در بیان خانواده BCL-2 به‌صورت افزایش در بیان پروتئین‌های آنتی-آپوپتوتیک BCL-2 و BCL-XL و کاهش بیان پروتئین‌های پرو آپوپتوتیک BAX ارتباط داده می-شود (۹۱).یافته‌های اخیر نشان داده‌اند که کاستن آستانه میتوکندریایی آپوپتوزی می‌تواند به‌عنوان یکی از استراتژی‌های درمان مدنظر قرار بگیرد (۱۱۶،۱۱۵). Venetoclax (ABT-199) به‌خاطر شباهت عملکرد داروی مقلد BH3 هم نامیده می‌شود با بلوک پروتئین های آنتی‌آپوپتوتیک برای درمان لوسمی لنفوسیتی مزمن عود یا مقاوم در کلینیک مورد استفاده قرار می گیرد (۱۱۷). با توجه‌به این‌که عود و مقاومت بدخیمی‌ها با سلول‌های بنیادی سرطانی ارتباط مستقیمی دارد می‌تواند برای ایجاد آپوپتوز در سلول-های بنیادی سرطانی مورد استفاده قرار گیرد.

navitoclax (ABT-263) داروی دیگر مقلد BH3 طیفی از پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوز موجود در غشای بیرونی میتوکندری از جمله BCL-2, BCL-XL و BCL-W را مهار می‌کند (۱۱۸). و پتانسیل نابودی سلول‌های بنیادی سرطانی را دارا است (۱۱۹). نتایج مشابهی در استفاده از ABT-737 با از بین رفتن سلول‌های بنیادی سرطانی در لوکمی میلوئیدی مزمن به‌دست آمده است (۱۱۵). استراتژی دیگر برای القا آپوپتوز در سلول‌های بنیادی سرطانی می‌تواند از طریق فعال کردن مستقیم پروتئین‌های پروآپوپتوتیک اتفاق بیفتد. مولکول غیرپپتیدی BTC-8 از طریق

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

فعال کردن مستقیم BAX به‌عنوان پروتئین پروآپوپتوتیک می‌تواند در نابودی سلول‌های بنیادی سرطانی مثل گلیوبلاستوما مورد استفاده قرار بگیرد (۱۲۱،۱۲۰)

خانواده BCL-2 به‌عنوان تنظیم کننده‌های متابولیکی نیز شناخته می‌شوند. اگرچه مکانیسم دقیق بیان بالای BCL-2 در سلول‌های بنیادی سرطانی مقاوم‌به درمان شناخته نشده است ولی جابه‌جایی کروموزومی به‌عنوان یک احتمال مطرح است (۱۲۳،۱۲۲). نقش متابولیکی آن به‌وسیله حضور BAD (Bcl-2 associated death promotor) در کمپلکس گلوکوکیناز ثابت شده است (۱۲۴). اجتماع کمپلکس گلوکوکیناز و BAD باعث تحریک گلیکولیز شده و بقا و تکثیر سلول‌های بنیادی سرطانی را باعث می‌شود. بنابراین دفسفوریلاسیون BAD سلول را می‌تواند به سمت مرگ سوق داده و تأمین نیازهای متابولیکی از طریق برداشت گلوکز را مختل کند (۱۲۵).

با توجه‌به افزایش بیان پروتئین‌های ABC در سلول‌های بنیادی سرطانی در مقایسه با سلول‌های بنیادی غیر سرطانی و بافت‌های سالم طبیعی، مهار پروتئین‌های ABC، یکی از راهکارهای موجود برای غلبه‌بر مقاومت به شیمی درمانی است (۱۲۶). این انتقال دهنده‌ها از طریق انتقال مواد شیمی درمانی به بیرون از سلول سبب مقاومت سلول‌ها نسبت‌به درمان شده از طرف دیگر از طریق انتقال مولکول‌های پیام رسان باعث توموزایی می‌شود (۱۲۸،۱۲۷). از طریق آزمایش‌های دقیق ثابت شده که سلول‌های بنیادی در سرطان پستان با افزایش بیان ABCB1 بر سطح خود مقاومت بسیار بالایی نسبت‌به داروهای شیمی درمانی روتین مربوطه از جمله دوکسوروبیسن نشان می‌دهند (۳۵). Frank و همکاران نشان داده‌اند که مقاومت‌به داروی دوکسوروبیسن در سلول‌های ملانوما از طریق بیان بیش از حد ABCB5 ایجاد شده است به‌صورتی که استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال بر علیه ABCB5 می‌تواند برای القا حساسیت نسبت‌به داروی دوکسوروبیسن در این سلول‌ها به‌کار گرفته شود (۱۲۹). براساس نتایج حاصل از مطالعه‌های مختلف استفاده از مهارکننده‌های کارآمد می‌تواند برای غلبه‌بر مقاومت سلول‌های بنیادی سرطانی مورد استفاده قرار بگیرد. به‌عنوان مثال Marcelletti و همکاران از زوسوکویدار به‌عنوان مهار کننده ABCB1 برای حساس کردن سلول‌های بنیادی سرطانی در سرطان خون حاد میلوئیدی استفاده کرده‌اند (۱۳۰). اما اغلب کارآزمایی‌های بالینی در استفاده از مهارکننده‌ها در میانه راه متوقف می‌شود چرا که سلول‌های بنیادی نرمال از جمله سلول‌های بنیادی خونساز، سلول‌های بنیادی سوماتیک و سلول‌های بنیادی مزانشیمی برای محافظت خود از مواد کشنده انتقال دهنده‌های ABC را در سطح خود بیان می‌کنند (۱۳۱).

