کومش- جلد ۲۴، شماره ۱ (پیاپی ۸۷)، بهمن و اسفند ۱۴۰۰

مقاله مروری

سلول‌های بنیادی مزانشیمی و نقش آن‌ها در رشد و گسترش سرطان و پتانسیل‌های درمان سرطان

فرشید زمانی [۱](M.Sc)، سعید اورعی یزدانی [۲](M.D)، لادن لنگرودی [۳](Ph.D)، سید محمود (مسیحا) هاشمی [*۱](Ph.D)

۱- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات جراحی اعصاب عملکردی، بیمارستان شهدای تجریش، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

* نویسنده مسئول، تلفن: ۲۲۴۳۹۹۷۰-۰۲۱ smmhashemi@sbmu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۱۱/۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۴/۲۱

چکیده

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells, MSCs) در اکثر بافت‌های بدن حضور دارند و در فرایندهای زیستی مختلف، از جمله حفظ هموستاز بافت‌ها و ترمیم زخم مشارکت دارند. بررسی‌های اخیر نشان داده است که MSCs توموری در ریزمحیط توموری (TME) اکثر تومورهای جامد نیز حضور دارند. MSCs تمایل زیادی به مهاجرت از بافت‌های نرمال به سمت بافت توموری دارند. این سلول‌ها پس از ورود به TME، تحت تاثیر سلول‌های سرطانی و سایر فاکتورهای موجود در TME قرار گرفته و به TA-MSCs تبدیل می‌شوند. بیش‌تر مطالعات بیانگر نقش غیر قابل انکار این سلول‌ها در حمایت از پیشرفت و گسترش سرطان می‌باشند. در این مقاله مروری ما به جمع‌آوری برخی از مهم‌ترین یافته‌ها در ارتباط با TA-MSCs و نقش آن‌ها در فرار سلول‌های سرطانی از سیستم ایمنی، کمک به متاستاز و برخی جنبه‌های دیگر گسترش تومور پرداخته و اثرات آن‌ها بر رفتار سلول‌های توموری و سایر سلول‌های موجود در TME را شرح داده‌ایم. در پایان نیز راه‌کارهای درمانی در برابر تومور را که بر پایه خواص MSCs است را دسته‌بندی کرده و به اختصار توضیح داده‌ایم.

واژه‌های کلیدی: سلول های بنیادی مزانشیمی، سرطان‌ها، ریزمحیط تومور، سلول های بنیادی سرطانی، فرار تومور، ایمونوتراپی

مقدمه

سلول‌های بنیادی مزانشیمی (Mesenchymal Stem Cells, MSCs) سلول‌هایی چندقوه استرومایی هستند با قابلیت‌های خود تجدید شوندگی و تمایز به سلول‌های بافتی. MSCsاولین بار توسط Friedenstein از مغز استخوان جدا شدند و امروزه می‌توان آن‌ها را از اکثر بافت‌های بدن مانند بند ناف، خون محیطی، ژل وارتون، بافت ریه، بافت چربی و بافت‌های دیگر استخراج کرد [۱]. پس از جداسازی از بافت‌های مختلف، MSCs معمولاً دارای خواص مشابهی هستند. این سلول‌ها به وسیله شکل دوکی در محیط کشت، توانایی آن‌ها در اتصال به فلاسک‌های کشت سلولی، بیان مارکرهای CD73، CD90 و CD105 و عدم بیان مارکرهای CD34، CD45 و CD133 و توانایی تمایز پیدا کردن به رده‌های سلولی adipocytes، chondrocytes و osteocytes شناسایی می‌شوند [۳،۲]. MSCs ممکن است به رده‌های سلولی دیگری ازجمله pericytes، myocytes و neurons تمایز پیدا کنند که اثبات این مسئله در شرایط درون‌تنی نیاز به مطالعات بیش‌تری دارد [۴]. MSCs با منشا مختلف، مارکرهای سلول‌های بنیادی از جمله Nanog، OCT3/4 و SOX2 را بیان می‌کنند [۶،۵]. علاوه بر آن مطالعات نشان دادند که این سلول‌ها گیرنده‌های سایتوکاینی مانند IL-1R و TNF را بیان می‌کنند که نشان می‌دهد این سلول‌ها نسبت به محیط التهابی حساس هستند [۷]. هم‌چنین، آن‌ها توانایی حس کردن مواد جاذب شیمیایی را دارند که بدین وسیله به محل آسیب بافتی لانه‌گزینی می‌کنند. MSCs با تولید فاکتورهای ضد آپوپتوز، رگزا و عوامل رشدی نقش مهمی در ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده دارند [۸]. یکی از نقش‌های مهم این سلول‌ها که مورد توجه بسیاری از مطالعات قرار گرفته است فعالیت‌های ضد التهابی و تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی است که آن‌ها را به ابزاری بالقوه در درمان بیماری‌های التهابی و خودایمن تبدیل کرده است [۱۰،۹]. بدین دلایل، مطالعات در زمینه استفاده‌های درمانی این سلول‌ها در دهه اخیر افزایش چشمگیری داشته است و کارآزمایی‌های بالینی متعددی

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

با استفاده از این سلول‌ها در درمان انواعی از پاتولوژی‌ها اعم از بیماری مولتیپل اسکلروزیس [۱۱]، GVHD [۱۲] و حتی بیماری‌های عفونی مانند سپسیس [۱۳] انجام شده اند [۱۴].

علاوه بر فعالیت‌های ترمیمی و تعدیل سیستم ایمنی که در آسیب های بافتی از اهمیت بالایی برخوردار هستند، MSCs به پیشرفت و متاستاز سرطان هم کمک می‌کنند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که MSCs به محل تومور وارد می‌شوند و با تولیدات ترشحی و سطح سلولی خود سبب افزایش رشد و تهاجم سلول‌های سرطانی می‌شوند. هم‌چنین این سلول‌ها را در ایجاد نیچ مناسب برای متاستاز به‌عنوان محل ثانویه رشد هم دخیل می‌دانند. لذا دانش جامع در مورد تعامل MSCs و سلول‌های سرطانی از اهمیت بالایی برخوردار است [۱۵].

ریز محیط تومور

ریزمحیط تومور Tumor microenvirnment (TME) یک سیستم پویا است که نقشی اساسی در رفتار بیولوژیک تومورهای جامد دارد و شامل مجموعه‌ای از سلول‌های غیرسرطانی، ماتریکس خارج سلولی و مولکول‌های سیگنال رسانی است که در کنار سلول‌های سرطانی تجمع پیدا کرده‌اند. سلول‌های غیر سرطانی موجود درTME شامل فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های سیستم ایمنی هستند که که استرومای تومورهای توپر را تشکیل می‌دهند [۱۷،۱۶] MSCs نیز در TME اکثر تومورهای جامد یافت شده‌اند [۱۹،۱۸]. این سلول‌ها با مهاجرت به سمت تومور در کنار سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های ایمنی، در تشکیل استرومای تومورها نقش دارند و رفتار تومور را تحت تاثیر قرار می‌دهند [۲۱،۲۰] و به عنوان یک بخش اساسی از استرومای تومور، به علت تاثیر بر تکثیر سلول‌های توموری و متاستاز در هدف‌گیری سرطان مورد توجه قرار گرفته‌اند [۲۳،۲۲]. MSCs از طریق سیگنال‌های پاراکراینی می‌توانند باعث پیشرفت و یا پسرفت تومورهای جامد شوند [۲۴]. بررسی‌های آزمایشگاهی حاکی از ارتباط دو طرفه بین MSCsو سلول‌های توموری است، در واقع MSCs تحت تاثیر سلول‌های سرطانی قرار می‌گیرند و متعاقباً عملکرد سلول‌های سرطانی را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهند. MSCs توموری (TA-MSCs) ماتریکس خارج سلولی را نیز دست‌خوش تغییر می‌کنند و باعث تسهیل متاستاز می‌گردد [۲۵–۲۷]. با این وجود، اطلاعات کمی در مورد آن‌ها در دسترس است. این سلول‌ها به واسطه حضور در داخل تومور، اغلب دچار تغییراتی در فنوتیپ خود می‌شوند که در نتیجه آن می‌توانند به تومورزایی کمک کنند. لذا با توجه به افزایش استفاده این سلول‌ها در مطالعات بالینی به‌خصوص در سرطان‌ها، مطالعه این سلول‌ها از اهمیت بالایی برخوردار است [۲۸–۳۰].

تعاملات میان سلول‌های سرطانی و سلول‌های بنیادی مزانشیمی

MSCs در فرایندهای فیزیولوژیک مختلفی از جمله حفظ هموستاز بافت‌ها از طریق کمک به فرایند تکثیر و خود تجدید شوندگی سلول‌های بنیادی مستقر در بافت نقش دارند [۳۲،۳۱]. برخی مطالعات نشان داده‌اند که TA-MSCs از نظر ویژگی‌های ظاهری و کاریوتیپ مشابه MSCs نرمال (N-MSCs) می‌باشند برای مثال TA-MSCs همانند N-MSCs بدون حضور سلول‌های سرطانی توانایی تشکیل تومور ندارند [۳۳]، ولی تفاوت‌های عملکردی و بیانی میان این دو مشاهده شده است. به عنوان مثال TA-MSCs میزان BMP بیش‌تری را بیان می‌کنند [۳۴]. این تفاوت‌ها عامل ایجاد مکانیسم‌هایی است که توسط آن‌ها TA-MSCs ویژگی‌های بیولوژیک تومورها را تحت تاثیر قرار می‌دهند مانند تولید فاکتورهای رشد، سایتوکاین‌ها و فاکتورهای مهارکننده سیستم ایمنی، تشکیل ریزمحیط مناسب برای رشد سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs) و هم‌چنین تمایز TA-MSCs به سایر سلول‌های استرومایی از جمله سلول‌های فیبروبلاستی مرتبط با تومور، اندوتلیال و ... می‌باشد [۳۵]. مقایسه N-MSCs جدا شده از بافت چربی موشی و TA-MSCs تومور پستان موش نشان داد که این سلول‌ها از نظر فنوتیپ و توان تمایزی مشابه یک‌دیگر هستند اما TA-MSCs آنزیم COX-2، HLA-DR، iNOS، MMP9 و PGE2 بیش‌تری را بیان می‌کنند و توانایی بیش‌تری در تحریک رگ‌زایی، مهاجرت و تکثیر سلول‌های سرطانی دارند [۳۶]. هم‌چنین برخی مطالعات ذکر کرده‌اند که TA-MSCs گاهی در بعضی سرطان‌ها مثل سرطان دهانه رحم توان تمایز به چربی را ندارند [۳۷].

ارتباط بین سلول‌های سرطانی و TA-MSCs از طریق تماس سلول به سلول

مسیر انتقال پیام Notch در ترمیم بافتی و تعدیل سیستم ایمنی توسط MSCs نقش بسزایی دارد [۳۸]. این مسیر با اتصال لیگاند به گیرنده در سطح سلول، شکستن دم سیتوپلاسمی گیرنده و انتقال آن به هسته صورت می‌گیرد. مطالعات نقش مسیر Notch را در تعاملات MSC و سلول سرطانی نشان داده‌اند. مهار انتقال سیگنال Notch با استفاده از مهارکننده آن یعنی DAPT سبب مهار بیان CD90 و رشد سلول‌های سرطانی پستان در مدل‌های همکشتی می‌شود [۳۹]. هم‌چنین مهارکننده DAPTدر کاهش EMT سلول‌های سرطان لوزالمعده در همکشتی با MSCs موثر بوده است [۴۰]. مسیر دیگری که در ارتباطات میان سلول‌های توموری و MSC حائز اهمیت است مسیر Wnt است که در سلول‌های MSC جهت تکثیر و تمایز

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

در این سلول‌ها فعال است. نشان داده شده است که مهار مسیر Wntدر سلول‌های استرومایی برای مثال توسط quercitin سبب افزایش حساسیت سلول‌های AML به شیمی‌درمانی می‌شود [۴۱]. مسیرهای ارتباطی دیگر میان سلول‌های سرطانی و استرومایی شامل اتصالاتgap junction و nanotube ها هستند [۴۲]. مشاهده شده است که سلول‌های سرطانی-MDA MB-231و سلول‌های مزاشیمی استروما از طریق این اتصالات قادرند تا مولکول‌های سطح سلولی مانند CD90 [۴۳] و حتی ارگانل میتوکندری را معاوضه کنند که با تغییر در متابولیسم سلولی سبب افزایش رشد و تهاجم سلول‌های سرطانی پستان می‌شوند [۴۴] Trogocytosisیا انتقال غشایی از مکانیسم‌هایی است که اولین بار در سلول‌های ایمنی و در انتقال آنتی‌ژن میان سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن مشاهده شد [۴۵]. اخیراً مطالعات استفاده از این مکانیسم را میان سلول‌های سرطانی و استرومایی گزارش کرده‌اند که سبب افزایش مقاومت دارویی در سلول‌های سرطان تخمدان می‌شود [۴۶] و این مقاومت از طریق القا مولکول ضد آپوپتوز XIAP سبب کاهش ۳۰ درصدی حساسیت به carboplatin شد [۴۷]. علاوه بر مکانیسم‌های ذکر شده، یکی از پیچیده‌ترین ارتباطات بین سلولی، فیوژن سلولی یا تولید سلول‌های هیبرید است که میان MSCs و سلول‌های سرطانی در کشت هم‌زمان مشاهده است. با استفاده از تکنیک انتقال ژن، سلول‌های سرطانی و MSC با رنگ‌های فلورسنت نشاندار شدند و در محیط کشت در کنار هم کشت شدند. پس از ۷ تا ۱۰ روز سلول‌هایی حاوی هر دو رنگ فلورسنت در کشت مشاهده شدند [۴۸]. این هیبرید سلولی در شرایط درون‌تنی هم در تزریق هم‌زمان سلول‌های نشاندار مشاهده شده است [۴۹]. پیشنهاد شده است که این فیوژن سلولی در سرطان می‌تواند علت تولید سلول‌هایی با عنوان سلول‌های بنیادی سرطان و یا علت کسب خاصیت مزانشیمی یا EMT در سلول‌های سرطانی باشد که به ترتیب عامل مقاومت‌های دارویی و متاستاز محسوب می‌شوند [۵۰].

