



Scan online to view this article

Therapies approach based on metabolism of cancer stem cells

Sahar Davari¹, Behnaz Valipour², Rahele Farahzadi³, Shahram Pourrasol¹,
Seyyed Mansour Altaha¹, Zahra Hojjati¹, Seyyed Hadi Chavoshish³, 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

Corresponding author:

Applied Pharmaceutical Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Email: hojjat.nozad@gmail.com





روش های درمانی مبتنی بر نقش و متابولیسم سلول های بنیادی سرطان

سحر داوری^۱، بهناز ولی پور^۲، راحله فرحزادی^۳، شهرام پوررسول^۱، سید منصور ال طاهای^۱،
زهرا حجتی^۱، سید هادی چاوشی^۳، حجت الله نوزاد چروده^{۳، ۲*}

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

چکیده

سلول های بنیادی سرطانی که سلول های آغازکننده تومور هم شناخته می شوند جمعیت کوچکی از سلول های سرطانی هستند که توانایی تجدید خود و تمایز به سلول های بنیادی نرمال را دارند. مقاومت بالای سلول های بنیادی سرطانی نسبت به درمان های رایج از قبیل رادیوتراپی و شیمی درمانی یکی از مشکلات اساسی در نابودی سرطان و عود مجدد است. سلول های بنیادی سرطانی موجود در ریز محیط تومورها از طریق تقسیم نابرابر باعث تشکیل سلول های توموری جدید با خصوصیت های متفاوت از نظر ژنتیکی و متابولیتی خواهد شد. بنابراین درمان هایی که مبتنی بر کنترل تکثیر و تمایز سلول های بنیادی سرطانی باشد را باید جستجو کرد. در این مقاله مروری، بر بررسی فنوتیب و متابولیسم سلول های بنیادی سرطانی پرداخته شده و روش های درمانی مبتنی بر کنترل متابولیسم جهت حذف سلول های بنیادی سرطانی در ریز محیط تومور بیان شده است.

واژه های کلیدی: سلول های بنیادی سرطانی، متابولیسم، ریز محیط اطراف تومور، متاستاز

مقدمه

سلول های بنیادی سرطانی (Cancer Stem Cells) گروه کوچکی از جمعیت سلول های سرطانی را شامل می شوند که شبیه سلول های بنیادی نرمال خاصیت خودتجدیدی، تکثیر و تمایز را حفظ کرده اند و در عین حال خاصیت تومورایی دارند. این سلول ها در فاز G0 از چرخه سلولی باقی مانده و سبب تکثیر و گسترش توده های سرطانی می شوند (۱). بنابراین خاصیت خودسازی (self-renewal) سلول های بنیادی سرطانی یکی از علل اصلی افزایش و گسترش حجم

تومور سرطانی است. این سلول های شروع کننده سرطانی (Tumor initiating cells) با داشتن خاصیت بنیادی در راس هرم سلول های سرطانی، مسئول به وجود آمدن انواع سلول ها با سرعت تکثیر بالا در توده سرطانی هستند (۲، ۳). به تازگی قدرت تمایز سلول های بنیادی سرطانی به سلول های دیگر (Plasticity) در مطالعه های زیادی گزارش شده است. سلول های بنیادی سرطانی بیش تر خصوصیت های سلول های بنیادی نرمال را که باعث حفظ جمعیت سلولی آن به صورت تمایز نیافته می شود را دارا هست. از جمله خصوصیت هایی که باعث بقای جمعیت سلول های بنیادی می شود می توان بیان مارکرهای CD133 و CD44، آنزیم آلدئید دهیدروژناز (ALDH)، فعالیت زیاد سیگنال های Wnt، Notch، Hedgehog و خاصیت خاموش بودن (Quiescence) نسبی با قابلیت ترمیمی فعال DNA را نام برد (۳-۵).

نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات کاربردی دارویی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
پست الکترونیکی: hojjat.nozaad@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۶/۱۷

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۱/۱۱

باعث هیپوکسی در محدوده تومور شده و این به نوبه خود باعث افزایش بیان HIF (Hypoxia-inducible factors) شده و متعاقب آن سبب افزایش رگ‌زایی در محدوده توده توموری می‌گردد (۱۰، ۱۱). افزایش رگ‌زایی سبب افزایش طول عمر و تکثیر سلول‌های سرطانی می‌گردد. در پی آن میزان تبدیل گلوتامین به گلوتامید به وسیله آنزیم میتوکندریایی گلوتامیناز در ناحیه توموری افزایش یافته و باعث به وجود 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 به جهت سنتز زیاد RNA و DNA در سلول‌های سرطانی به خصوص در دودمان‌های سلولی که از حالت دیپلوئید خارج شده‌اند بسیار مشهود است (۱۵). وارپورگ 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 متصل به 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 نسبت به شیمی درمانی مقاومت پیدا می‌کنند در قبل عقیده بر این بود

بنابراین سلول‌های بنیادی سرطانی عاملی برای حفظ جمعیت سلول‌های سرطانی و مقاومت در برابر درمان با حفظ متابولیسم سلولی و در نهایت مرگ بیمار می‌شوند. امروزه شیمی درمانی، رادیوتراپی و هورمون درمانی به‌عنوان روش‌های رایج در درمان سرطان‌ها به‌کار 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 مبتنی بر 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 (۷، ۸).

متابولیسم سلول‌های توموری

سلول‌های توموری برای حفظ بقاء و توانایی تخریب سیستم ایمنی میزبان، متابولیسم خود را تغییر می‌دهند. 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 وارپورگ 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

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 مقاومت به درمان را به وجود سلول‌های بنیادی سرطانی نسبت می‌دهند که دارای مقاومت ذاتی نسبت به شیمی درمانی بوده و با تکثیر در موارد عود بیماری سلول‌های توموری جدید با ویژگی‌های جدید را به وجود می‌آورند (۱۹،۱۸).

متابولیسم مرتبط با مقاومت به درمان در سلول‌های بنیادی سرطانی

سلول‌های بنیادی سرطانی در نتیجه جهش در سلول‌های 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 از جمله 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 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 متداول به 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). مطالعه‌های 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 به صورت ذاتی و یا اکتسابی به دست بیاورند. مقاومت اکتسابی در نتیجه تأثیر دارو و یا اشعه روی ژنوم سلول اتفاق می‌افتد که به دنبال 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 به طریقی که به دنبال شیمی درمانی در نتیجه فعال شدن یکسری از ژن‌های مرتبط و فعالیت آنزیم‌های مناسب از جمله اندونوکلازها، DNA آسیب دیده قابلیت ترمیم پیدا می‌کند (۲۷).

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

به دلیل 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 می‌شوند (۴۸،۴۷). اختلال در مسیرهای پیام‌رسانی از جمله افزایش فعالیت مسیر سیگنالینگ Notch در فعالیت خود تجدیدی، تومورزایی و آنژیوژنز 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، استیلاسیون، داستیلاسیون هیستون‌ها و متیلاسیون DNA را در داخل توده توموری نشان می‌دهند که سبب ایجاد ناهمگنی در داخل تومور می‌شوند (۵۲،۵۳). به عنوان مثال، استیلاسیون هیستون‌ها اجازه دسترسی به RNA پلی‌مرازها را داده و نسخه‌برداری از نواحی مربوطه ژن را تسهیل می‌کند. این در صورتی است 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 بسیار مهم است (۵۶). اکثر این مسیرها در سلول‌های بنیادی سرطانی به وسیله تغییرهای اپیژنتیکی تنظیم می‌شود به عنوان مثال سطح بالای استیلاسیون هیستون باعث فعال شدن مسیر سیگنالینگ Notch در سرطان می‌شود (۵۷).

افزایش بیان انتقال دهنده‌های (ATP-binding cassette ABC) یکی از علل مقاومت دارویی سلول‌های بنیادی سرطان می‌تواند باشد (۳۴). انتقال دهنده‌های ABC متعلق به خانواده بزرگی از پروتئین‌های غشائی سلولی هستند که با صرف ATP ترکیب‌های متنوع از لحاظ ساختاری و عملکردی از طریق غشای پلاسمایی را بر خلاف شیب غلظت انتقال می‌دهند. 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 و افزایش مقاومت به درمان می‌شود (۳۶،۳۵). مهار پروتئین‌های ABC، یکی از راهکارهای موجود برای غلبه بر مقاومت به شیمی درمانی است.