راهکارهای نوین درمان سلول‌های بنیادی سرطانی

تجمع سلول‌های بنیادی سرطانی سبب مقاومت‌به درمان و یا عود مجدد تومورهای تحت درمان می‌شود. هدف قرار دادن قسمت‌های مختلف ریز محیط تومور به‌منظور ریشه‌کنی سلول‌های مقاوم توموری به‌خصوص سلول‌های بنیادی توموری به‌عنوان راهکارهای ممکن می‌تواند برای درمان در نظر گرفته شود. از نوین‌ترین راهکارها استفاده هدفمند از سیستم دارورسانی بر پایه نانوذرات می‌تواند باشد. با استفاده از نانوحامل‌های مختلف مثل لیپوزوم‌ها و میسل‌های مختلف می‌توان دارو را به‌صورت هدفمند به سلول‌های سرطانی رساند (۱۳۳،۱۳۲). سالینومایسین از جمله این داروها است که پتانسیل بالایی در نابودی سلول‌های بنیادی سرطان پستان نشان داده اما به‌خاطر سمیت دارای محدودیت کاربرد است (۱۳۴). کورکومین و آنالوگ‌های مختلف آن به‌صورت وسیع برای هدف قرار دادن مارکرهای سطحی سلول‌های بنیادی از جمله CD133 مورد استفاده قرار گرفته است (۱۳۵). رویکرد دیگر، استفاده از مهارکننده‌های RNA اختصاصی برای خاموش کردن ژن‌های فعال مرتبط با مقاومت دارویی در سلول‌های بنیادی سرطان است. (۱۳۶). روش دیگر استفاده از نانوذرات طلا است

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

که با استفاده از آنتی‌بادی‌های اختصاصی علیه مارکرهای سطحی توموری به محل هدف رسانده و سپس با فتودینامیک تراپی گرما را به‌صورت موضعی در ریز محیط تومور بالا برده وسبب نابودی نیچ سلول-های توموری خواهد شد (۱۳۸،۱۳۷). در درمان تومورهای جامد توزیع یکسان دارو در ریز محیط تومور بسیار حائز اهمیت است و از طرفی نفوذ نانوذرات لیپیدی و یا پلی‌مری حاوی دارو به نواحی نکروزی و یا هیپوکسیک تومور مشکل است همراهی امواج اولتراسونیک با این کار می‌تواند بسیار کارآمد باشد که در مطالعه‌های جدید مدنظر قرار گرفته است (۱۳۹).

بحث و نتیجه گیری

برای این‌که در درمان سرطان بتوان به موفقیتی دایمی دست پیدا کرد باید بر روی سلول‌های بنیادی تمرکز کرد اما علی‌رغم پیشرفت‌های بسیار دانش ما در مورد این جمعیت سلولی بسیار ناچیز است و ناشناخته‌های بسیاری را باید کشف و بررسی کرد. شناخت سلول-های بنیادی سرطانی درک ما را از ارائه درمان مناسب بهتر می‌کند. وقوع پارازیت سلولی در طی رشد تومور که در طی آن سلول‌های بنیادی می‌تواند طیف وسیعی از انواع سلول‌ها را به‌وجود بیاورد مورد توجه خاصی قرار گرفته است به‌طوری‌که تغییرهای ژنتیکی باعث به‌وجود آمدن فنوتیپ‌های منحصر به‌فردی می-شوند بنابراین با تجزیه و تحلیل نقشه تمامی ژن‌های موجود در یک توده توموری به‌احتمال بتوان به راهکار مناسبی برای نابودی آن‌ها دست یافت. اکثر محققان امروزه بر این عقیده‌اند که به‌جای درمان تومورهای جامد باید تمرکز اصلی در چگونگی حذف سلول‌های توموری بنیادی منعطف گردد. کنترل متابولیسم سلول‌های بنیادی با اثرگذاری بر عملکرد و تعداد میتوکندری‌ها با استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها می‌تواند یکی از موارد اصلی درمان باشد.

سپاسگزاری

از مرکز تحقیقات کاربردی داروئی دانشگاه علوم پزشکی تبریز کمال سپاسگزاری را دارم. این تحقیق درگرنت ۱۰ درصد محققین برتر دانشگاه نوشته شده است (کد اخلاقی طرح: IR.TBZMED.REC.1397.609).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

منابع

1. Fujimaki K, Yao G. Crack the state of silence: Tune the depth of cellular quiescence for cancer therapy. Molecular & cellular oncology. 2018;5(1):e1403531.

2. Liu Q, Gu J, Zhang E, He L, Yuan Z-x. Targeted Delivery of Therapeutics to Urological Cancer Stem Cells. Current Pharmaceutical Design. 2020.