ارتباط بین سلول‌های سرطانی و TA-MSCs از طریق تعاملات پاراکراین

در ریز محیط تومور، TA-MSCs تحت تاثیر سلول‌های توموری انواعی از سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشدی را ترشح می‌کنند که به بقاء، رشد، حرکت، و فرار سلول‌های توموری از سیستم ایمنی کمک می‌کنند [۵۱]. مشاهده شده است که MSCs تحت تاثیر محیط کشت سلول‌های سرطان پستان، از طریق عامل رشد جفت (PGF) لانه‌گزینی بیش‌تری به بافت سرطانی دارند و پس از ورود به محل تومور قدرت متاستاز سلول‌های سرطانی پستان را با بیان HIF افزایش می‌دهند [۵۲]. HGF یکی از عوامل رشدی است که توسط سلول‌های استرومایی تولید و برروی ماتریکس خارج سلولی به‌صورت پیش‌ساز رسوب می‌کند. سلول‌های MSC تحت تاثیر سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF-α و HIF در ریز محیط تومور HGF و VEGF تولید می‌کنند که از عوامل شناخته شده در افزایش تکثیر سلول‌های سرطانی و رگ‌زایی محسوب می‌شوند [۵۳]. MSCs مقادیر قابل توجهی از سایتوکاین‌ها و مولکول‌های دخیل در رشد، انتقال پیام و هم‌چنین مولکول‌های تغییردهنده سیستم ایمنی از جمله TGF-β، GM-CSF، RANTES، CCL-2، VEGF، HGF، IL-6 و IL-10 را به صورت آزاد یا محصور در اگزوزوم ترشح می‌کنند [۵۴–۵۶]. مطالعات نشان داده‌اند که TA-MSCsارتباط مستقیمی با پیشرفت تومور، افزایش قدرت متاستاز و مقاومت به شیمی‌درمانی و رادیودرمانی در انواعی از سرطان‌ها دارند [۵۷–۵۹].

فراخوانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به محیط تومور

فراهم آوردن یک TME جهت حمایت از تکثیر، تهاجم و مهاجرت سلول‌های سرطانی بسیار مهم است که با فراخوانی سلول‌های استرومایی از بافت‌های مجاور و القا تغییرات در آن‌ها صورت می‌گیرد [۶۰،۲۰]. N-MSCs نیز از بافت‌های دور مانند مغز استخوان (BM-MSCs) و بافت سالم مجاور تومور به سمت استرومای تومور فراخوانده و وارد TME می‌شوند [۶۲،۶۱،۳۴]. التهاب فرایندی است که در اثر آسیب سلولی در عفونت‌ها و زخم‌ها آغاز می‌شود. اولین بار Dvorak و همکاران در سال ۱۹۸۶ تومورها را به‌عنوان "زخم‌هایی که ترمیم نمی‌شوند" توصیف کردند که به‌طور مداوم عوامل التهابی را تولید و ترشح می‌کنند [۶۳]. ارتباط پیشرفت سرطان هم با افزایش عوامل التهابی مشاهده شده است. عوامل التهابی تولید شده در ریزمحیط تومور مانند IL-6 و TNF-a سبب تقویت خصوصیات توموری مانند تکثیر سلولی، تهاجم و متاستاز می‌شود [۷]. علاوه بر آن حضور مداوم عوامل التهابی در ریزمحیط تومور سبب هدفی برای MSCs می‌شود [۶۴]. MSCsگیرنده‌های سایتوکاینی و کموکاینی را به میزان زیادی بیان می‌کنند و از این طریق به جایگاه‌های التهابی شامل زخم‌ها مهاجرت می‌کنند [۶۵،۵۴]. مشاهده شده است که MSCs پس از تزریق داخل رگی، به واسطه همین گیرنده‌های کموکاینی می‌توانند به جایگاه توموری مهاجرت کنند [۶۷،۶۶].

بررسی مهاجرت این سلول‌ها در داخل بدن حیوانات آزمایشگاهی اطلاعات زیادی را به محققان ارائه نموده است. مطالعه Chengying و همکاران نشان داد که در حالت طبیعی مدت زمان گردش سلول‌های MSC نشاندار در جریان خون ۳۰ ساعت است. در حالی که در موش‌های حامل بافت توموری

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

و متاستاتیک این میزان به ۱۸ و ۱۲ ساعت کاهش میابد که این نشان‌دهنده لانه‌گزینی فعال MSCs به بافت توموری است [۶۸]. در این راستا، بررسی توالی ژنتیکی TA-MSCs گلیوما نشان داده است که بیش‌تر آن‌ها سلول‌های طبیعی و بدون تغییر ژنتیکی می‌باشند [۶۹]. جداسازی و بررسی توالی ژنی TA-MSCs گلیوما در پاساژهای اولیه و مقایسه آن با توالی ژنی BM-MSCs طبیعی و سلول‌های بنیادی سرطانی Cancer stem cells (CSCs)گلیوما با منشا توموری مشترک، نشان داد که ۶۰٪ از TA-MSCs سلول‌های سالمی بوده‌اند که از سایر بافت‌ها به تومور مراجعه کرده‌اند. ۱۰٪ ازTA-MSCs جهش‌هایی را نشان دادند که در CSCs نیز مشاهده شد. این جمعیت ۱۰ درصدی احتمالاً از CSCs موجود در گلیوما مشتق شده بودند. بقیه-TA MSCsجهش‌هایی داشتند که با جهش‌های CSCs تومور منشا متفاوت بود [۳۳]. در مطالعه‌ای دیگر به صورتin vivo و به منظور بررسی حرکت MSCs به سمت تومور پانکراس القا شده در موش‌های دارای نقص ایمنی، BM-MSCs و TA-MSCs و سلول‌های اپی‌تلیالی مشتق از سرطان پانکراس استخراج و با رنگ فلوئورسنت نشان‌دار شدند و مجدداً به صورت داخل وریدی به موش تزریق شدند. چهار روز پس از تزریق مشاهده شد که MSCs گرفته شده از سرطان پانکراس و مغز استخوان و نه سلول‌های اپی‌تلیالی به محل تومور وارد شده‌اند [۴].

فاکتورهای متعددی در مهاجرت N-MSCs به سمت استرومای تومور مورد مطالعه قرار گرفتند که اغلب این‌ها فاکتورهایی هستند که در لانه‌گزینی لکوسیت‌ها دخیل هستند، مانند چندین سایتوکاین، کموکاین و گیرنده‌های آن‌ها. التهاب از جمله عواملی است که سبب فعال شدن عامل رونویسی NF-κB می‌شود و در نهایت سبب بیان انواعی از کموکاین‌ها و گیرنده‌های آن‌ها مانند CCL5، CXCL2، CCL3، CCL2، CXCL8، SDF-1، CXCR4، CXCL10 و CXCR3 و-TGF β بر روی سلول MSC می‌شود [۷۰]. علاوه بر التهاب، شرایط هیپوکسی در ریزمحیط تومور نیز به التهاب همراه تومور دامن می‌زند. هیپوکسی سبب تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌شود که علاوه بر آسیب به DNA و ایجاد جهش در سلول سرطانی، سبب تولید مولکول نیتریت اکسید می‌شود که با تنظیم و القا MCP-1، MIP-1a و استئوپونتین در ارتباط است [۷۱]. فاکتور رونویسی القاشده با هیپوکسی (HIF-α) نیز رونویسی ژن‌های متعددی را مانند VEGF، TNF-a و همین‌طور عامل رونویسی NF-κBالقا می‌کند [۷۳،۷۲]. جهت مروری کامل بر کموکاین‌های ترشحی و گیرنده‌های بیان شده توسط MSCs خواننده به مقالات مروری چاپ شده در این زمینه ارجاع داده می‌شود [۷۴،۶۵].

نقش سلول‌های بنیادی مزانشیمی در رشد تومور

MSCs پس از ورود به تومور می‌توانند توسط سلول‌های توموری تربیت شوند و به تولید و ترشح فاکتورهای رشد و کموکاین‌هایی بپردازند که نقش مهمی را در پیشرفت تومور دارند [۷۵،۳۴]. TA-MSCs مستقر در بافت تومور نسبت به همتایان خود در بافت‌های سالم و به‌ویژه مغز استخوان حمایت‌کننده‌های بهتری برای پیشرفت تومور هستند [۷۶]. مطالعات تجربی بر روی BM-MSCs سالم نشان‌دهنده نقش حمایتی این سلول‌ها در رشد و متاستاز تومورهای جامد مانند سرطان پستان [۲۳]، لنفوما [۷۷]، گلیوما [۷۸]، اندومتر [۷۹]، کبد [۸۰]، پروستات [۸۱]، و معده [۸۲] می‌باشند. TA-MSCs در سرطان کبد باعث افزایش رشد تومور در محیط in vivo و هم‌چنین افزایش تشکیل sphere سرطانی در in vitro و القا متاستاز می‌گردند. بررسی‌های microarry نشان داد که بیانS100A4 به طور چشمگیری در این TA-MSCs افزایش پیدا کرده است و آزمایشات متعدد نشان داد که این مولکول از طریق افزایش بیان miR-155در سلول‌های سرطانی کبدی و در نهایت از طریق فعال‌سازی STAT3 در القای اعمال ذکر شده نقش مهمی دارد [۷۶]. بررسی TA-MSCs گرفته شده از گلیوبلاستوما نشان داد که این سلول‌ها به صورت پاراکراین از طریق ترشح TGF-β1 باعث تحریک تکثیر سلول‌های سرطان گلیوبلاستوما می‌شوند. این TA-MSCs وقتی در تماس مستقیم با سلول‌های سرطانی قرار می‌گیرند قادرند در محیط کشت سه بعدی و هم‌چنین در موش‌های nude به صورت مستقل از TGF-β1 باعث افزایش تکثیر، پیشرفت و تهاجم سلول‌های سرطانی گلیوبلاستوما شوند [۵۱]. بررسی ترشحات سلولی موجود در محیط کشت، نشان داد که تعامل بین سلول‌ها سرطانی گلیوبلاستوما و MSCs شامل حدود ۱۳۶ پروتئین است که با تقویت رفتار تهاجمی سلول‌های سرطانی در محیط in vitro و in vivo مرتبط هستند. مقدار قابل توجهی از این پروتئین‌ها مربوط به اگزوزوم‌هایی هستند که از سلول‌های سرطانی و MSCs ترشح می‌شوند [۵۱]. جذب اگزوزوم‌های مشتق شده از MSCs توسط سلول‌های سرطانی با کسب ویژگی‌های جدید مرتبط با پیشرفت تومور و سامان‌دهی مجددTME مرتبط است [۸۳]. در یک مطالعه نشان داده شد کهBM-MSCs پس از این‌که وارد محیط توموری گلیوبلاستوما شدند و تبدیل به TA-MSCs شدند، به طور تخصص یافته‌ایmiR-1587 را در داخل اگزوزوم‌هایی ترشح می‌کنند و سلول‌های سرطانی آن‌ها را برداشت می‌کنند. این میکرو RNA از طریق کاهش سطح NCOR1 در سلول‌های

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

سرطانی باعث افزایش تکثیر این سلول‌ها و در نتیجه باعث افزایش رشد تومور می‌گردد [۸۴].

برخی مطالعات نشان‌دهنده اثر مهاری MSCs بر رشد تومور می‌باشند. به عنوان مثال یک مطالعه نشان داد که تزریق هم‌زمان یک رده‌ی سلول سرطان کبد و یک رده‌ی N-MSC به موش، باعث به تعویق افتادن تشکیل تومور و هم‌چنین کاهش سایز تومور می‌شود. هم‌چنین هم‌کشتی این دو رده سلولی با یک دیگر در in vitro باعث کاهش تکثیر و افزایش آپوپتوز سلول‌های سرطانی می‌گردد [۸۵]. مطالعه میرعبداللهی و همکاران به‌صورت in vitro و in vivo بر روی سلول‌های سرطانی پستان نشان داد که ترشحات سلول‌های MSC جداشده از ژل وارتون قدرت مهار رشد سلول‌های T1 ۴ و MCF7 را دارند [۸۶]. در یک مطالعه دیگر اثر مهاری BM-MSCs گرفته شده از افراد دهنده سالم بر روی یک رده‌ی سلولی سارکومای کاپوسی در in vivo و in vitro نشان داده شد [۸۷]. این اثر مهاری MSCs بر روی تومورهای دیگر نیز در مطالعات مجزایی نشان داده شده است [۸۸،۸۹]. اثرات پاراکراین اگزوزوم‌های مشتق شده از MSCs هم با پیشرفت تومور و هم با مهار رشد تومور مرتبط است [۹۰،۹۱]. در مورد سلول‌های گلیوبلاستوما، اگزوزوم‌های مشتق شده از N-MSCs بافت چربی باعث تحریک تکثیر سلول‌های گلیوبلاستوما و اگزوزوم‌های مشتق شده از N-MSCs با منشا مغز استخوان و بند ناف باعث مهار تکثیر و القای آپوپتوز در سلول‌های گلیوبلاستوما می‌شوند [۹۲]. بدین معنی که MSCs اثرات متفاوتی را بر روی سلول‌های سرطانی می‌گذارند. علت اصلی این تفاوت اثر MSCs در مطالعات مختلف، به منشا MSCs بر می‌گردد. در این مطالعات که عملکرد مهاری MSCs در برابر تومور را نشان دادند، منشا MSCs بافت نرمال بود. از آن‌جایی که MSCs در محیط توموری دست‌خوش تغییراتی می‌گردند که آن‌ها را به خدمت تومور در می‌آورد، اگر منشا این سلول‌ها تومور باشد ویژگی‌های حمایت‌کننده از رشد تومور را خواهند داشت [۳۵]. این مسئله که MSCs باعث پیشرفت یا مهار سرطان شوند، علاوه بر بافت منشا آن‌ها، به ویژگی‌های دیگری از جمله ترشحات اختصاصی آن‌ها، ماهیت ارتباط آن‌ها با سلول‌های سرطانی و ایمنی، نوع سرطان و رده سلول سرطانی و هم‌چنین شرایط آزمایشگاهی بستگی دارد [۹۳]. برخی مطالعات، ژنتیک سلول‌های سرطانی را در تعیین اثر MSCs بر روی آن‌ها دخیل می‌دانند. در یک مطالعه in vitro مشاهده شد که BM-MSCs گرفته شده از افراد سالم، باعث افزایش رشد سلول‌های سرطان سینه Era^+ می‌گردند در صورتی که بر روی Era^-بی‌اثرند و یا رشد آن‌ها را مهار می‌کنند [۹۴].