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

داروهای سیتوتوکسیک بستر سلول‌های سرطانی در حال رشد سریع را مورد هدف قرار می‌دهند و بنابراین نسبت به سلول‌های بنیادی سرطانی با سرعت رشد آهسته چندان حساس نیستند (۳۹). بنابراین داروهای 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 (۴۱،۴۲). این عوامل خود می‌تواند باعث افزایش سلول‌های بنیادی سرطانی به دنبال شیمی درمانی و تداخلات درمانی در سرطان‌های مختلف شود (۴۳،۴۴). بنابراین تمایز سلول‌های بنیادی سرطانی به سمت سلول‌های تمایز یافته می‌تواند یکی از استراتژی‌های درمان در نظر گرفته شود (۴۵).

در کنار تغییرهای ژنتیکی و اپیژنتیکی سلول‌های بنیادی سرطانی، ریز محیط اطراف سلول‌های توموری می‌تواند بر عملکرد سلول‌های بنیادی سرطانی بسیار مؤثر باشد. به‌طور کلی 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 و در 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). علاوه بر این، نشان داده شده است که اعضای خانواده microRNA-200 جعبه E- انگشت رونویسی ZEB1 (homeobox 1) و ZEB2 EMT را سرکوب می‌کنند (۶۱).

سلول‌های بنیادی سرطانی به دلیل 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 متابولیسی 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 (۳۹، ۶۳). سلول‌های بنیادی بیشتر به تأمین انرژی از طریق گلیکولیز وابسته‌اند. این در حالی است که سلول‌های تمایز یافته که از ساقه کنده شده‌اند 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 خود سلول‌های بنیادی را از آسیب‌های اکسیداتیو 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 خود تجدیدی 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 به شدت 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

دارند (۸۱-۸۳). میزان جذب گلوکز، بیان آنزیم گلیکولیز، تولید لاکتیک و در نهایت میزان ATP تولیدی در سلول‌های بنیادی سرطانی نسبت به 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 علاوه 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 (۸۴، ۸۵). در طی تمایز تعداد کپی‌های DNA میتوکندری و بیان ژن‌های بلوغ سلولی افزایش ولی بیان ژن‌های چند پتانسیلی (Pluripotency) سلول از قبیل OCT4 TERT و Myc کاهش می‌یابد. در حقیقت کاهش تعداد میتوکندری‌ها باعث افزایش ژن‌های چند پتانسیلی سلولی می‌گردد (۶۹، ۸۶). 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 حالی که سلول‌هایی که به‌سمت تمایز پیش می‌روند میتوکندری‌های پیرتر را دریافت می‌کنند. این فرآیند با اصطلاح شکافت میتوکندری تعریف می‌شود (۷۹، ۸۷). 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 دارویی و ژنتیکی آن باعث کاهش تمایز و بنیادی ماندن سلول‌های بنیادی می‌شود. مهار شکافت میتوکندری منجر به بلوک اتوفاژی می‌گردد و به‌عنوان رویکرد درمانی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد (۸۹). به این ترتیب میتوکندری در سلول‌های بنیادی سرطانی می‌تواند

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 (۷۲، ۷۳).

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 توجه به 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 (۷۶، ۷۷).