3. Pattabiraman DR, Weinberg RA. Tackling the cancer stem cells—what challenges do they pose? Nature reviews Drug discovery. 2014;13(7):497-512.

4. Brooks MD, Burness ML, Wicha MS. Therapeutic implications of cellular heterogeneity and plasticity in breast cancer. Cell stem cell. 2015;17(3):260-71.

5. Brooks MD, Wicha MS. Tumor twitter: cellular communication in the breast cancer stem cell niche. Cancer discovery. 2015;5(5):469-71.

6. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. CA: a cancer journal for clinicians. 2019;69(5):363-85.

7. Borah A, Raveendran S, Rochani A, Maekawa T, Kumar D. Targeting self-renewal pathways in cancer stem cells: clinical implications for cancer therapy. Oncogenesis. 2015;4(11):e177-e.

8. Yuan S, Wang F, Chen G, Zhang H, Feng L, Wang L, et al. Effective elimination of cancer stem cells by a novel drug combination strategy. Stem Cells. 2013;31(1):23-34.

9. Villalba M, Rathore MG, Lopez-Royuela N, Krzywinska E, Garaude J, Allende-Vega N. From tumor cell metabolism to tumor immune escape. The international journal of biochemistry & cell biology. 2013;45(1):106-13.

10. Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. Cell. 2008;134(5):703-7.

11. Hay N. Reprogramming glucose metabolism in cancer: can it be exploited for cancer therapy? Nature Reviews Cancer. 2016;16(10):635.

12. Diaz-Ruiz R, Rigoulet M, Devin A. The Warburg and Crabtree effects: On the origin of cancer cell energy metabolism and of yeast glucose repression. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics. 2011;1807(6):568-76.

13. Hayashi Y, Yokota A, Harada H, Huang G. Hypoxia/pseudohypoxia-mediated activation of hypoxia-inducible factor-1α in cancer. Cancer science. 2019;110(5):1510.

14. Kuhajda FP. Fatty acid synthase and cancer: new application of an old pathway. Cancer research. 2006;66(12):5977-80.

15. Stone KR, Mickey DD, Wunderli H, Mickey GH, Paulson DF. Isolation of a human prostate carcinoma cell line (DU 145). International journal of cancer. 1978;21(3):274-81.

16. Parks SK, Mueller-Klieser W, Pouysségur J. Lactate and acidity in the cancer microenvironment. Annual Review of Cancer Biology. 2020;4:141-58.

17. Maulana AF. Clinical and Molecular Effects of mtDNA Mutations in Humans. 2020.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

18. Ko YS, Jin H, Lee JS, Park SW, Chang KC, Kang KM, et al. Radioresistant breast cancer cells exhibit increased resistance to chemotherapy and enhanced invasive properties due to cancer stem cells. Oncology Reports. 2018;40(6):3752-62.

19. Vessoni AT, Filippi-Chiela EC, Lenz G, Batista LFZ. Tumor propagating cells: drivers of tumor plasticity, heterogeneity, and recurrence. Oncogene. 2020;39(10):2055-68.

20. Taylor MD, Poppleton H, Fuller C, Su X, Liu Y, Jensen P, et al. Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. Cancer cell. 2005;8(4):323-35.

21. Wilting RH, Dannenberg J-H. Epigenetic mechanisms in tumorigenesis, tumor cell heterogeneity and drug resistance. Drug Resistance Updates. 2012;15(1-2):21-38.

22. Csermely P, Hódsági J, Korcsmáros T, Módos D, Perez-Lopez ÁR, Szalay K, et al., editors. Cancer stem cells display extremely large evolvability: alternating plastic and rigid networks as a potential mechanism: network models, novel therapeutic target strategies, and the contributions of hypoxia, inflammation and cellular senescence. Seminars in cancer biology; 2015: Elsevier.

23. Steinbichler TB, Savic D, Dudás J, Kvitsaridze I, Skvortsov S, Riechelmann H, et al., editors. Cancer stem cells and their unique role in metastatic spread. Seminars in cancer biology; 2020: Elsevier.

24. Leon G, MacDonagh L, Finn SP, Cuffe S, Barr MP. Cancer stem cells in drug resistant lung cancer: Targeting cell surface markers and signaling pathways. Pharmacology & therapeutics. 2016;158:71-90.

25. Toh TB, Lim JJ, Chow EK-H. Epigenetics in cancer stem cells. Molecular cancer. 2017;16(1):29.

26. Johannessen T-CA, Bjerkvig R, Tysnes BB. DNA repair and cancer stem-like cells–potential partners in glioma drug resistance? Cancer treatment reviews. 2008;34(6):558-67.

27. Li L, Neaves WB. Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters. Cancer research. 2006;66(9):4553-7.

28. Ioannou M, Serafimidis I, Arnes L, Sussel L, Singh S, Vasiliou V, et al. ALDH1B1 is a potential stem/progenitor marker for multiple pancreas progenitor pools. Developmental biology. 2013;374(1):153-63.

29- Afify SM, Seno M. Conversion of stem cells to cancer stem cells: undercurrent of cancer initiation. Cancers. 2019;11(3):345.

30. Dzobo K, Senthebane DA, Ganz C, Thomford NE, Wonkam A, Dandara C. Advances in therapeutic targeting of cancer stem cells within the tumor microenvironment: An updated review. Cells. 2020;9(8):1896.