در یک مطالعه in vivo که بر روی TA-MSCs سرطان تخمدان صورت گرفت، مشاهده شد که این سلول‌ها نسبت به همتایان نرمال خود توانایی بیش‌تری در القای رشد تومور دارند. بررسی‌های بعدی نشان داد که این سلول‌ها اثر خود را از طریق افزایش تعداد CSCs اعمال می‌کنند و مولکول تاثیرگذار را هم BMPتولید شده از TA-MSCs عنوان نموده‌اند. در مجموع این گروه استفاده از داروهای ضد BMP را برای کاهش رشد تومور پیشنهاد کردند [۳۴]. TA-MSCs سرطان گاستریک نسبت به N-MSCsبافت غیر سرطانی مجاور و MSCs مغز استخوان، توانایی بیش‌تری در تحریک تکثیر و مهاجرت سلول‌های سرطان گاستریک داشتند. مشاهده شد که این TA-MSCs فاکتورهای تقویت‌کننده رگ‌زایی و IL-8 را به میزان بیش‌تری بیان می‌کنند. مهار IL-8 به وسیله آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده باعث کاهش اثرات تقویت‌کنندگی تومور توسط TA-MSCs می‌شود [۹۵]. یک مطالعه نشان داد که سلول‌های سرطانی معده برای رشد درin vitro نسبت به سلول‌های کارسینومای ریه به میزان بیش‌تری به حضور TA-MSCs جدا شده از همان تومور وابسته هستند. در واقع سلول‌های سرطان معده پاسخ ضعیف‌تری به حضورTA-MSCs گرفته شده از منابع دیگر می‌دهند. این یافته پیشنهاد می‌کند که TA-MSCs جدا شده از یک تومور خاص به طور اختصاصی برای حمایت و رشد همان تومور فراخوانی و تربیت شده‌اند [۹۶]. تزریق TA-MSCs گرفته شده از سرطان سینه به همراه سلول‌های سرطانی، باعث افزایش اندازه و وزن تومور در مدل in vivo و تحریک تشکیل اسفیر توسط سلول‌های سرطانی در in vitro می‌شوند. ترشح EGFتوسط TA-MSCs گرفته شده از تومور باعث فعال‌سازی مسیر سیگنال‌رسانی PI3K/Akt در سلول‌های توموری و در نتیجه تحریک رشد آن‌ها می‌شود [۹۷].

سلول‌های بنیادی مزانشیمی و رگ‌زایی تومور

رگ‌زایی یک مکانیسم چند مرحله‌ای و حیاتی در فرایند ترمیم بافتی است که عامل تغذیه سلول‌های در حال رشد پس از آسیب سلولی است. سلول‌های بافتی در حال رشد با ترشح عوامل رگ‌زا مانند VEGF سلول‌های پوشاننده رگ یا سلول‌های اندوتلیال را فعال کرده و سبب افزایش در تعداد و مهاجرت این سلول‌ها می‌شوند [۹۸]. VEGF یک گلیکوپروتئین هترودایمر ۴۰ KDa است که از خانواده گره سیستینی است. در انسان، خانواده VEGF دارای ۷ عضو است: VEGF-A تا F و .VEGF-AG گیرنده‌های VEGF از خانواده گیرنده‌های تیروزین کیناز هستند و سه نوع گیرنده بر سطح سلول‌های متفاوتی شناسایی شده‌اند [۹۹]. رونویسی از ژن VEGF توسط عوامل مختلفی از جمله سایتوکاین‌ها و

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

کموکاین‌ها صورت می‌گیرد اما قوی‌ترین القاکننده ان HIF است که در شرایط هیپوکسی تولید می‌شود [۱۰۰]. فعالیت VEGF-A پس از اتصال به گیرنده‌اش بر سطح سلول القا می‌شود که به‌طور عمده توسط دو گیرنده شماره ۱ و ۲ صورت می‌گیرد، در حالی گیرنده شماره ۳ بیش‌تر در رگ‌زایی رگ‌های لنفی نقش دارد. گیرنده‌های VEGF-A بر سطح انواعی از سلول‌ها مشاهده شده‌اند ولی گیرنده شماره ۲ عامل اصلی انتقال سیگنال به سلول‌های اندوتلیال است و بیش‌ترین تمایل اتصالی را به VEGF-A و –F دارد [۱۰۱]. در زمان ترمیم بافتی نقش VEGF-A تنظیم عملکردهای متفاوت شامل نفوذپذیری عروق، فراخوانی سلول‌های التهابی به محل آسیب، مهاجرت و تکثیر سلول‌های اندوتلیال حاضر در بافت و فراخوانی سلول‌های پیش‌ساز اندوتلیال به بافت آسیب‌دیده جهت افزایش سرعت ترمیم است [۱۰۲]. نقش VEGF-A در ترمیم بافتی در مدل‌های مختلف بیماری، با استفاده از آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و به‌صورت درمان‌های تجربی اثبات شده است [۱۰۳–۱۰۵]. رگ‌زایی یکی از ارکان رشد تومور محسوب می‌شود و در مدل‌های متفاوت حیوانی، بررسی‌های سرطان انسانی و همین‌طور با استفاده از داروهای مهارکننده VEGF نقش مهم رگ‌زایی را مشاهده کرده‌اند. امروزه داروهای متعددی جهت مهار آنژیوژنز تومور مورد مطالعه و برخی هم وارد چرخه استفاده‌های دارویی در درمان سرطان شده‌اند [۱۰۶].

علاوه بر VEGF فاکتورهای رشدی دیگر نیز در رگ‌زایی تومور نقش دارند مانند HGF، FGF-2 و PIGF [۱۰۷،۱۰۸]. سلول‌هایی که در ریزمحیط تومور عوامل رگ‌زا را تولید می‌کنند شامل سلول‌های تومورى، سلول‌های استرومایی و سلول‌های مشتق از مغز استخوان می‌شوند. همان‌طور که توصیف شد، ریزمحیط تومور حاوی سلول‌های متعددی است که سلول‌های سیستم ایمنی از جمله این سلول‌ها محسوب می‌شوند. نوتروفیل‌های مهاجر عوامل رشدی و آنزیم‌های متعدد مانند VEGF و MMP9 را تولید می‌کنند که به رشد سلول‌های سرطانی و آنژیوژنز کمک می‌کنند [۱۰۹]. ماکروفاژها سلول‌های ایمنی مستقر در بافت و مسئول هوموستاز و پاک‌سازی بافت‌ها هستند. بر اساس پروفایل بیانی ماکروفاژها آن‌ها به دو زیرگروه تقسیم‌بندی می‌شوند. زیرگروه M1 ماکروفاژهای التهابی نام دارند که در دفاع ضد توموری نقش دارند و ماکروفاژهای M2 که ماکروفاژهای مسیر جایگزین یا alternative activation نام دارند که نقش ضد التهابی دارند و با تولید عوامل رگ‌زا و ترمیمی به رشد تومور کمک می‌کنند [۱۱۰،۱۱۱]. سلول‌های ایمنی اکتسابی مستقر در ریزمحیط تومور سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF، IL-1، و IFN-g را تولید می‌کنند و به محض این‌که N-MSCs وارد TME می‌شوند در حضور این سایتوکاین‌های التهابی و شرایط هیپوکسی، فاکتورهای رگ‌زا از جمله، EGF، PDGF، FGF، VEGF، IL-6 و IL-8 را ترشح می‌کنند [۹۳]. مطالعه Yan و همکاران نشان داد که سلول‌های MSC تیمار شده با سایتوکاین‌هایی مانند TNF و IFN-g قادرند تا رشد سلول‌های سرطانی کولون موش را به میزان معنی‌داری افزایش دهند. این افزایش در حالت تیمار هم‌زمان بیش‌تر از تیمار تنها با یک سایتوکاین بیش‌تر بود. این مطالعه به بررسی مکانیسم این حمایت پرداخته است. یافته‌های این مطالعه حاکی از افزایش بیان فاکتورهای رگ‌زا مانند VEGF و HIF در تیمار با این دو سایتوکاین بود که در حضور siRNA اختصاصی HIF رشد آلوگرافت توموری هم کاهش داشت [۱۱۲]. نقش IL-8 در تکثیر و مهاجرت سلول‌های سرطانی، تحریک رگ‌زایی و تحریک EMT در مطالعات مختلفی اثبات شده است [۱۱۳–۱۱۵]. مقایسه mRNA در TA-MSCs مشتق از سرطان معده و N-MSCs نشان داد که بیان mRNA ژن‌های IL-6، TGF-β1، MIP-2، VEGF و IL-8 به عنوان عوامل مهم تحریک‌کننده رگ‌زایی، در TA-MSCs بیش‌تر است [۹۵] در مطالعه kong و همکاران به منظور بررسی اثر MSCs بر رگ‌زایی تومور، از میزان بیان CD31 به عنوان مارکر سلول اندوتلیال و روش ایمونوهیستوشیمی استفاده شد. پس از تزریق CSCs گلیوما به موش‌های Male athymic nude مشاهده شد که هم‌کشتی CSCs با MSCs پیش از تزریق به موش، میزان بیان CD31 در بافت توموری به طور قابل توجهی افزایش دارد که نشان‌دهنده افزایش تراکم مویرگ‌ها در تومور می‌باشد [۳۵]. اگزوزوم‌های MSCs نیز که حاوی انواعی از فاکتورهای رشد مانند IGFBP2، HGF و miR 21-5p به‌صورت in vitro و in vivo میزان رگ‌زایی را افزایش می‌دهند [۱۱۶،۱۱۷]. گزارش شده است که TA-MSCs جدا شده از گلیوما دو نوع هستند و برخی از آن‌ها مولکول CD90 را بیان نمی‌کنند. این TA-MSCs فاقد CD90 میزان بالاتری از VEGF و PGE2 را نسبت به TA-MSCs بیان‌کننده CD90 تولید می‌کنند که نشان‌دهنده‌ی نقش پررنگ‌تر این سلول‌ها در رگ‌زایی و تعدیل‌کنندگی ایمنی تومور است. با این وجود یافته‌های این گروه نیاز به بررسی‌های بیش‌تری دارد چون این گروه گزارش کرده‌اند که MSCs بیان‌کننده CD90 توان تمایز به adipocyte را ندارند که این موضوع با ماهیت MSCs در تضاد است [۶۹].

نقش سلول‌های بنیادی مزانشیمی در فرار تومور و سرکوب سیستم ایمنی

سلول‌های توموری با دارا بودن نئوآنتی‌ژن‌ها هدفی برای سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ هستند. در ابتدای تشکیل تومور

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

سیستم ایمنی با شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری، قدرت مقابله با تومور تازه تشکیل شده را دارد. اما سلول‌های سرطانی که بتوانند از پاسخ‌های سیستم ایمنی فرار کنند، رشد کرده و تبدیل به تومورهای تثبیت‌شده می‌شوند که سپس با سرکوب گسترده پاسخ‌های ایمنی توسعه پیدا کرده و بیماری عارض می‌شود [۱۱۸]. مکانیسم‌های فرار سلول‌های سرطانی از پاسخ ایمنی در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته و شامل پوشاندن آنتی‌ژن‌ها از سلول‌های $CD8^+$ T [۱۱۹]، تولید مولکول‌های سرکوب‌گر سیستم ایمنی و فراخوانی سلول‌های تنظیمی [۱۲۰] و حذف سلول‌های ضد توموری به‌وسیله القا آپوپتوز [۱۲۱] هستند. علاوه بر سلول‌های سرطانی سلول‌های استرومایی هم در سرکوب پاسخ‌ها و فرار سلول‌های سرطانی از پاسخ‌های ایمنی دخیل هستند [۱۲۲]. MSCs به وسیله چندین مکانیسم در رشد و پیشرفت تومور مشارکت می‌کنند که در این میان خواص ایمونو مدولاتوری این سلول‌ها جایگاه ویژه‌ای دارد [۲۸]. از جمله این خواص ایمونومدولاتوری فراخوانی سلول‌های سرکوب‌کننده سیستم ایمنی به TME می‌باشد [۱۲۳]. TA-MSCs از طریق ترشح CCL2، CCL7 و CCL12 باعث فراخوانی ماکروفاژها، مونوسیت‌ها و سلول‌های سرکوبگر مشتق شده از میلوییدMyeloid-derived suppressor cell (MDSCs) به TME می‌شوند [۱۲۴]. MSCs پس از قرارگیری در معرض سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از جمله IL-1β، TNF-a، IFN-g و تحریک TLRs، فعالیت مهارکننده سیستم ایمنی را به روش‌های مختلفی از جمله ترشح HLA-G، TGF-β، PGE2، TNFAIP6/TSG6، HO1/HMOX1، IL-10، IL-6، IDO1، HGF1 و LIF و سیگنال‌رسانی از طریقPD-L1/2 و FasLنمایش می‌دهند [۱۲۵،۱۲۶]. برخی مطالعات نشان داده‌اند که TA-MSCs گرفته شده از بدخیمی‌های هماتولوژیک از جمله لوسمی میلوییدمزمن و مولتیپل میلوما نقش مهمی در مهار پاسخ‌های ضد توموری و فرار سلول‌های سرطانی از سیستم ایمنی دارند. به عنوان مثال نشان داده شده است که PBMCsگرفته شده از خون محیطی افراد سالم پس از هم‌کشتی با N-MSCs مشتق از افراد سالم و هم‌چنین در حضور TA-MSCsمشتق از بیماران دارای لوسمی میلوییدی مزمن و بیماران دارای مولتیپل میلوما، به یک اندازه قادر به تولید MDSCs شبه گرانولوسیتی (G-MDSC) می‌باشند با این وجود فقط G-MDSCsتربیت شده در حضورTA-MSCs می‌توانستند لنفوسیت‌های T خودی را مهار کنند. علاوه بر این TA-MSCs نسبت به N-MSCs مقدار بیش‌تری از فاکتورهای مهارگر سیستم ایمنی از جمله TGF-β، IL-6 و IL-10 را بیان می‌کردند [۱۲۷،۱۲۸]. در یک مطالعه نشان داده شد که TA-MSCs گرفته شده از کارسینومای سلول سنگ‌فرشی ریه نسبت به N-MSCs گرفته شده از بافت سالم مجاور تومور، به طور قوی‌تری پاسخ‌های in vitro سلول‌های NK را در مقابل سلول‌های توموری مهار می‌کنند. در واقع TA-MSCs به طور قوی‌تری باعث مهار تولید IFN-g و بیان CD107a به عنوان یک مارکر تخلیه گرانولی توسط سلول‌هایNK تحریک شده با سلول‌های سرطانی می‌شوند. ادامه بررسی‌ها نشان داد کهTA-MSCs از طریق بیان PGE2 و IL-6 فعالیت‌های سلول‌های NK را مهار می‌کنند [۱۲۹]. TA-MSCs گرفته شده از سرطان سر و گردن از نظر بیان مارکرهای سطحی و توان تمایزی مشابه همتای مغز استخوانی خود هستند. این سلول‌ها با ترشح IDO باعث اختلال در تکثیر و ترشح سایتوکاین در سلول‌های T در in vitro می‌شوند. هم‌چنین بررسی سایز تومورها نشان داد که هر چه میزان MSCs در داخل تومور بیش‌تر باشد، سایز تومور بزرگ‌تر است [۱۳۰]. در یک مطالعه دیگر TA-MSCs گرفته شده از سرطان نروبلاستوما که ویژگی‌های BM-MSCs را نشان می‌دادند ولی توان تمایز به adipocytes را نداشتند، به طور قوی‌تری باعث مهار فعالیت لنفوسیت‌های T شدند. با این وجود در این مطالعه N-MSCs گرفته شده از مغز استخوان و نروبلاستوما تاثیر معناداری بر فعالیت کشندگی سلول‌های NK نداشتند [۱۳۱]. مطالعاتی بر روی BM-MSCs افراد دارای بدخیمی هماتولوژیک نشان داده است که BM-MSCs این افراد از نظر فنوتیپ و کاریوتیپ نرمال هستند اما عملکرد غیر متعارفی دارند. این سلول‌ها نسبت به BM-MSCs افراد سالم قدرت کم‌تری در مهار تکثیر سلول‌های T دارند و IL-6 را به میزان بیش‌تری تولید می‌کنند [۱۳۲]. تیمار PBMCs با سوپ سلولی TA-MSCs گرفته شده از سرطان گاستریک، باعث تعدیل خاصیت مهاری PBMCs در مقابل رشد سرطان گاستریک و هم‌چنین باعث القا متاستاز به کبد در مدل in vivo شد. هم‌چنین تیمار PBMCs توسط سوپ سلولی TA-MSCs باعث تحریک تغییر فرم سلول‌های سرطان گاستریک از اپی‌تلیال به مزانشیم و القا مهاجرت درin vitro می‌گردد. در واقع در این مطالعه TA-MSCs با مهار تکثیر سلول‌های Th17 و القا تمایز به سمت Treg باعث به هم ریختن تعادل Treg/Th17به نفع سلول‌های Treg شدند که باعث ایجاد اختلال در پاسخ‌های ضد توموری شد [۱۳۳]. در مطالعه دیگر مشاهده شد که هم‌کشتی PBMCs با TA-MSCs گرفته شده از سرطان گلیوبلاستوما باعث کاهش تعداد لنفوسیت‌های Th17 و افزایش نسبت سلول‌های Treg درin vitro می‌گردد. در واقع TA-MSCsاز طریق ترشح TGF-B، IL-6 و IL-10 باعث القا تمایز به سمت Treg می‌شوند [۱۳۴]. ترشح PGE2 و IFN-g