مطالعه‌های مورفولوژیک و DNA میتوکندری نشان داده است میتوکندری‌ها، در سلول‌های بنیادی از نوع نابالغ بوده و بیش‌تر به شکل لوله‌های پراکنده هستند و نسبت به انواع بالغ فعالیت کم‌تری دارند (۷۸، ۷۹). 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 نسبت به سلول‌های سرطانی تمایز یافته فعالیت گلیکولایتیکی بیش‌تری

هدف داروها و مهار کننده‌های مربوطه برای کنترل تومور قرار گیرد. با توجه به 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 (۶۷، ۹۰). 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 نسبت به 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 نسبت به 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 نسبت به درمان مشاهده شده است (۹۳). بنفورمین جزو 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 (۹۴، ۹۵). اگرچه این داروها به‌عنوان داروهای دیابتی شناخته می‌شوند 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 توجه به 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 (۹۷، ۹۸). 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 توجه به اهمیت متافازی 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 میتوفازی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. با توجه به این‌که این داروها میتوفازی 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 میتوفازی را مهار کند می‌تواند به‌عنوان یک روش مؤثر برای حساس کردن سلول‌های بنیادی سرطان نسبت به درمان در نظر گرفته شود.

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

navitoclax (ABT-263) داروی دیگر مقلد BH3 طیفی از پروتئین‌های آنتی-آپوپتوز 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 پرو آپوپتوتیک اتفاق بیفتد. مولکول غیرپپتیدی BTC-8 از طریق

مقاومتی نسبت به 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 سسکوئیتترین 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.

علاوه بر 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 زمانی که 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 تنظیم‌کننده 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 (۱۱۱، ۱۱۲). آووکاتین B (Avocatin B) یک لیپید مشتق از میوه آووکادو به‌عنوان درمان انتخابی جدید که سلول‌های بنیادی سرطان میلوئیدی حاد را از طریق مهار اکسیداسیون اسیدهای چرب به‌وسیله

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

خانواده BCL-2 به‌عنوان تنظیم‌کننده‌های متابولیسم نیز شناخته می‌شوند. اگرچه مکانیسم دقیق بیان بالای BCL-2 در سلول‌های بنیادی سرطانی مقاوم به درمان شناخته نشده است ولی جابه‌جایی کروموزومی به‌عنوان یک احتمال مطرح است (۱۲۲، ۱۲۳). نقش متابولیسمی 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 متابولیسمی از طریق برداشت گلوکز را مختل کند (۱۲۵).

با توجه به 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 غلبه بر مقاومت به شیمی‌درمانی است (۱۲۶). این انتقال‌دهنده‌ها از طریق انتقال مواد شیمی‌درمانی به بیرون از سلول سبب مقاومت سلول‌ها نسبت به درمان شده از طرف دیگر از طریق انتقال مولکول‌های پیام‌رسان باعث تومورزایی می‌شود (۱۲۷، ۱۲۸). از طریق آزمایش‌های دقیق ثابت شده که سلول‌های بنیادی سرطان پستان با افزایش بیان ABCB1 بر سطح خود مقاومت بسیار بالایی نسبت به داروهای شیمی‌درمانی روتین مربوطه از جمله دوکسوروبیسین نشان می‌دهند (۳۵). Frank و همکاران نشان داده‌اند که مقاومت به داروی دوکسوروبیسین 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 نسبت به داروی دوکسوروبیسین در این سلول‌ها به‌کار گرفته شود

(۱۲۹). براساس نتایج حاصل از مطالعه‌های مختلف استفاده از مهارکننده‌های کارآمد می‌تواند برای غلبه بر مقاومت سلول‌های بنیادی سرطانی مورد استفاده قرار بگیرد. به‌عنوان مثال Marcelletti و همکاران از زوسوکویدار به‌عنوان مهارکننده 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 انتقال‌دهنده‌های ABC را در سطح خود بیان می‌کنند (۱۳۱).

راهکارهای نوین درمان سلول‌های بنیادی سرطانی

تجمع سلول‌های بنیادی سرطانی سبب مقاومت به 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 (۱۳۲، ۱۳۳). سالیونومایسین 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

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

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 و سبب 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 می‌شوند 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

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-1 α 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.

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.

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-1 α . *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.

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-Giusti J, Szafrank 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. TGF β signalling in context. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2012;13(10):616-30.
61. Guan T, Dominguez CX, Amezcua 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. Metabstemness: 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.

66. Battle 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, Pentimikko 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.

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, Mhaweche-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, Tsielchis 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.

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 DNML-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-1 α 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- κ B/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.

111. Wang T, Fahrman 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.

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-1 α induces genetic instability by transcriptionally downregulating MutS α 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, Badiie 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.