31. Yip N, Fombon I, Liu P, Brown S, Kannappan V, Armesilla A, et al. Disulfiram modulated ROS–MAPK and NFκB pathways and targeted breast cancer cells with cancer stem cell-like properties. British journal of cancer. 2011;104(10):1564-74.

32. Zhang S, Yang Z, Qi F. Aldehyde dehydrogenase-positive melanoma stem cells in tumorigenesis, drug resistance and anti-neoplastic immunotherapy. Molecular Biology Reports. 2020:1-9.

33. Shibata M, Hoque MO. Targeting cancer stem cells: a strategy for effective eradication of cancer. Cancers. 2019;11(5):732.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

34. Boesch M, Zeimet AG, Rumpold H, Gastl G, Sopper S, Wolf D. Drug transporter-mediated protection of cancer stem cells from ionophore antibiotics. Stem cells translational medicine. 2015;4(9):1028-32.

35. Wright MH, Calcagno AM, Salcido CD, Carlson MD, Ambudkar SV, Varticovski L. Brca1 breast tumors contain distinct CD44+/CD24-and CD133+ cells with cancer stem cell characteristics. Breast Cancer Research. 2008;10(1):R10.

36. Moitra K. Overcoming multidrug resistance in cancer stem cells. BioMed research international. 2015;2015.

37. Sun H, Wang S, Yan S, Zhang Y, Nelson PJ, Jia H, et al. Therapeutic strategies targeting cancer stem cells and their microenvironment. Frontiers in oncology. 2019;9:1104.

38. Sun Q, Wang Y, Desgrosellier JS. Combined Bcl-2/Src inhibition synergize to deplete stem-like breast cancer cells. Cancer letters. 2019;457:40-6.

39. Dzobo K, Senthebane DA, Rowe A, Thomford NE, Mwapagha LM, Al-Awwad N, et al. Cancer stem cell hypothesis for therapeutic innovation in clinical oncology? Taking the root out, not chopping the leaf. Omics: a journal of integrative biology. 2016;20(12):681-91.

40. Gascoigne KE, Taylor SS. How do anti-mitotic drugs kill cancer cells? Journal of cell science. 2009;122(15):2579-85.

41. Gallmeier E, Hermann PC, Mueller MT, Machado JG, Ziesch A, De Toni EN, et al. Inhibition of Ataxia Telangiectasia-and Rad3-related function abrogates the in vitro and in vivo tumorigenicity of human colon cancer cells through depletion of the CD133+ tumor-initiating cell fraction. Stem Cells. 2011;29(3):418-29.

42. Abad E, Graifer D, Lyakhovich A. DNA damage response and resistance of cancer stem cells. Cancer Letters. 2020;474:106-17.

43. Rizzo S, Hersey JM, Mellor P, Dai W, Santos-Silva A, Liber D, et al. Ovarian cancer stem cell–like side populations are enriched following chemotherapy and overexpress EZH2. Molecular cancer therapeutics. 2011;10(2):325-35.

44. Chen J, Li Y, Yu T-S, McKay RM, Burns DK, Kernie SG, et al. A restricted cell population propagates glioblastoma growth after chemotherapy. Nature. 2012;488(7412):522-6.

45. Lombardo Y, Scopelliti A, Cammareri P, Todaro M, Iovino F, Ricci–Vitiani L, et al. Bone morphogenetic protein 4 induces differentiation of colorectal cancer stem cells and increases their response to chemotherapy in mice. Gastroenterology. 2011;140(1):297-309. e6.

46. Soeda A, Park M, Lee D, Mintz A, Androutsellis-Theotokis A, McKay R, et al. Hypoxia promotes expansion of the CD133-positive glioma stem cells through activation of HIF-1α. Oncogene. 2009;28(45):3949-59.

47. Phi LTH, Sari IN, Yang Y-G, Lee S-H, Jun N, Kim KS, et al. Cancer stem cells (CSCs) in drug resistance and their therapeutic implications in cancer treatment. Stem cells international. 2018;2018.

48. Heddleston J, Li Z, Lathia J, Bao S, Hjelmeland A, Rich J. Hypoxia inducible factors in cancer stem cells. British journal of cancer. 2010;102(5):789-95.

49. Lee SH, Do SI, Lee HJ, Kang HJ, Koo BS, Lim YC. Notch1 signaling contributes to stemness in head and neck squamous cell carcinoma. Laboratory investigation. 2016;96(5):508-16.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

50. D'Angelo RC, Ouzounova M, Davis A, Choi D, Tchuenkam SM, Kim G, et al. Notch reporter activity in breast cancer cell lines identifies a subset of cells with stem cell activity. Molecular cancer therapeutics. 2015;14(3):779-87.

51. Wang R, Chadalavada K, Wilshire J, Kowalik U, Hovinga KE, Geber A, et al. Glioblastoma stem-like cells give rise to tumour endothelium. Nature. 2010;468(7325):829-33.

52. Chatterjee A, Rodger EJ, Eccles MR, editors. Epigenetic drivers of tumourigenesis and cancer metastasis. Seminars in cancer biology; 2018: Elsevier.