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

توسط TA-MSCs باعث مهار تمایز به سمت Th17 می‌گردد [۱۳۶،۱۳۵]. هم‌چنین TA-MSCs باعث افزایش بیان CD14 و CD86 و کاهش بیان HLA-DR وCD80 بر روی مونوسیت‌ها شدند که با فنوتیپ تحملی مونوسیت‌ها مرتبط است [۱۳۷]. TA-MSCs گرفته شده از سرطان دهانه رحم از طریق ترشح IL-10 باعث کاهش بیانHLA-I بر سطح سلول‌های توموری سرطان سرویکس می‌گردد و در نتیجه باعث فرار این سلول‌ها از پاسخ‌های سلول T کشنده می‌شود [۳۷]. گزارش شده است که TA-MSCs به صورت وابسته بهIL-10 و STAT3، توانایی سلول‌های دندریتیک در برانگیختن تکثیر سلول‌های بکر $CD4^+$/$CD8^+$ T، ترشح IFN-g توسط این سلول‌ها و خاصیت کشندگی این سلول‌ها در برابر سلول‌های سرطانی را مهار می‌کنند. فعال شدن STAT3 در سلول‌های دندریتیک باعث مهار بیان آنزیم cystathionase و در نتیجه کاهش سیستئین می‌گردد که نتیجه آن نقص در متابولیسم داخل سلولی و مهار تکثیر سلول T است. اما TA-MSCs نمی‌توانند مانع عملکرد سلول‌های دندریتیک در تحریک فعال شدن اولیه سلول‌های T و تحریک تولید IL-2 توسط این سلول‌ها شوند [۱۳۸]. مقایسه خواص ایمونومدولاتوری TA-MSCs گرفته شده از سرطان پستان و MSCs گرفته شده از بافت چربی نرمال سینه نشان داد که TA-MSCs مقدار بیش‌تری TGF-β، PGE2، IDO وVEGF تولید می‌کنند اما میزان بیان MMP-2 و MMP-9 توسط TA-MSCs در مقایسه با MSCs نرمال کم‌تر است. اینMSCs از نظر بیان IFN-g، IL-10، IL-4، IL-17 وGalectin-1 و القا تمایز Treg عملکردی مشابه هم داشتند.TA-MSCs بر خلاف N-MSCs باعث تحریک تکثیر لنفوسیت‌های خون محیطی در in vitro شدند و به طور قوی‌تری باعث تحریک تولید IL-10، TGF-β، IFNg وPGE2 شدند [۱۳۹]. موارد ذکر شده نشان می‌دهند که MSCs پس از ورود به TME دست‌خوش تغییراتی در فنوتیپ و عملکرد خود می‌شوند و به TA-MSCs تمایز پیدا می‌کنند. در ادامه TA-MSCs با روش‌هایی که به آن‌ها اشاره شد، به فرار سلول‌های سرطانی از سیستم ایمنی کمک می‌کنند.

سلول‌های بنیادی مزانشیمی و متاستاز

متاستاز عامل اصلی مرگ در بیش‌تر بیماران دارای سرطان می‌باشد. علی‌رقم تحقیقات گسترده، هدف قرار دادن سلول‌های متاستازی و کلنی‌های آن‌ها هم‌چنان به عنوان یک چالش حل نشده باقی مانده است [۱۴۰]. از آن‌جایی که بازگشت بیماری از طریق متاستاز باعث کاهش کیفیت زندگی فرد بیمار از نظر ابعاد جسمانی و روانی می‌شود و طول عمر فرد بیمار را کاهش می‌دهد بنابراین شناخت عوامل موثر بر متاستاز و جلوگیری از این فرایند از اهمیت بالایی در درمان سرطان برخوردار است [۱۴۱]. MSCs به عنوان یک عضو حاضر در TME بر روی متاستاز سلول‌های سرطانی تاثیر می‌گذارند. به عنوان مثال بررسی مهاجرت سلول‌های سرطانی کبد از طریق یک غشای نیمه تراوا نشان داده است که سوپ سلولی گرفته شده از TA-MSCsسرطان کبد باعث افزایش مهاجرت سلول‌های سرطانی در in vitro می‌گردد. علاوه بر این تزریق هم‌زمان سلول‌های سرطان کبد به همراه TA-MSCs باعث افزایش گره‌های متاستاتیک در سطح کبد می‌شود [۷۶]. هم‌چنین TA-MSCs گرفته شده از سرطان معده نسبت به N-MSCs مجاور تومور و مغز استخوان، به طور قوی‌تری باعث افزایش مهاجرت سلول‌های سرطان معده از غشای نیمه تراوا می‌شوند [۹۵]. نتایج مشابهی نیز در مطالعات in vitro سرطان‌های دیگر مانند سرطان سرویکس و ملانوما مشاهده شده است [۱۴۲]. در یک مطالعه in vitro نشان داده شد که TA-MSCs، از طریق مسیر وابسته به CCL2/JAK1 ماتریکس خارج سلولی را برای آغاز متاستاز سلول‌های گلیوبلاستوما آماده می‌کنند. در این مطالعه ابتدا TA-MSCs را به مدت ۳ روز در محیط حاوی کلاژن و سایر عوامل موجود در ماتریکس خارج سلولی کشت دادند و پس از پاک‌سازی این سلول‌ها و فاکتورهای آن‌ها، سلول‌های سرطانی گلیوبلاستوما را در محیط کلاژنی تیمار شده با TA-MSCs جایگزین کردند و مشاهده شد که سلول‌های سرطانی در این محیط، در مقایسه با محیط مشابه تیمار نشده با TA-MSCs تهاجمی‌تر عمل می‌کنند [۱۴۳]. مشاهده شده است که C5a ترشح شده از TA-MSCsگرفته شده از گلیوبلاستوما به صورت اتوکراین از طریق مسیر ERK MAPK و در نتیجه فعال‌سازی هیالورونیک اسید سنتاز ۲ باعث افزایش هیالورونیک اسید و در نتیجه افزایش رفتار تهاجمی سلول‌های گلیوبلاستوما می‌گردد [۱۴۴]. هیالورونیک اسید به مقدار زیادی در تومورهای مغزی وجود دارد و توسط گیرنده‌های مختلف از جمله CD44، گیرنده برای حرکت وابسته به هیالورونیک اسید (RHAMM) و ICAM-1 شناسایی می‌شود و باعث القا حرکت سلول‌های گلیوبلاستوما می‌گردد [۱۴۵–۱۴۷]. در یک مطالعه مشاهده شد که TA-MSCsگرفته شده از سرطان کلرکتال باعث افزایش قدرت مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطان کلرکتال در in vitro و in vivoو هم‌چنین باعث افزایش تومورزایی و تغییر اپیتلیال به مزانشیمی این سلول‌ها در محیط in vitro می‌شوند. در ادامه نشان داده شدIL-6 که به میزان زیادی توسط TA-MSCs سرطان کلرکتال تولید می‌گردد نقش مهمی را در این فرایند بر عهده دارد و از طریق مسیر انتقال سیگنال-IL

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

6/JAK2/STST3باعث فعال‌سازی مسیر PI3K/AKT و در نتیجه پیشرفت سرطان کلرکتال می‌گردد [۱۴۸]. در جدول ۱ خلاصه‌ای از مطالعاتی که به بررسی نقش TA-MSCs در انواع تومورها پرداخته‌اند، آورده شده است.

اگزوزوم‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی توموری

یافته‌های اخیر نشان‌دهنده یک نوع ارتباط بین سلولی از طریق آزادسازی نانووزیکول‌های دارای دو لایه لیپیدی و با قطری حدود ۵۰-۱۱۰ نانومتر می‌باشد. این وزیکول‌های کوچک که به اصطلاح اگزوزوم نامیده می‌شوند توسط انواع زیادی از سلول‌ها ترشح، و به وسیله سلول‌های مجاور و یا سلول‌های دوردست برداشت می‌شوند [۱۴۹،۸۴]. محتویات اگزوزوم‌ها به سلول ترشح‌کننده آن‌ها وابسته است اما به طور کلی این وزیکول‌ها محتوی سیتوپلاسم سلولی، پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و لیپیدها می‌باشند [۱۵۰]. این نوع از ارتباط بین سلولی تا حدود زیادی در شرایط بیماری و به‌خصوص سرطان، جایی که سلول‌های آغازگر تومور و سلول‌های استرومایی با یک دیگر یک ارتباط تقویت‌کننده متقابل برقرار می‌کنند، بررسی شده است. مشاهده شده است که انتقال اگزوزوم‌های محتوی miRNAs سرطان‌زا از سلول‌های سرطانی به سلول‌های غیر سرطانی باعث تغییر ماهیت آن‌ها به سلول سرطانی می‌شود، در حالی که اگزوزوم‌های محتوی miRNAsمهارگر تومور می‌توانند باعث مهار رشد تومور شوند [۸۴]. توجه بیش‌تر مطالعات اخیر بر روی اگزوزوم‌های ترشح شده از خود سلول‌های سرطانی بوده است. به عنوان مثال سلول‌های گلیوما اگزوزوم‌های محتویmRNA و miRNA ترشح می‌کنند که باعث تقویت رگ‌زایی می‌شوند [۱۵۱،۸۴]. علاوه بر این مشاهده شده است که اگزوزوم‌های مشتق شده از سلول‌های CAF باعث افزایش پیشروی، حرکت و تهاجم سلول‌های سرطان سینه از طریق فعال‌سازی مسیر Wnt-planar cell polarity (PCP)در سلول‌های سرطانی می‌گردند [۱۵۲]. اثرات تقویت‌کننده تومور در اگزوزوم‌های مشتق شده از TA-MSCs نیز مشاهده شده است. برای مثال در یک مطالعه نشان داده شد که اگزوزوم‌های گرفته شده از TA-MSCs سرطان معده از طریق انتقال برخیmiRNAs باعث افزایش رشد و مهاجرت سلول‌های سرطانی می‌گردند [۱۵۳]. در تومور گلیوبلاستوما اگزوزوم‌های مشتق شده از TA-MSCs باعث افزایش تکثیر و کلون‌زایی CSCs می‌گردند [۸۴]. بررسی‌ها نشان داد که اگزوزوم‌های مشتق شده از BM-MSCs طبیعی و BM-MSCs multiple myeloma (MM) از نظر محتوای miRNAبا یک دیگر متفاوت هستند و مقدار miRNAs مهارگر تومور در اگزوزوم‌های مشتق شده از BM-MSCs MM کم‌تر است. هم‌چنین اگزوزوم‌های BM-MSCs MM مقدار بیش‌تری از پروتئین‌های سرطان‌زا، سایتوکاین‌ها و مولکول‌های چسبندگی را در خود جای داده‌اند. در این بررسی مشاهده شد که اگزوزوم‌های BM-MSCs MM باعث تقویت رشد تومور MM می‌شوند در حالی که اگزوزوم‌های BM-MSCs نرمال رشد سلول‌های MM را مهار می‌کنند [۱۵۴]. علاوه بر این گزارش شده است که مجاور شدن BM-MSCs با اگزوزوم‌های سلول‌های سرطانی مختلف باعث القا تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش‌سرطانی مختلف از جمله IL-6، IL-8/CXCL8، VEGF و پروتئین ۱ جاذب مونوسیت (monocyte-chemotactic protein-1) می‌گردد که تاثیر مستقیمی بر تکثیر و بقا سلول‌های سرطانی، رگ‌زایی و فراخوانی سایر سلول‌های التهابی به TME دارد [۱۵۵].

سلول‌های بنیادی مزانشیمی و فیبروبلاست‌های مرتبط با تومور.