53. Dawson MA. The cancer epigenome: Concepts, challenges, and therapeutic opportunities. Science. 2017;355(6330):1147-52.

54. Möller M, Schotanus K, Soyer JL, Haueisen J, Happ K, Stralucke M, et al. Destabilization of chromosome structure by histone H3 lysine 27 methylation. PLoS genetics. 2019;15(4):e1008093.

55. Li F, Wu R, Cui X, Zha L, Yu L, Shi H, et al. Histone deacetylase 1 (HDAC1) negatively regulates thermogenic program in brown adipocytes via coordinated regulation of histone H3 lysine 27 (H3K27) deacetylation and methylation. Journal of Biological Chemistry. 2016;291(9):4523-36.

56. Pan Y, Ma S, Cao K, Zhou S, Zhao A, Li M, et al. Therapeutic approaches targeting cancer stem cells. Journal of Cancer Research and Therapeutics. 2018;14(7):1469.

57. Ghoshal P, Nganga AJ, Moran-Giuati J, Szafranek A, Johnson TR, Bigelow AJ, et al. Loss of the SMRT/NCoR2 corepressor correlates with JAG2 overexpression in multiple myeloma. Cancer research. 2009;69(10):4380-7.

58. Zhang J, Yuan B, Zhang H, Li H. Human epithelial ovarian cancer cells expressing CD105, CD44 and CD106 surface markers exhibit increased invasive capacity and drug resistance. Oncology letters. 2019;17(6):5351-60.

59. Bure IV, Nemtsova MV, Zaletaev DV. Roles of E-cadherin and Noncoding RNAs in the Epithelial–mesenchymal Transition and Progression in Gastric Cancer. International journal of molecular sciences. 2019;20(12):2870.

60. Massagué J. TGFβ signalling in context. Nature reviews Molecular cell biology. 2012;13(10):616-30.

61. Guan T, Dominguez CX, Amezquita RA, Laidlaw BJ, Cheng J, Henao-Mejia J, et al. ZEB1, ZEB2, and the miR-200 family form a counterregulatory network to regulate CD8+ T cell fates. Journal of Experimental Medicine. 2018;215(4):1153-68.

62. Yu H, Zhang C, Wu Y. Research progress in cancer stem cells and their drug resistance. Chinese journal of cancer. 2010;29(3):261.

63. Menendez JA, Alarcón T. Metabostemness: a new cancer hallmark. Frontiers in oncology. 2014;4:262.

64. Margineantu DH, Hockenbery DM. Mitochondrial functions in stem cells. Current Opinion in Genetics & Development. 2016;38:110-7.

65. Prieto J, León M, Ponsoda X, Sendra R, Bort R, Ferrer-Lorente R, et al. Early ERK1/2 activation promotes DRP1-dependent mitochondrial fission necessary for cell reprogramming. Nature communications. 2016;7(1):1-13.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

66. Batlle E, Clevers H. Cancer stem cells revisited. Nature medicine. 2017;23(10):1124.

67. De Francesco EM, Sotgia F, Lisanti MP. Cancer stem cells (CSCs): metabolic strategies for their identification and eradication. Biochemical Journal. 2018;475(9):1611-34.

68. Luo M, Wicha MS. Metabolic plasticity of cancer stem cells. Oncotarget. 2015;6(34):35141.

69. Grazia Cipolleschi M, Marzi I, Santini R, Fredducci D, Cristina Vinci M, D'Amico M, et al. Hypoxia-resistant profile implies vulnerability of cancer stem cells to physiological agents, which suggests new therapeutic targets. Cell cycle. 2014;13(2):268-78.

70. Jones CL, Stevens BM, D'Alessandro A, Reisz JA, Culp-Hill R, Nemkov T, et al. Inhibition of amino acid metabolism selectively targets human leukemia stem cells. Cancer Cell. 2018;34(5):724-40. e4.

71. Ye H, Adane B, Khan N, Sullivan T, Minhajuddin M, Gasparetto M, et al. Leukemic stem cells evade chemotherapy by metabolic adaptation to an adipose tissue niche. Cell stem cell. 2016;19(1):23-37.

72. Krishan S, Richardson DR, Sahni S. Adenosine monophosphate–activated kinase and its key role in catabolism: Structure, regulation, biological activity, and pharmacological activation. Molecular pharmacology. 2015;87(3):363-77.

73. Toyama EQ, Herzig S, Courchet J, Lewis TL, Losón OC, Hellberg K, et al. AMP-activated protein kinase mediates mitochondrial fission in response to energy stress. Science. 2016;351(6270):275-81.

74. Yan C, Li T-S. Dual role of mitophagy in cancer drug resistance. Anticancer research. 2018;38(2):617-21.

75. Guo B, Tam A, Santi SA, Parissenti AM. Role of autophagy and lysosomal drug sequestration in acquired resistance to doxorubicin in MCF-7 cells. BMC cancer. 2016;16(1):762.

76. Naik PP, Mukhopadhyay S, Panda PK, Sinha N, Das CK, Mishra R, et al. Autophagy regulates cisplatin-induced stemness and chemoresistance via the upregulation of CD 44, ABCB 1 and ADAM 17 in oral squamous cell carcinoma. Cell proliferation. 2018;51(1):e12411.