تعاملات بین سلول‌های ایجادکننده تومور و سلول‌های فیبروبلاست باعث ظهور زیر مجموعه‌ای از سلول‌های فیبروبلاستی با فعالیت افزایش یافته در TME می‌شود که فیبروبلاست‌های مرتبط با تومور (CAFs) نامیده می‌شوند [۱۵۶]. این سلول‌ها دارای تنوع زیادی در TME هستند و باعث افزایش مهاجرت سلول‌های سرطانی و تغییرات متابولیسمی در سلول‌های اپیتلیالی می‌گردند [۱۵۷]. سلول‌هایCAF متاستاز سلول‌های سرطانی را از طریق ایجاد تغییرات در ماتریکس خارج سلولی و تولید فاکتورهای رشد افزایش می‌دهند و باعث ایجاد مقاومت دارویی و درمانی در سلول‌های توموری می‌شوند. هم‌چنین مستنداتی که نشان‌دهنده اثرات مهاری سلول‌های CAF روی سیستم ایمنی می‌باشند پیوسته در حال افزایش هستند [۱۵۸]. این سلول‌ها با فنوتیپ التهابی که شامل بیان مولکول‌های NF-kB، STAT-1,-3 و مسیر TGF-β/SMAD می‌باشد مشخص می‌شوند و نقش فعالی در ریزمحیط تومور دارند [۱۶۰،۱۵۹]. مشاهده شده است که MSCs با اثر گذاشتن بر روی CAFs به طور غیر مستقیم باعث افزایش رشد تومور می‌گردند. هر چند منشا سلول‌هایCAF به خوبی مشخص نیست، برخی مطالعات نشان‌دهنده ارتباط نزدیک آن‌ها با TA-MSCs می‌باشند [۳۵]. TA-MSCs و سلول‌های CAF از نظر بیان مارکرهای سطحی (HLA-DR)، CD29، CD44، CD73، CD90، CD106، (CD117، تولید سایتوکاین‌ها و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی و هم‌چنین از نظر پتانسیل تمایز به رده‌های سلولی adipocytes، chondrocytes و osteoblasts دارای ویژگی‌های مشترک هستند که می‌تواند نشان‌دهنده این موضوع باشد که

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

سلول‌های CAF از MSCs مشتق می‌شوند [۱۶۱]. در یک مطالعه مشاهده شد که MSCs به سمت استرومای تومور کولن حرکت می‌کنند و به سلول CAF تمایز پیدا می‌کنند و باعث افزایش رگ‌زایی، رشد تومور، مهاجرت، تمایز، تهاجم و متاستاز می‌شوند [۱۶۲]. به محض ورود MSCs به TME، آن‌ها تحت تاثیر فاکتورهای ترشحی از سلول‌های سیستم ایمنی، سلول‌های سرطانی، سلول‌های اندوتلیال و سایر سلول‌های موجود در TME قرار می‌گیرند و به TA-MSCs و یا CAFs تبدیل می‌شوند. در ادامه این TA-MSCs و CAFs می‌توانند باعث فراخوانی بیش‌تر N-MSCs و تبدیل شدن آن‌ها به TA-MSCsشوند [۶۲]. CAFs و TA-MSCs با ترشح فاکتورهای مختلف از جمله(PUFAs) polyunsaturated fatty acids ، (PDGF-C) platelet-derived growth factor-C، (HGF) hepatocyte growth factor، (NO) nitric oxide، IL-17A و همین‌طور اگزوزوم‌های محتوی این فاکتورها و microRNAsنقش مهمی را در تغییر حساسیت سلول‌های سرطانی نسبت به داروهای شیمی‌درمانی ایفا می‌کنند [۶۲]. برخی مطالعات دیگر نیز تایید کرده‌اند که MSCs پس از مهاجرت به ریزمحیط تومور می‌توانند به سلول‌های CAF تمایز پیدا کنند و مارکرهای این سلول‌ها از جمله a-SMA، vimentin و FSP1 را بیان کنند [۱۶۴،۱۶۳]. سلول‌های CAF و TAMSCsبا یک‌دیگر تفاوت‌هایی دارند. برای مثال برخی مطالعات عنوان کرده‌اند که TA-MSCs توانایی بیان PDGFa، FSP1، FAP و a-SMA را ندارند ولی CAFs آن‌ها را بیان می‌کنند [۶۲]. هم‌چنین TA-MSCs بر خلاف سلول‌های فیبروبلاستی می‌توانند بیش از ۶ ماه در محیط کشت سلولی پایدار باقی بمانند و خواص تمایز خود را نیز حفظ کنند [۳۴] در صورتی که CAFs در in vitro پس از مدت کوتاهی دچار پیری می‌شوند [۱۶۵،۶۲].

نقش سلول‌های بنیادی مزانشیمی در حمایت از سلول‌های بنیادی سرطانی

شواهد نشان می‌دهند که بافت توموری از جمعیت‌های هتروژنی تشکیل شده است که در سطوح بدخیمی متفاوتی قرار دارند. توسعه تومور توسط جمعیت تخصص یافته‌ای انجام می‌شود که با قدرت بازسازی خود، توان تمایز چندگانه و قدرت تولید تومور را دارا می‌باشند. این سلول‌های بدخیم همان CSCsهستند و توسط ریزمحیط تومور و استروما حمایت می‌شوند [۶۰]. منشا این سلول‌ها را سلول‌های بنیادی بافتی می‌دانند که پس از تغییرات ژنتیکی، فنوتیپ سرطانی را بروز می‌دهند و اغلب هم به درمان‌های دارویی مقاومت نشان می‌دهند [۱۶۷،۱۶۶] مارکرهای زیادی را برای جداسازی این سلول‌ها به‌خصوص از سرطان‌های توپر مورد مطالعه قرار داده‌اند اما هنوز مارکر مشخصی که بتواند این زیرجمعیت را دقیقاً جدا کند یافت نشده است. برای مثال از اولین مارکرهای CSCs مارکر CD133 بود که در CSCs های سرطان کولون مشاهده شد. نتایج اخیر نشان داده‌اند که در سلول‌های متاستاتیک سرطان کولون که CD133 منفی بودند نیز می‌توان قدرت تولید بافت توموری را مشاهده کرد [۱۶۹،۱۶۸]. مطالعات بعدی زیرجمعیت‌های مختلفی را برای CSCs قائل شدند که از لحاظ عملکردی متفاوت بودند [۱۷۰]. از خصوصیات اصلی CSCs قدرت بازسازی جمعیت سلول‌های سرطانی، متاستاز و مقاومت دارویی است. مطالعات نشان دادند که MSCs می‌توانند تعداد CSCs ها را در تومور افزایش دهند. از میان مولکول‌های تولیدی از MSCs، مولکول‌هایBMP2 و BMP4مسئول خواص بنیادی و مقاومت دارویی در سلول‌های سرطانی هستند [۳۴]. در مطالعه Liu و همکاران نشان داده شد که MSCs با واکنش به IL-6 تولید شده از سلول‌های سرطانی کموکاین CXCL7 را تولید می‌کنند که به‌صورت متقابل سبب تولید IL-6 و IL-8 از سلول‌های سرطانی و افزایش قابلیت‌های تهاجمی آن‌ها به غشای پایه می‌گردد [۱۷۱]. از طرف دیگر این سایتوکاین‌ها می‌توانند خواص بنیادی را در CSCs با بیان oct4 و sox-2 افزایش دهند [۱۷۲]. در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده است کهMSCs پس از ورود به TME، CCL5 را تولید می‌کنند که سبب افزایش تولید HIF2α و در نهایت سبب افزایش خواص بنیادی در سلول‌های سرطانی پروستات شده است [۱۷۳] که شامل افزایش تولید MMP9، CXCR4، CD133، ZEB-1 و تهاجم می‌شود. در مطالعه‌ای که روی نمونه‌های تومور گلیوما صورت گرفت، مشاهده شد که هم‌کشتی CSCs گلیوما با TA-MSCs گرفته شده از نمونه‌های گلیوما باعث افزایش ویژگی‌های تهاجمی CSCs می‌شود به این معنی که این هم‌کشتی در in vitro باعث افزایش ۳ برابری تعداد CSCs، و درin vivo باعث افزایش حجم تومور، کاهش بقای موش‌هایی کهCSCs را دریافت کرده‌اند و افزایش تعداد مویرگ‌ها در تومورهای تشکیل شده می‌گردد [۳۵]. TA-MSCs گلیوما توان تکثیر و خود تجدید شوندگی CSCs جدا شده از گلیوما را در محیط آزمایشگاهی افزایش می‌دهند و هم‌چنین باعث افزایش تومورزایی و ویژگی‌های مزانشیمی آن‌ها در داخل بدن می‌گردند که تاییدکننده اهمییت فعالیت TA-MSCs در ریزمحیط CSCs می‌باشد. TA-MSCs این تاثیر خود را از طریق ترشح IL-6 اعمال می‌کنند که در CSCs باعث فعال شدن STAT3می‌گردد [۳۳]. IL-6 به عنوان یک عامل کلیدی در

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

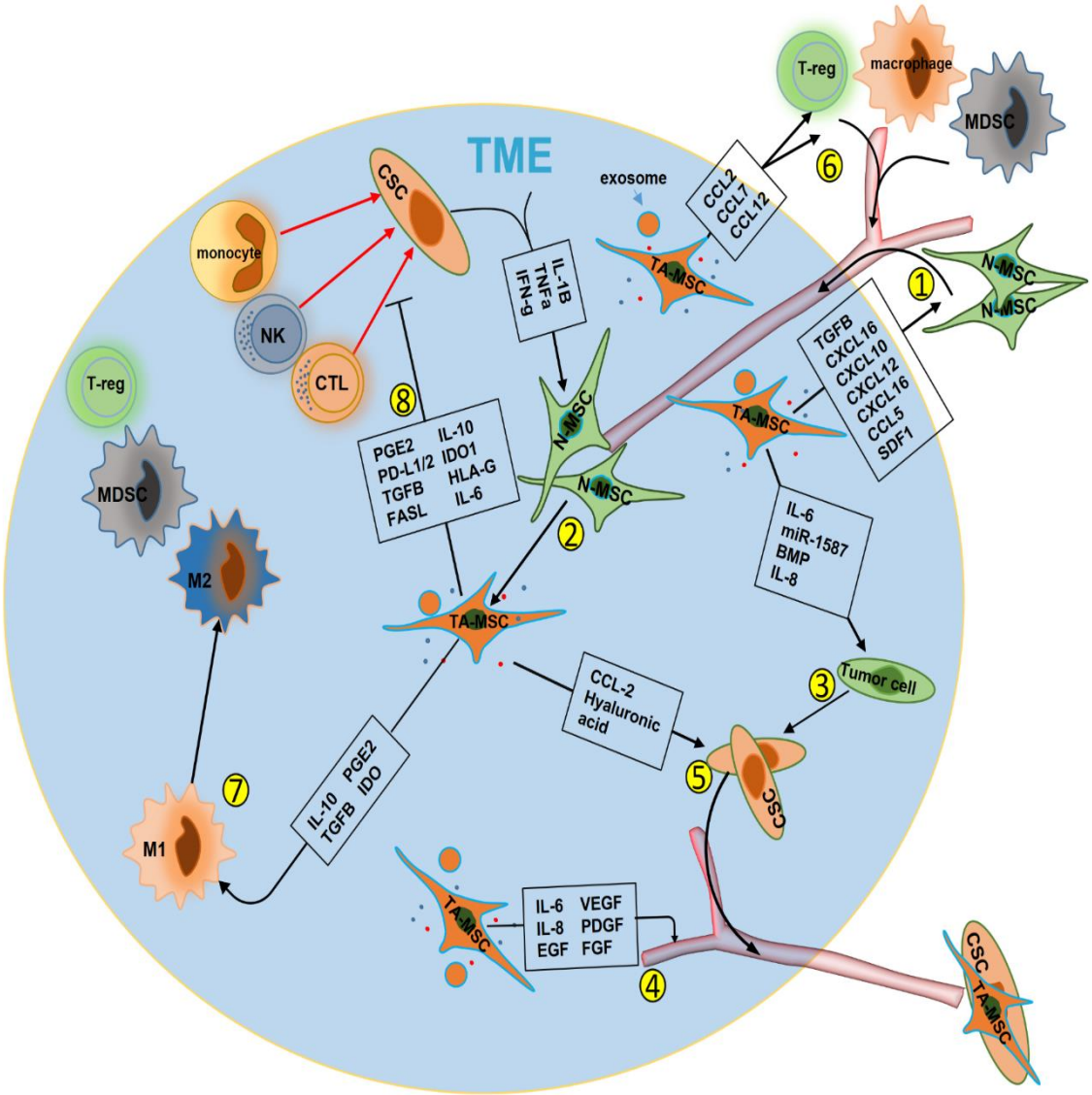
پاسخ‌های التهابی دارای یک نقش پاتولوژیک در پیشرفت چندین بدخیمی از جمله بدخیمی مزوتلیوم، سرطان سینه، سرطان اندومتریال و سرطان ریه می‌باشد در شکل ۱ خلاصه ای از اعمال سلولهای بنیادی مزانشیمی درون ریزمحیط تومور ترسیم شده است [۱۷۴،۹۵،۳۳].

نقش سلول‌های بنیادی مزانشیمی در درمان تومور

فراوانی MSCs در بافت‌های مختلف، امکان جداسازی و کشت آسان [۱۷۶،۱۷۵] و هم‌چنین تمایل MSCs برای لانه‌گزینی در تومور باعث شده تا مطالعات بسیاری استفاده از این سلول‌ها را به عنوان ابزاری برای انتقال داروها و مواد ضد سرطانی به محیط توموری مورد بررسی قرار دهند [۱۷۸،۱۷۷]. علاوه بر این به دلیل جداسازی آسان MSCs از منابع اتولوگ و عدم بیان مارکرهای تحریکی مانند CD86، CD80 و CD40، این سلول‌ها می‌توانند حتی در شرایط التهابی، به دور از واکنش با سلول‌های T در بدن میزبان زنده بمانند [۱۷۹]. در مطالعه میرزایی و همکاران با استفاده از انتقال ژن IP-10 بهMSCs مشتق از بافت چربی نشان دادند که رشد سلول‌هایB16F10 که مدل متاستاتیک سرطان ملانوما هستند کاهش داشته است [۱۸۰]. در مطالعه‌ای دیگر از MSCs حامل ژن TRAIL و کورکومین استفاده شده است و نشان دادند که ترکیب درمانی فوق قادر است تا آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی القا کند [۱۸۱]. در مطالعه سوفیان و همکاران از MSCs حامل miR-34aاستفاده شده و مشاهده شد که خواص تهاجمی و رشد سلول‌های سرطانی پستان در in vitro کاهش داشت و سبب کاهش بیان مولکول مهاری PD-1L بر روی سلول‌های سرطانی شده است [۱۸۲]. از طرف دیگر ترکیب MSCs حامل سایتوکاین‌های IL-12 و IL-7 به همراه CAR T cell هم در درمان سرطان کولورکتال مورد استفاده قرار گرفته است و سبب افزایش اثربخشی درمان CAR T cell شدند [۱۸۳]. مطالعات بسیاری در زمینه انتقال دارو و ژن توسط سلول‌هایMSC صورت گرفته است که خواننده به مقالات مروری مرتبط در این زمینه ارجاع داده می‌شود [۱۸۴–۱۸۶].

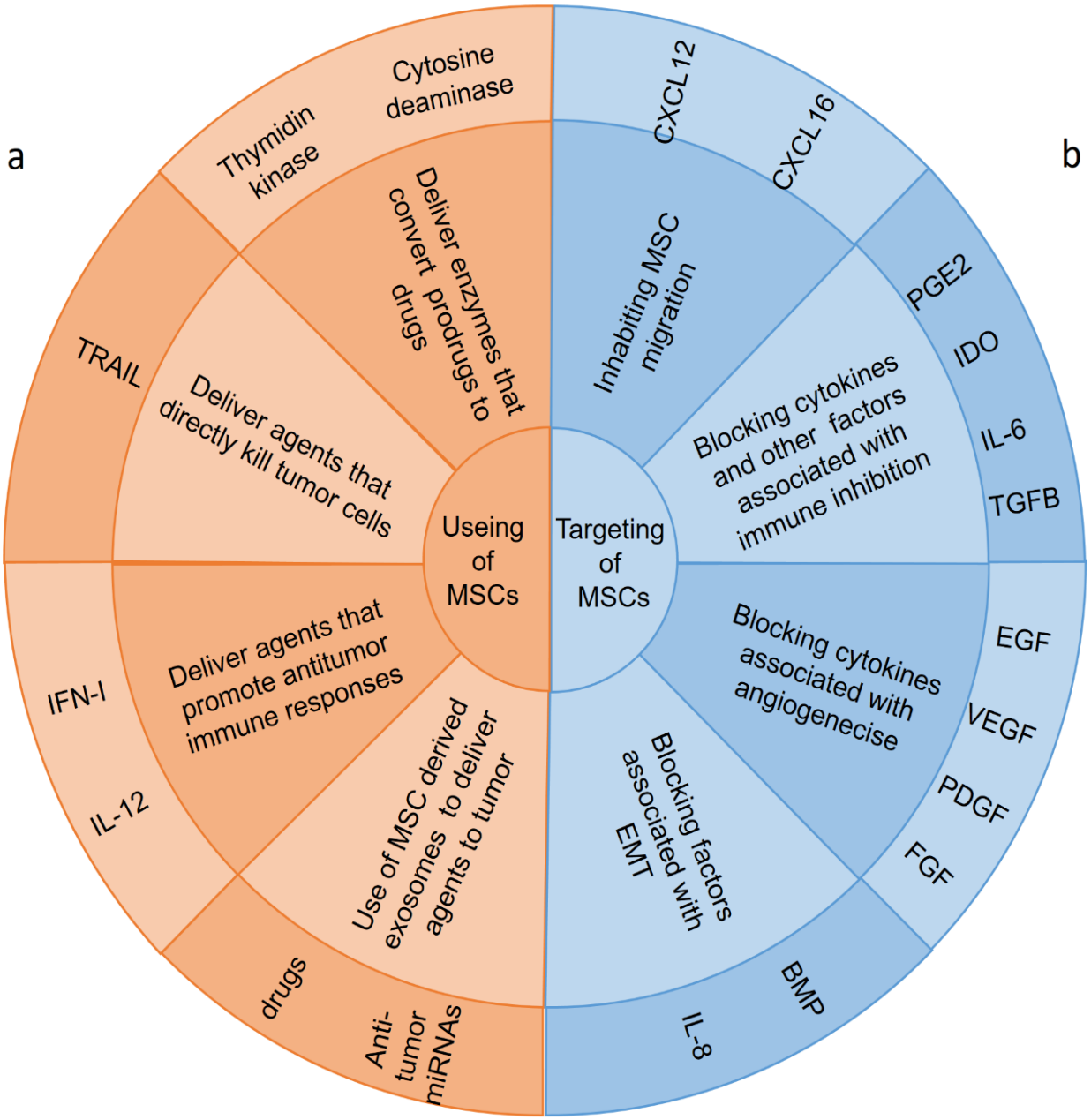
از طرفی استفاده از MSCs به عنوان حامل برای انتقال مواد به داخل تومور نگرانی‌هایی را به دنبال دارد، چرا که تاثیر این سلول‌ها بر سلول‌های سرطانی در TME چندان روشن نیست (شکل ۲) [۱۸۷]. خواص ترمیمی و تعدیل‌کنندگی سیستم ایمنی این سلول‌ها در زمان آسیب سلولی، نقش آن‌ها را به‌عنوان سلول‌های پیش‌برنده رشد تومور تقویت می‌کند. مشاهده شده است که TA-MSCs گرفته شده از سرطان سینه باعث کاهش آپوپتوز سلول‌های سرطانی در حضور داروی cisplatin می‌گردند. این مطالعه نشان داد که TA-MSCs نسبت به همتایان مغز استخوانی خود IL-6 بیش‌تری بیان می‌کنند و از طریق فعال‌سازی مسیر IL-6/STAT3 باعث کاهش آپوپتوز سلول‌های سرطانی می‌گردند. این مطالعه یک مکانیسم جدید برای مقاومت تومور به داروی cisplatin را معرفی می‌کند [۱۸۸]. قبلاً اثبات شده است که انتقال سیگنال IL-6/gp130/STAT3 باعث افزایش رشد سلول‌های سرطانی و کاهش حساسیت آن‌ها نسبت به داروهای ضد توموری می‌گردد [۱۹۰،۱۸۹]. ارتباط معکوسی بین میزان TA-MSCs موجود در تومور و بقای بیمار وجود دارد. به عنوان مثال بررسی تعداد سلول‌های بیان‌کننده‌ی CD105, CD73 و CD90 در نمونه‌های تومور گلیومای گرفته شده از بیماران در سه مطالعه‌ی cohort مستقل نشان داد که هر چه میزان این سلول‌ها در تومور بیش‌تر باشد، بقای بیماران کاهش پیدا می‌کند [۱۸]. علاوه بر این تیمار اولیه سلول‌های سرطان گلیوبلاستوما به وسیله اگزوزوم‌های مشتق شده از TA-MSCs، باعث افزایش قدرت تومورزایی سلول‌های سرطانی پس از تزریق به موش‌های nude شد. هم‌چنین مشاهده شده است که تیمار اولیه سلول‌های سرطانی با اگزوزوم‌های مشتق شده از TA-MSCs باعث کاهش میانگین بقای موش‌ها می‌گردد [۸۴]. برخی مطالعات با اشاره به خواص TA-MSCs در تقویت رشد و تهاجم سلول‌های بنیادی آغازگر تومور درمان‌های ضد MSC را برای مقابله با سرطان پیشنهاد می‌کنند [۳۵]. بنابراین، بسته به نوع و محتوای تومور، MSCs ممکن است تقویت‌کننده یا مهارکننده تومور باشند [۱۹۱].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]



شکل ۱. عملکرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs) در تومور. ۱) فاکتورها و عوامل مختلف موجود در ریز محیط تومور (TME) که توسط سلول‌های مختلف از جمله سلولهای بنیادی سرطانی (CSCs) و MSCs تولید می‌شوند باعث فراخوانی هرچه بیشتر MSCs طبیعی (N-MSCs) به TME می‌شوند. ۲) MSCs با ورود به TME تحت تاثیر فاکتورهای موجود در آنجا قرار گرفته و با کسب تغییراتی در ویژگی‌های خود، به MSCs توموری (TA-MSCs) تبدیل شده و فنوتیپ حمایت کننده از تومور به خود می‌گیرند. ۳) TA-MSCs سپس با تولید فاکتورهای مختلف باعث تمایز سلول‌های توموری به سمت CSCs می‌شوند. ۴) فاکتورهای ترشحی از TA-MSCs باعث القاء رگ‌زایی و تولید رگ در تومور می‌شود. ۵) TA-MSCs سپس با ترشح برخی فاکتورها و اگزوزوم‌ها باعث جدا شدن CSCs از تومور اولیه و تحریک مهاجرت این سلول‌ها از طریق رگ‌های خونی به سایر نقاط بدن می‌شوند. TA-MSCs در آماده سازی مقصد برای میزبانی از CSCs نیز نقش دارند و ممکن است همراه CSCs به بافت هدف مهاجرت کنند. ۶) TA-MSCs با تولید فاکتورهای مختلف باعث فراخوانی سلول‌های سرکوبگر سیستم ایمنی به TME می‌شوند. این سلول‌های سرکوبگر باعث مهار پاسخ‌های سلول‌های اجرایی در برابر سلول‌های توموری می‌شوند. ۷) TA-MSCs در TME با تاثیر گذاشتن بر سلول‌های سیستم ایمنی از جمله ماکروفاژهای نوع ۱ (M1) و تبدیل آنها به ماکروفاژهای تعدیل کننده سیستم ایمنی (M2) باعث فروکش کردن پاسخ‌های سیستم ایمنی در برابر سلول‌های توموری می‌شود. ۸) فاکتورها و اگزوزوم‌هایی که از TA-MSCs ترشح می‌شوند نیز به طور مستقیم بر سلول‌های سیستم ایمنی اثر گذاشته و باعث فرار سلول‌های سرطانی از سیستم ایمنی می‌شوند.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]



شکل۲. کاربردهای درمانی سلولهای بنیادی مزانشیمی در تومور. a) روش‌هایی که در آن با استفاده از تمایل ذاتی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به مهاجرت به سمت استرومای تومور، اقدام به انتقال دارو و فاکتورهای ضد توموری به ریزمحیط تومور می‌کنند. b) در سایر روش‌ها از طریق هدف قرار دادن سلول‌های بنیادی مزانشیمی موجود در تومور، فاکتورهای ترشحی از آنها و یا فاکتورهایی که باعث فراخوانی آنها به سمت استرومای تومور می‌شوند، عملکرد این سلول‌ها را در ریزمحیط تومور سرکوب می‌کنند.

بحث و نتیجه‌گیری

به طور کلی MSCs وقتی در تماس نزدیک با سلول‌های توموری قرار می‌گیرند ویژگی‌های حمایت‌کننده خود از تومور را افزایش می‌دهند پس لازم است در هنگام استفاده از این سلول‌ها به عنوان حامل دارو برای درمان سرطان با احتیاط بیش‌تری عمل کرد [۵۱]. شناخت مکانیسم‌های مولکولی که ارتباطات بین TA-MSCs و سلول‌های سرطانی را باعث می‌شوند، می‌تواند زمینه‌ساز گسترش داروهای موثر ضد سرطانی شود [۱۹۲]. در مجموع TA-MSCs مهارکننده آپوپتوز سلول‌های توموری هستند و می‌توانند به سلول‌های توموری در فرار از درمان‌های مختلف ضد تومور کمک کنند. شناخت عمیق‌تر توانایی MSCs در حمایت از سلول‌های توموری و مکانیسم‌هایی که توسط آن باعث فرار CSCs از درمان می‌شود، می‌تواند به گسترش روش‌های ضد MSCs جهت غلبه بر مقاومت درمانی تومور و جلوگیری از بازگشت مجدد تومور منجر شود [۱۹۳].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

جدول ۱. مطالعاتی که نقش‌های سلول‌های بنیادی مزانشیمی گرفته شده از تومور را بررسی کرده‌اند.

ردیف	تومور منشا TA-MSC	مارکر فنوتیپی	منشا MSC کنترل	نوع مطالعه	موارد مورد بررسی	یافته‌ها	سایر نتایج	رفرنس
۱	گلیوما	$CD105^+/CD73^+/CD90^+$ $CD34^-/CD45^-/CD133^-$	مغز استخوان	Cohort	رابطه میانگین بقا بیماران و میزان حضور TA-MSCs در تومور	میانگین بقا بیماران با میزان TA-MSCs بالا در نمونه تومور 8.4 ماه بود میانگین بقا بیماران با میزان TA-MSCs پایین در نمونه تومور 13.1 ماه بود		[18]
۲	سرطان تخمدان	$CD44^+/CD73^+/CD90^+$ $CD105^+$ $CD14^-/CD34^-/CD45^-$ $CD133^-$	بافت چربی نرمال	in vitro	تعداد CSCs مقایسه بیان BMP2/4/6 توسط TA-MSCs و MSCs نرمال	TA-MSCs نسبت به MSCs نرمال به طور قوی‌تری باعث افزایش تعداد CSCs شد TA-MSCs فاکتور BMP2/4/6 را به میزان بیشتری بیان کردند	TA-MSCs از طریق ترشح BMPs و به‌ویژه BMP2 بر روی سلول‌های سرطانی و رشد تومور تاثیر گذاشتند	[34]
				in vivo nod/scid mice	تحریک تومورزایی	TA-MSCs از طریق افزایش تعداد CSCs باعث افزایش توان تومورزایی سلول‌های سرطانی شدند		
۳	گلیوما	$CD105^+/CD73^+/CD90^+$ $CD133^-/CD45^-/CD34^-$	مغز استخوان	in vitro	تکثیر و خودتجدید شوندگی CSCs	TA-MSCs باعث افزایش توان تکثیر و خودتجدید شوندگی CSCs شدند	TA-MSCs از طریق ترشح IL-6 و فعال کردن STAT3 در CSCs آنها را تحت تاثیر قرار دادند	[33]
				in vivo male athymic nude mice	ویژگی‌های مزانشیمی و تومورزایی CSCs	TA-MSCs توان تومورزایی CSCs و ویژگی‌های مزانشیمی آنها را تقویت کردند		
۴	گلیوما		بافت مغز نرمال	in vitro	تعداد CSCs	در حضور TA-MSCs تعداد CSCs در محیط کشت افزایش پیدا کرد		[35]
				in vivo male athymic nude mice	اندازه تومور بقا مدل رگ‌زایی	اندازه تومور ایجاد شده توسط CSCs هم‌کشت شده با TA-MSCs بزرگتر بود بقا موش کاهش پیدا کرد میزان بیان CD31 (مارکر رگزایی) در این تومورها افزایش پیدا کرد		
۵	تومور سینه موش BALB/c	$CD29^+/CD105^+/CD90^+$ $CD45^-/CD11b^-$	بافت نرمال چربی موش	in vitro	مقایسه ویژگی‌های TA-MSCs و MSCs نرمال	توانایی بیشتر TA-MSCs در بیان HLA-DR، PGE2، COX2، iNOS و MMP9 نسبت به MSCs نرمال و در نتیجه تحریک قوی‌تر تکثیر و مهاجرت سلول‌های اپیتلیال به منظور ترمیم زخم		[36]
۶	سرطان دهانه رحم	$CD29^+/CD44^+/CD49b^+$ $CD58^+/CD166^+/CD13^+$ $CD73^+/CD90^+/CD105^+$ $HLA\text{-}ABC^+$ $CD14^-/CD34^-/CD45^-$	مغز استخوان بافت نرمال دهانه رحم	in vitro	بررسی‌های ایمونولوژیک شامل: تاثیر TA-MSCs بر شناسایی سلول سرطانی توسط CTLs	TA-MSCs از طریق ترشح IL-10 باعث کاهش بیان HLA-I برسطح سلول‌های سرطانی و فرار آنها از پاسخ CTLs شدند		[37]