77. Yan C, Luo L, Guo C-Y, Goto S, Urata Y, Shao J-H, et al. Doxorubicin-induced mitophagy contributes to drug resistance in cancer stem cells from HCT8 human colorectal cancer cells. Cancer letters. 2017;388:34-42.

78. Xie Q, Wu Q, Horbinski CM, Flavahan WA, Yang K, Zhou W, et al. Mitochondrial control by DRP1 in brain tumor initiating cells. Nature neuroscience. 2015;18(4):501.

79. Katajisto P, Döhla J, Chaffer CL, Pentinmikko N, Marjanovic N, Iqbal S, et al. Asymmetric apportioning of aged mitochondria between daughter cells is required for stemness. Science. 2015;348(6232):340-3.

80. Jang Y-Y, Sharkis SJ. A low level of reactive oxygen species selects for primitive hematopoietic stem cells that may reside in the low-oxygenic niche. Blood. 2007;110(8):3056-63.

81. Ciavardelli D, Rossi C, Barcaroli D, Volpe S, Consalvo A, Zucchelli M, et al. Breast cancer stem cells rely on fermentative glycolysis and are sensitive to 2-deoxyglucose treatment. Cell death & disease. 2014;5(7):e1336-e.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

82. Emmink BL, Verheem A, Van Houdt WJ, Steller EJ, Govaert KM, Pham TV, et al. The secretome of colon cancer stem cells contains drug-metabolizing enzymes. Journal of proteomics. 2013;91:84-96.

83. Liao J, Qian F, Tchabo N, Mhawech-Fauceglia P, Beck A, Qian Z, et al. Ovarian cancer spheroid cells with stem cell-like properties contribute to tumor generation, metastasis and chemotherapy resistance through hypoxia-resistant metabolism. PloS one. 2014;9(1):e84941.

84. Wang C, Li Z, Lu Y, Du R, Katiyar S, Yang J, et al. Cyclin D1 repression of nuclear respiratory factor 1 integrates nuclear DNA synthesis and mitochondrial function. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006;103(31):11567-72.

85. Sakamaki T, Casimiro MC, Ju X, Quong AA, Katiyar S, Liu M, et al. Cyclin D1 determines mitochondrial function in vivo. Molecular and cellular biology. 2006;26(14):5449-69.

86. Lee W, St John J. The control of mitochondrial DNA replication during development and tumorigenesis. Ann NY Acad Sci. 2015;1350(95):106.

87. Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A, Abedin MJ, Abeliovich H, Acevedo Arozena A, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy. Autophagy. 2016;12(1):1-222.

88. Twig G, Elorza A, Molina AJ, Mohamed H, Wikstrom JD, Walzer G, et al. Fission and selective fusion govern mitochondrial segregation and elimination by autophagy. The EMBO journal. 2008;27(2):433-46.

89. Liu K, Lee J, Kim JY, Wang L, Tian Y, Chan ST, et al. Mitophagy controls the activities of tumor suppressor p53 to regulate hepatic cancer stem cells. Molecular cell. 2017;68(2):281-92. e5.

90. Sancho P, Barneda D, Heeschen C. Hallmarks of cancer stem cell metabolism. British journal of cancer. 2016;114(12):1305-12.

91. Skoda J, Borankova K, Jansson PJ, Huang ML-H, Veselska R, Richardson DR. Pharmacological targeting of mitochondria in cancer stem cells: An ancient organelle at the crossroad of novel anti-cancer therapies. Pharmacological research. 2019;139:298-313.

92. Lamb R, Ozsvari B, Lisanti CL, Tanowitz HB, Howell A, Martinez-Outschoorn UE, et al. Antibiotics that target mitochondria effectively eradicate cancer stem cells, across multiple tumor types: treating cancer like an infectious disease. Oncotarget. 2015;6(7):4569.

93. Mayer M, Klotz L, Venkateswaran V. Metformin and prostate cancer stem cells: a novel therapeutic target. Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2015;18(4):303-9.

94. Wheaton WW, Weinberg SE, Hamanaka RB, Soberanes S, Sullivan LB, Anso E, et al. Metformin inhibits mitochondrial complex I of cancer cells to reduce tumorigenesis. elife. 2014;3:e02242.

95- Hirsch HA, Iliopoulos D, Tsichlis PN, Struhl K. Metformin selectively targets cancer stem cells, and acts together with chemotherapy to block tumor growth and prolong remission. Cancer research. 2009;69(19):7507-11.

96. Zimorski V, Ku C, Martin WF, Gould SB. Endosymbiotic theory for organelle origins. Current opinion in microbiology. 2014;22:38-48.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

97. An H, Kim JY, Oh E, Lee N, Cho Y, Seo JH. Salinomycin promotes anoikis and decreases the CD44+/CD24-stem-like population via inhibition of STAT3 activation in MDA-MB-231 cells. PloS one. 2015;10(11):e0141919.

98. Lamb R, Harrison H, Hulit J, Smith DL, Lisanti MP, Sotgia F. Mitochondria as new therapeutic targets for eradicating cancer stem cells: Quantitative proteomics and functional validation via MCT1/2 inhibition. Oncotarget. 2014;5(22):11029.