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

		$CD31^-/CD62L^-/CD133^-$ $HLA\text{-}DR^-$						
۷	سرطان معده و بافت متاستازی تخمدان	$CD73^+/CD90^+/CD105^+$ $CD34^-/CD45^-/HLA\text{-}DR^-$	مغز استخوان	in vitro	مقایسه شکل، مارکرهای سطحی، بیان ژن و توان تمایزی TA-MSCs و MSCs نرمال	MSCs و TA-MSCs از نظر ویژگی‌های مورد بررسی با یکدیگر تفاوتی نداشتند		[58]
				in vivo Female NOD/SCID mice	بررسی توان تومورزایی MSCs	TA-MSCs و MSCs نرمال خاصیت تومورزایی نداشتند		
۸	گلیوما	$CD73^+/CD105^+/HLA\text{-}I^+$ $CD90^{+/-}$ $CD14^-/CD19^-/CD34^-$ $CD45^-/HLA\text{-}DR^-$	مغز استخوان	in vitro	بررسی تنوع TA-MSCs جدا شده از تومور گلیوما	وجود دو جمعیت متفاوت TA-MSCs از نظر بیان CD90، TA-MSCs فاقد بیان CD90، توان بیشتری در تولید VEGF و PGE2 داشتند		[69]
۹	کاسینومای سلول‌های کبد	$CD29^+/CD73^+/CD166^+$ $CD90^+/CD105^+$ $CD45^-/CD14^-/CD144$ $CD31^-$	بافت نرمال مجاور تومور	in vitro	تاثیر TA-MSCs بر رشد سلول‌های سرطانی تاثیر TA-MSCs بر مهاجرت سلول‌های سرطانی	TA-MSCs باعث افزایش رشد سلول‌های سرطانی شدند آنها مهاجرت سلول‌های سرطانی از غشا را در محیط آزمایشگاهی افزایش دادند	مولکول S100A4 که توسط TA-MSCs ترشح شد نقش مهمی در تاثیر گذاشتن بر سلول‌های سرطانی داشت	[76]
				in vivo nude mice	تاثیر TA-MSCs بر رشد تومور بررسی تومورزایی TA-MSCs تاثیر TA-MSCs بر متاستاز سلول‌های سرطانی	TA-MSCs باعث افزایش سرعت رشد تومور در حیوان آزمایشگاهی شدند TA-MSCs به تنهایی قادر به ایجاد تومور در بدن موش نبودند TA-MSCs باعث افزایش متاستاز سلول‌های سرطانی به کبد و ریه شدند		
۱۰	سرطان معده	$CD29^+/CD44^+/CD90^+$ $CD105^+$ $CD14^-/CD34^-/CD45^-$	بافت نرمال مجاور تومور مغز استخوان	in vitro	تاثیر TA-MSCs بر تکثیر، رگ‌زایی و مهاجرت سلول‌های سرطانی	تاثیر شدیدتر TA-MSCs بر تکثیر و مهاجرت سلول‌های سرطانی و بیان بیشتر فاکتورهای رگ‌زایی ترشح بیشتر IL-8 توسط TA-MSCs نسبت به MSCs نرمال	TA-MSCs احتمالا از طریق ترشح IL-8 باعث تاثیر بر سلول‌های سرطانی می‌شوند	[95]
۱۱	گلیوما	$CD73^+/CD90^+/CD105^+$	مغز استخوان	in vitro	اثرات اگزوزوم‌های ترشح شده از TA-MSCs بر CSCs	اگزوزوم‌های ترشح شده از TA-MSCs باعث افزایش تکثیر وکلون‌زایی CSCs در in vitro شدند	miR-1587 محصور در اگزوزوم‌ها نقش مهمی در تحریک تکثیر و خود تجدید شوندگی CSCs داشت	[84]
				in vivo nude mice	اثرات اگزوزوم‌های ترشح شده از TA-MSCs بر توان تومورزایی CSCs	تزریق CSCs تیمار شده به وسیله اگزوزوم‌های ترشح شده از TA-MSCs به موش، نسبت به CSCs تیمار نشده، باعث افزایش حجم تومور و کاهش میانگین بقا موش از ۴۹ به ۳۷ روز شد		
۱۲	سرطان سینه	$CD90^+/CD73^+/CD105^+$ $CD166^+/CD29^+$	مغز استخوان	in vitro	اثرات TA-MSCs بر سلول‌های سرطانی	TA-MSCs باعث افزایش تکثیر سلول‌های سرطانی در in vitro شدند	TA-MSCs از طریق ترشح EGF و فعال کردن مسیر	[114]

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

		CD45$^-$/CD14$^-$/ CD144 CD31$^-$/HLA-DR$^-$		in vivo Female nu/nu mice	اثرات TA-MSCs بر رشد تومور	تزریق همزمان TA-MSCs و CSCs باعث افزایش حجم و وزن تومور در موش شد	EGF/EGFR در CSCs روی آنها اثر میگزارند	
۱۳	سلول‌های سنگ‌فرشی ریه	CD90$^+$/CD105$^+$/CD73$^+$ Lineage markers$^-$	بافت نرمال مجاور تومور مغز استخوان	in vitro	بررسی‌های ایمونولوژیک شامل: تاثیر MSCs مختلف بر پاسخ سلول NK در برابر سلول سرطانی	TA-MSCs نسبت به MSCs نرمال به طور قوی‌تری باعث مهار پاسخ سلول NK به سلول‌های سرطانی شدند آنها باعث کاهش بیان IFNg، TNFa و رسپتورهای فعال کننده بر سطح سلول‌های NK شدند	TA-MSCs از طریق ترشح IL-6 و PGE2 باعث مهار پاسخ سلول‌های NK در برابر سلول‌های سرطانی شدند	[129]
۱۴	سرطان سر و گردن	CD29$^+$/CD73$^+$/CD105$^+$ CD90$^+$ CD31$^-$/CD45$^-$/CD133$^-$	مغز استخوان	in vitro	بررسی‌های ایمونولوژیک شامل: تاثیر TA-MSCs بر پاسخ سلول‌های T فعال شده بررسی اثرات کموتاکتیک TA-MSCs بر سلول‌های T فعال شده	TA-MSCs باعث کاهش تکثیر سلول‌های CD4$^+$ T و CD8$^+$ فعال شدند آنها تولید IFNg و TNFa توسط سلول‌های CD4$^+$ T و CD8$^+$ فعال را کاهش دادند TA-MSCs از طریق ترشح CXCL10 باعث فراخوانی سلول‌های T شدند	TA-MSCs از طریق ترشح IDO باعث ایجاد اثرات مهاری بر سیستم ایمنی و بخصوص لنفوسیت‌های T شدند	[130]
				in vivo نمونه اولیه تومور	بررسی میزان حضور TA-MSCs در تومور جدا شده از بافت انسانی و ارتباط آن با سایز تومور	ارتباط مستقیمی بین تعداد TA-MSCs موجود در تومور و حجم تومور وجود داشت		
۱۵	نوروبلاستوما	CD73$^+$/CD90$^+$/CD105$^+$ HLA-I$^+$ Sox2$^+$/Nanog$^+$/Oct3,4$^+$ CD117$^+$/O4$^+$ CD14$^-$/CD31$^-$/CD34$^-$ CD45$^-$/HLA-DR$^-$ (oligodendrocyte marker O4)	مغز استخوان	in vitro	بررسی‌های ایمونولوژیک شامل: تاثیر TA-MSCs بر تکثیر لنفوسیت‌های T و فعالیت کشندگی سلول‌های NK	TA-MSCs نسبت به MSCs نرمال اثر مهاری قوی‌تری بر لنفوسیت‌های T فعال شده داشتند MSCs نرمال و TA-MSCs اثری بر فعالیت کشندگی سلول‌های NK نداشتند	بیان برخی از ژن‌های مرتبط با فرایند EMT از جمله MMP9 و CDH2 در TA-MSCs نسبت به MSCs نرمال بالاتر بود	[131]
۱۶	سرطان معده	CD29$^+$/CD90$^+$/CD105$^+$ CD19$^-$/CD34$^-$/CD45$^-$	-	in vitro	بررسی‌های ایمونولوژیک شامل: اثر PBMCs تیمار شده با TA-MSCs بر روی رشد سلول‌های سرطانی اثر آنها بر روی متاستاز سلول‌های سرطانی اثر TA-MSCs بر نسبت Treg به Th17 در PBMCs	تیمار PBMCs به سیله TA-MSCs اثری بر فعالیت مهاری آنها در برابر سلول‌های سرطانی نداشت و تغییری در چرخه سلولی و آپوپتوز سلول‌های سرطانی ایجاد نکرد باعث افزایش متاستاز سلول‌های سرطانی شد تیمار PBMCs به وسیله TA-MSCs باعث افزایش نسبت Treg به Th17 شد	تیمار سلول‌های سرطانی به وسیله سوپ سلولی TA-MSCs به طور قوی‌تری باعث تحریک متاستاز آنها در in vitro شد TA-MSCs باعث مهار تکثیر سلول‌های Th17 و افزایش	[133]

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

						اثر PBMCs تیمار شده با TA-MSCs بر روی رشد سلول‌های سرطانی اثر آنها بر روی متاستاز سلول‌های سرطانی	in vivo BALB/c nude mice	تیمار PBMCs به سیله TA-MSCs فعالیت مهاری آنها در برابر رشد تومور را کاهش داد و رشد تومور افزایش نشان داد باعث افزایش متاستاز سلول‌های سرطانی به سمت کبد شد	تمایز سلول‌های $T\ CD4^+$ به سمت Treg شدند	
۱۷	گلیوبلاستوما	$CD73^+/CD90^+/CD105^+$ $CD29^+/CD146^+/HLA\text{-}I^+$ $CD34^-/CD45^-$	-	in vitro	بررسی‌های ایمونولوژیک شامل: تاثیر TA-MSCs بر سلول‌های Treg اثر آنها بر سلول‌های Th17 اثر آنها بر مونوسیت‌ها		TA-MSCs باعث افزایش Treg در داخل PBMCs شدند هم‌کشتی PBMCs با TA-MSCs باعث کاهش تعداد سلول‌های TH17 شد باعث القا فنوتیپ تحملی در مونوسیت‌ها شدند	TA-MSCs قادر به بیان PD-L1 و ترشح TGF-B، CCL-2، PGE2، IL-6 و VEGF هستند	[137]
۱۸	تومور سینه	$CD73^+/CD29^+/CD105^+$ $CD44^+/CD90^+$ $HLA\text{-}DR^-$ $CD45^-/CD34^-/CD11b^-$ $CD133^-/CD31^-$	بافت نرمال سینه	in vitro	بررسی‌های ایمونولوژیک شامل: مقایسه اثر MSCs نرمال و سرطانی بر روی تکثیر و ترشحات لنفوسیت‌های خون محیطی و القا جمعیت لنفوسیت‌های Treg		TA-MSCs باعث تحریک تکثیر لنفوسیت‌ها و MSCs نرمال باعث مهار تکثیر لنفوسیت‌های خون محیطی شدند TAMSCs نسبت به MSCs نرمال به طور قوی‌تری باعث القا ترشح IL-10، TGFb و PGE2 توسط لنفوسیت‌های خون محیطی شدند هر دو نوع MSCs باعث القا جمعیت لنفوسیت‌های Treg شدند	بیان قوی‌تر PGE2، VEGF، TGF-B و IDO و ترشح کمتر MMPs توسط TA-MSCs	[139]
۱۹	گلیوما	$CD73^+/CD90^+/CD105^+$ $CD45^-/CD31^-/NG2^-$	-	in vitro	مهاجرت سلول‌های سرطانی در حضور TA-MSCs		TA-MSCs از طریق ایجاد تغییرات در ECM باعث القا مهاجرت در سلول‌های سرطانی شدند		[143]
۲۰	سرطان روده بزرگ	$CD44^+/CD45^+/CD73^+$ $CD90^+/CD105^+$	مغز استخوان	in vitro	اثر TA-MSCs بر تهاجم و مهاجرت سلول‌های سرطانی اثر TA-MSCs بر تشکیل کلونی توسط CSCs و رگ زایی		TA-MSCs باعث افزایش تهاجم و مهاجرت سلول‌های سرطانی در in vitro شدند TA-MSCs باعث القا فرایند EMT در سلول‌های سرطانی شدند TA-MSCs باعث تحریک تشکیل اسفیر توسط CSCs و همینطور تحریک رگ زایی شدند	ترشح IL-6 توسط TA-MSCs باعث ایجاد تغییرات در CSCs از طریق فعال سازی مسیر IL-6/JAK2/STAT3 شد	[148]
				in vivo female BALB/c (nu/nu) mice nude mice	اثر TA-MSCs بر رشد تومور و متاستاز		TA-MSCs باعث افزایش حجم تومور شدند افزایش متاستاز تومور به ریه در تزریق همزمان سلول‌های سرطانی و TA-MSCs مشاهده شد		

MSCs: Mesenchymal Stem cells
TA-MSCs: Tumor associated MSCs
CSCs: Cancer stem cells

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

مشارکت و نقش نویسندگان

فرشید زمانی جمع آوری داده ها، نگارش نسخه اولیه مقاله، سعید اورعی یزدانی بررسی و تایید نتایج، لادن لنگرودی، آنالیز، تفسیر و اصلاح نتایج، سید محمود (مسیحا) هاشمی طراحی مطالعه، آنالیز و تفسیر نتایج.