99. Haagsma AC, Abdillahi-Ibrahim R, Wagner MJ, Krab K, Vergauwen K, Guillemont J, et al. Selectivity of TMC207 towards mycobacterial ATP synthase compared with that towards the eukaryotic homologue. Antimicrobial agents and chemotherapy. 2009;53(3):1290-2.

100. Fiorillo M, Lamb R, Tanowitz HB, Cappello AR, Martinez-Outschoorn UE, Sotgia F, et al. Bedaquiline, an FDA-approved antibiotic, inhibits mitochondrial function and potently blocks the proliferative expansion of stem-like cancer cells (CSCs). Aging (Albany NY). 2016;8(8):1593.

101. Zhou J, Li G, Zheng Y, Shen H-M, Hu X, Ming Q-L, et al. A novel autophagy/mitophagy inhibitor liensinine sensitizes breast cancer cells to chemotherapy through DNM1L-mediated mitochondrial fission. Autophagy. 2015;11(8):1259-79.

102. Sancho P, Burgos-Ramos E, Tavera A, Kheir TB, Jagust P, Schoenhals M, et al. MYC/PGC-1α balance determines the metabolic phenotype and plasticity of pancreatic cancer stem cells. Cell metabolism. 2015;22(4):590-605.

103. Carlisi D, Buttitta G, Di Fiore R, Scerri C, Drago-Ferrante R, Vento R, et al. Parthenolide and DMAPT exert cytotoxic effects on breast cancer stem-like cells by inducing oxidative stress, mitochondrial dysfunction and necrosis. Cell death & disease. 2016;7(4):e2194-e.

104. Liao K, Xia B, Zhuang Q-Y, Hou M-J, Zhang Y-J, Luo B, et al. Parthenolide inhibits cancer stem-like side population of nasopharyngeal carcinoma cells via suppression of the NF-κB/COX-2 pathway. Theranostics. 2015;5(3):302.

105. Carlisi D, De Blasio A, Drago-Ferrante R, Di Fiore R, Buttitta G, Morreale M, et al. Parthenolide prevents resistance of MDA-MB231 cells to doxorubicin and mitoxantrone: the role of Nrf2. Cell death discovery. 2017;3(1):1-12.

106. Guzman ML, Rossi RM, Karnischky L, Li X, Peterson DR, Howard DS, et al. The sesquiterpene lactone parthenolide induces apoptosis of human acute myelogenous leukemia stem and progenitor cells. Blood. 2005;105(11):4163-9.

107. Ito K, Carracedo A, Weiss D, Arai F, Ala U, Avigan DE, et al. A PML–PPAR-δ pathway for fatty acid oxidation regulates hematopoietic stem cell maintenance. Nature medicine. 2012;18(9):1350.

108. Yi M, Li J, Chen S, Cai J, Ban Y, Peng Q, et al. Emerging role of lipid metabolism alterations in Cancer stem cells. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2018;37(1):118.

109. Camarda R, Zhou AY, Kohnz RA, Balakrishnan S, Mahieu C, Anderton B, et al. Inhibition of fatty acid oxidation as a therapy for MYC-overexpressing triple-negative breast cancer. Nature medicine. 2016;22(4):427-32.

110. Currie E, Schulze A, Zechner R, Walther TC, Farese Jr RV. Cellular fatty acid metabolism and cancer. Cell metabolism. 2013;18(2):153-61.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

111. Wang T, Fahrmann JF, Lee H, Li Y-J, Tripathi SC, Yue C, et al. JAK/STAT3-regulated fatty acid β-oxidation is critical for breast cancer stem cell self-renewal and chemoresistance. Cell metabolism. 2018;27(1):136-50. e5.

112. Samudio I, Harmancey R, Fiegl M, Kantarjian H, Konopleva M, Korchin B, et al. Pharmacologic inhibition of fatty acid oxidation sensitizes human leukemia cells to apoptosis induction. The Journal of clinical investigation. 2010;120(1):142-56.

113. Lee EA, Angka L, Rota S-G, Hanlon T, Mitchell A, Hurren R, et al. Targeting mitochondria with avocatin B induces selective leukemia cell death. Cancer research. 2015;75(12):2478-88.

114. Safa AR. Resistance to cell death and its modulation in cancer stem cells. Critical Reviews™ in Oncogenesis. 2016;21(3-4).

115. Gilormini M, Malesys C, Armandy E, Manas P, Guy J-B, Magné N, et al. Preferential targeting of cancer stem cells in the radiosensitizing effect of ABT-737 on HNSCC. Oncotarget. 2016;7(13):16731.

116. Carter BZ, Mak PY, Mu H, Zhou H, Mak DH, Schober W, et al. Combined targeting of BCL-2 and BCR-ABL tyrosine kinase eradicates chronic myeloid leukemia stem cells. Science translational medicine. 2016;8(355):355ra117-355ra117.

117. Roberts A, Huang D. Targeting BCL2 with BH3 mimetics: basic science and clinical application of venetoclax in chronic lymphocytic leukemia and related B cell malignancies. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2017;101(1):89-98.

118. Kipps TJ, Eradat H, Grosicki S, Catalano J, Cosolo W, Dyagil IS, et al. A phase 2 study of the BH3 mimetic BCL2 inhibitor navitoclax (ABT-263) with or without rituximab, in previously untreated B-cell chronic lymphocytic leukemia. Leukemia & lymphoma. 2015;56(10):2826-33.

119. Chen Q, Song S, Wei S, Liu B, Honjo S, Scott A, et al. ABT-263 induces apoptosis and synergizes with chemotherapy by targeting stemness pathways in esophageal cancer. Oncotarget. 2015;6(28):25883.

120. Daniele S, Pietrobono D, Costa B, Giustiniano M, La Pietra V, Giacomelli C, et al. Bax activation blocks self-renewal and induces apoptosis of human glioblastoma stem cells. ACS chemical neuroscience. 2018;9(1):85-99.

121. Liu Z, Ding Y, Ye N, Wild C, Chen H, Zhou J. Direct activation of bax protein for cancer therapy. Medicinal research reviews. 2016;36(2):313-41.

122. Madjd Z, Mehrjerdi AZ, Sharifi AM, Molanaei S, Shahzadi SZ, Asadi-Lari M. CD44+ cancer cells express higher levels of the anti-apoptotic protein Bcl-2 in breast tumours. Cancer Immunity Archive. 2009;9(1).

123. Konopleva M, Zhao S, Hu W, Jiang S, Snell V, Weidner D, et al. The anti-apoptotic genes Bcl-XL and Bcl-2 are over-expressed and contribute to chemoresistance of non-proliferating leukaemic CD34+ cells. British journal of haematology. 2002;118(2):521-34.

124. Danial NN, Gramm CF, Scorrano L, Zhang C-Y, Krauss S, Ranger AM, et al. BAD and glucokinase reside in a mitochondrial complex that integrates glycolysis and apoptosis. Nature. 2003;424(6951):952-6.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]

125. Sastry K, Al-Muftah M, Li P, Al-Kowari M, Wang E, Chouchane AI, et al. Targeting proapoptotic protein BAD inhibits survival and self-renewal of cancer stem cells. Cell Death & Differentiation. 2014;21(12):1936-49.

126. Chuthapisith S, Eremin J, El-Sheemey M, Eremin O. Breast cancer chemoresistance: emerging importance of cancer stem cells. Surgical oncology. 2010;19(1):27-32.

127. Fletcher JI, Williams RT, Henderson MJ, Norris MD, Haber M. ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology. Drug Resistance Updates. 2016;26:1-9.

128. Begicevic R-R, Falasca M. ABC transporters in cancer stem cells: beyond chemoresistance. International journal of molecular sciences. 2017;18(11):2362.

129. Frank NY, Margaryan A, Huang Y, Schatton T, Waaga-Gasser AM, Gasser M, et al. ABCB5-mediated doxorubicin transport and chemoresistance in human malignant melanoma. Cancer research. 2005;65(10):4320-33.

130. Tang R, Faussat A-M, Perrot J-Y, Marjanovic Z, Cohen S, Storme T, et al. Zosuquidar restores drug sensitivity in P-glycoprotein expressing acute myeloid leukemia (AML). BMC cancer. 2008;8(1):51.

131. Shackleton M, editor Normal stem cells and cancer stem cells: similar and different. Seminars in cancer biology; 2010: Elsevier.

132. Akhtari J, Ebrahimnejad P, Rafiei A. A Review on the Use of Nanoparticles in the Release of Growth Factors. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2015;24(122):424-39.

133. Akhtari J, Abastabar M, Abediankenari S. Application of Nanocarriers in Immunogenicity against Diseases. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2015;24(121):431-45.

134. Koshiji M, To KK-W, Hammer S, Kumamoto K, Harris AL, Modrich P, et al. HIF-1α induces genetic instability by transcriptionally downregulating MutSα expression. Molecular cell. 2005;17(6):793-803.

135. Lim KJ, Bisht S, Bar EE, Maitra A, Eberhart CG. A polymeric nanoparticle formulation of curcumin inhibits growth, clonogenicity and stem-like fraction in malignant brain tumors. Cancer biology & therapy. 2011;11(5):464-73.

136. Alavizadeh SH, Akhtari J, Badiee A, Golmohammadzadeh S, Jaafari MR. Improved therapeutic activity of HER2 Affibody-targeted cisplatin liposomes in HER2-expressing breast tumor models. Expert opinion on drug delivery. 2016;13(3):325-36.

137. Shapira A, Livney YD, Broxterman HJ, Assaraf YG. Nanomedicine for targeted cancer therapy: towards the overcoming of drug resistance. Drug resistance updates. 2011;14(3):150-63.

138. Aryal S, Bisht G. New paradigm for a targeted cancer therapeutic approach: a short review on potential synergy of gold nanoparticles and cold atmospheric plasma. Biomedicines. 2017;5(3):38.

139. Zheng G, Zheng M, Yang B, Fu H, Li Y. Improving breast cancer therapy using doxorubicin loaded solid lipid nanoparticles: synthesis of a novel arginine-glycine-aspartic tripeptide conjugated, pH sensitive lipid and evaluation of the nanomedicine in vitro and in vivo. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019;116:109006.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2025-07-02]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1399.11.41.5.9]