منابع

[1] Kang SG, Shinojima N, Hossain A, Gumin J, Yong RL, Colman H, Marini F, et al. Neurosurgery 2010; 67: 711-720.
https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000377859.06219.78
PMid:20651630 PMCid:PMC3644957

[2] Bianco P, Robey PG, Simmons PJ. Cell Stem Cell 2008; 2: 313-319.
https://doi.org/10.1016/j.stem.2008.03.002
PMid:18397751 PMCid:PMC2613570

[3] Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini FC, Krause DS, et al. Cytotherapy 2006; 8: 315-317.
https://doi.org/10.1080/14653240600855905
PMid:16923606

[4] Brennen WN, Chen S, Denmeade SR, John T, Stem M, Bm-mscs C. Oncotarget 2013; 4: 106-117.
https://doi.org/10.18632/oncotarget.805
PMid:23362217 PMCid:PMC3702211

[5] Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Science 1999; 284: 143-147.
https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143
PMid:10102814

[6] Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, et al. Nature 2002; 418: 41-49.
https://doi.org/10.1038/nature00870
PMid:12077603

[7] Escobar P, Bouclier C, Serret J, Bièche I, Brigitte M, Caicedo A, et al. Oncotarget 2015; 6: 29034-29047.
https://doi.org/10.18632/oncotarget.4732
PMid:26362269 PMCid:PMC4745709

[8] Aravindhan S, Ejam SS, Lafta MH, Markov A, Yumashev AV, Ahmadi M. Mesenchymal stem cells and cancer therapy: insights into targeting the tumour vasculature. Cancer Cell Int 2021; 21: 1-15.
https://doi.org/10.1186/s12935-021-01836-9
PMid:33685452 PMCid:PMC7938588

[9] Tayebi Kamardi M, Pourgholaminejad A, Baghban Eslaminejad M, Sotoodehnejadnematalahi F. Mesenchymal stem cells and their application in autoimmune disease treatment. Tehran University Medical Journal, September 2014; Vol. 72, No. 6: 341-351.

[10] Mahmoudi M, Taghavi-Farahabadi M, Rezaei N, Hashemi SM. Int Immunopharmacol 2019; 74: 105689.
https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.105689
PMid:31207404

[11] Uccelli A, Laroni A, Brundin L, Clanet M, Fernandez O, Nabavi SM, et al. MEsenchymal StEm cells for Multiple Sclerosis (MESEMS): a randomized, double blind, cross-over phase I/II clinical trial with autologous mesenchymal stem cells for the therapy of multiple sclerosis. Trials 2019; 20: 1-13.
https://doi.org/10.1186/s13063-019-3346-z
PMid:31072380 PMCid:PMC6507027

[12] Elgaz S, Kuçi Z, Kuçi S, Bönig H, Bader P. Clinical Use of Mesenchymal Stromal Cells in the Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease. Transfus Med Hemotherapy 2019; 46: 27-34.
https://doi.org/10.1159/000496809
PMid:31244579 PMCid:PMC6558336

[13] Sun XY, Ding XF, Liang HY, Zhang XJ, Liu SH, Bing-Han, et al. Efficacy of mesenchymal stem cell therapy for sepsis: a meta-analysis of preclinical studies. Stem Cell Res Ther 2020; 11: 1-10.
https://doi.org/10.1186/s13287-020-01730-7
PMid:32493435 PMCid:PMC7268531

[14] Rodríguez-Fuentes DE, Fernández-Garza LE, Samia-Meza JA, Barrera-Barrera SA, Caplan AI, Barrera-Saldaña HA. Mesenchymal stem cells current clinical applications: a systematic review. Arch Med Res 2021; 52: 93-101.
https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.08.006
PMid:32977984

[15] Hill BS, Pelagalli A, Passaro N, Zannetti A. Tumor-educated mesenchymal stem cells promote pro-metastatic phenotype. Oncotarget 2017; 8: 73296-73311.
https://doi.org/10.18632/oncotarget.20265
PMid:29069870 PMCid:PMC5641213

[16] Sun Z, Wang S, Zhao RC. The roles of mesenchymal stem cells in tumor inflammatory microenvironment. J Hematol Oncol 2014; 7: 14.
https://doi.org/10.1186/1756-8722-7-14
PMid:24502410 PMCid:PMC3943443

[17] Egeblad M, Nakasone ES, Werb Z. Tumors as organs: complex tissues that interface with the entire organism. Dev Cell 2010; 18: 884-901.
https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.05.012
PMid:20627072 PMCid:PMC2905377

[18] Shahar T, Rozovski U, Hess KR, Hossain A, Gumin J, Gao F, et al. Percentage of mesenchymal stem cells in high-grade glioma tumor samples correlates with patient survival. Neuro Oncol 2017; 19: 660-668.
https://doi.org/10.1093/neuonc/now239
PMid:28453745 PMCid:PMC5464439

[19] Liu S, Ginestier C, Ou SJ, Clouthier SG, Patel SH, Monville F, et al. Breast cancer stem cells are regulated by mesenchymal stem cells through cytokine networks. Cancer Res 2011; 71: 614-624.
https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0538
PMid:21224357 PMCid:PMC3100554

[20] Bergfeld SA, DeClerck YA. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells and the tumor microenvironment. Cancer Metastasis Rev 2010; 29: 249-261.
https://doi.org/10.1007/s10555-010-9222-7
PMid:20411303

[21] Cuiffo BG, Karnoub AE. Mesenchymal stem cells in tumor development: emerging roles and concepts. Cell Adh Migr 2012; 6: 220-230.
https://doi.org/10.4161/cam.20875
PMid:22863739 PMCid:PMC3427236

[22] Tsai K, Yang S, Lei Y, Tsai C, Chen H, Hsu C, et al. Mesenchymal stem cells promote formation of colorectal tumors in mice. Gastroenterology 2011; 141: 1046-1056.
https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.05.045
PMid:21699785

[23] Karnoub AE, Dash AB, Vo AP, Sullivan A, Brooks MW, Bell GW, et al. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. Nature 2007; 449: 557-563.
https://doi.org/10.1038/nature06188
PMid:17914389

[24] Kidd S, Spaeth E, Klopp A, Andreeff M, Hall B, Marini F. The (in) auspicious role of mesenchymal stromal cells in cancer: be it friend or foe. Cytotherapy 2008; 10: 657-667.
https://doi.org/10.1080/14653240802486517
PMid:18985472

[25] Poggi A, Musso A, Dapino I, Zocchi MR. Mechanisms of tumor escape from immune system: role of mesenchymal stromal cells. Immunol Lett 2014; 159: 55-72.
https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.03.001
PMid:24657523

[26] Poggi A, Varesano S, Zocchi MR. How to hit mesenchymal stromal cells and make the tumor microenvironment immunostimulant rather than immunosuppressive. Front Immunol 2018; 9: 262.
https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01342
https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00262
PMid:29515580 PMCid:PMC5825917

[27] Turley SJ, Cremasco V, Astarita JL. Immunological hallmarks of stromal cells in the tumour microenvironment. Nat Rev Immunol 2015; 15: 669-682.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

regulate epithelial-mesenchymal transition and tumor progression of pancreatic cancer cells. Cancer Sci 2013; 104: 157-164.
https://doi.org/10.1111/cas.12059
PMid:23121112 PMCid:PMC7657182

[41] Kamga PT, Collo GD, Cassaro A, Bazzoni R, Delfino P, Adamo A, et al. Small molecule Inhibitors of microenvironmental Wnt/β-Catenin signaling enhance the chemosensitivity of acute myeloid leukemia. Cancers (Basel) 2020; 12: 1-16.
https://doi.org/10.3390/cancers12092696
PMid:32967262 PMCid:PMC7565567

[42 Wu JI, Wang LH. J Biomed Sci.Emerging roles of gap junction proteins connexins in cancer metastasis, chemoresistance and clinical application 06 Biological Sciences 0601 Biochemistry and Cell Biology 11 Medical and Health Sciences 1112 Oncology and Carcinogenesis 2019; 26: 1-14.
https://doi.org/10.1186/s12929-019-0497-x
PMid:30642339 PMCid:PMC6332853

[43] Mandel K, Yang Y, Schambach A, Glage S, Otte A, Hass R. Mesenchymal stem cells directly interact with breast cancer cells and promote tumor cell growth in vitro and in vivo. Stem Cells Dev 2013; 22: 3114-3127.
https://doi.org/10.1089/scd.2013.0249
PMid:23895436

[44] Caicedo A, Fritz V, Brondello JM, Ayala M, Dennemont I, Abdellaoui N, et al. MitoCeption as a new tool to assess the effects of mesenchymal stem/stromal cell mitochondria on cancer cell metabolism and function. Sci Rep 2015; 5: 1-10.
https://doi.org/10.1038/srep09073
PMid:25766410 PMCid:PMC4358056

[45] Li G, Bethune MT, Wong S, Joglekar AV, Michael T, Wang JK, et al. T cell antigen discovery via trogocytosis. Nat Methods 2019; 16: 183-190.
https://doi.org/10.1038/s41592-018-0305-7
PMid:30700903 PMCid:PMC6719556

[46] Rafii A, Mirshahi P, Poupot M, Faussat AM, Simon A, Ducros E, et al. Oncologic trogocytosis of an original stromal cells induces chemoresistance of ovarian tumours. PLoS One 2008; 3: e3894.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003894
PMid:19079610 PMCid:PMC2597737

[47] Castells M, Milhas D, Gandy C, Thibault B, Rafii A, Delord JP, Couderc B. Microenvironment mesenchymal cells protect ovarian cancer cell lines from apoptosis by inhibiting XIAP inactivation. Cell Death Dis 2013; 4: e887-889.
https://doi.org/10.1038/cddis.2013.384
PMid:24176845 PMCid:PMC3824693

[48] Melzer C, Ohe J Von Der, Luo T, Hass R. Spontaneous fusion of MSC with breast cancer cells can generate tumor dormancy. Int J Mol Sci 2021; 22: 5930.
https://doi.org/10.3390/ijms22115930
PMid:34072967 PMCid:PMC8198754

[49] Melzer C, von der Ohe J, Hass R. In vivo cell fusion between mesenchymal stroma/stem-like cells and breast cancer cells. Cancers (Basel). 2019; 11.
https://doi.org/10.3390/cancers11020185
PMid:30764554 PMCid:PMC6406489

[50] Hass R, Ohe J Von Der, Ungefroren H. Potential role of msc/cancer cell fusion and emt for breast cancer stem cell formation Cancers (Basel) 2019; 11: 1-15.
https://doi.org/10.3390/cancers11101432
PMid:31557960 PMCid:PMC6826868

[51] Oliveira Rodini C, Benites Gonçalves da Silva P, Faria Assoni A, Melechco Carvalho V, Keith Okamoto O. Mesenchymal stem cells enhance tumorigenic properties of human glioblastoma through independent cell-cell communication mechanisms. Oncotarget 2018; 9: 24766-24777.
https://doi.org/10.18632/oncotarget.25346
PMid:29872504 PMCid:PMC5973871

[52] Chaturvedi P, Gilkes DM, Wong CC, Kshitiz, Luo W, Zhang H, et al. Hypoxia-inducible factor-dependent breast cancer-mesenchymal stem cell bidirectional signaling promotes metastasis. J Clin Invest 2013; 123: 189-205.
https://doi.org/10.1172/JCI69244
PMid:23318994 PMCid:PMC3674862

https://doi.org/10.1038/nri3902
PMid:26471778

[28] Razmkhah M, Jaberipour M, Erfani N, Habibagahi M, Talei AR, Ghaderi A. Adipose derived stem cells (ASCs) isolated from breast cancer tissue express IL-4, IL-10 and TGF-β1 and upregulate expression of regulatory molecules on T cells: do they protect breast cancer cells from the immune response? Cell Immunol 2011; 266: 116-122.
https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2010.09.005
PMid:20970781

[29] Mantovani A, Schioppa T, Porta C, Allavena P, Sica A. Role of tumor-associated macrophages in tumor progression and invasion. Cancer Metastasis Rev 2006; 25: 315-322.
https://doi.org/10.1007/s10555-006-9001-7
PMid:16967326

[30] Croix BS, Rago C, Velculescu V, Traverso G, Romans KE, Montgomery E, et al. Genes expressed in human tumor endothelium. Science 2000; 289: 1197-1202.
https://doi.org/10.1126/science.289.5482.1197
PMid:10947988

[31] Sneddon JB, Borowiak M, Melton DA. Self-renewal of embryonic-stem-cell-derived progenitors by organ-matched mesenchyme. Nature 2012; 491: 765-768.
https://doi.org/10.1038/nature11463
PMid:23041930 PMCid:PMC6005657

[32] Roodhart JM, Daenen LG, Stigter EC, Prins HJ, Gerrits J, Houthuijzen JM, et al. Mesenchymal stem cells induce resistance to chemotherapy through the release of platinum-induced fatty acids. Cancer Cell 2011; 20: 370-383.
https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.08.010
PMid:21907927

[33] Hossain A, Gumin J, Gao F, Figueroa J, Shinojima N, Takezaki T, et al. mesenchymal stem cells isolated from human Gliomas increase proliferation and maintain stemness of Glioma stem cells through the IL-6/gp130/STAT3 pathway. Stem Cells 2015; 33: 2400-2415.
https://doi.org/10.1002/stem.2053
PMid:25966666 PMCid:PMC4509942

[34] McLean K, Gong Y, Choi Y, Deng N, Yang K, Bai S, et al. Human ovarian carcinoma-associated mesenchymal stem cells regulate cancer stem cells and tumorigenesis via altered BMP production. J Clin Invest 2011; 121: 3206-3219.
https://doi.org/10.1172/JCI45273
PMid:21737876 PMCid:PMC3148732

[35] Kong BH, Shin HD, Kim SH, Mok HS, Shim JK, Lee JH, et al. Increased in vivo angiogenic effect of glioma stromal mesenchymal stem-like cells on glioma cancer stem cells from patients with glioblastoma. Int J Oncol 2013; 42: 1754-1762.
https://doi.org/10.3892/ijo.2013.1856
PMid:23483121

[36] Langroudi L, Hassan ZM, Soleimani M, Hashemi SM. Tumor associated mesenchymal stromal cells show higher immunosuppressive and angiogenic properties compared to adipose derived MSCs. Iran J Immunol 2015; 12: 226-239.

[37] Montesinos JJ, Mora-García MD, Mayani H, Flores-Figueroa E, García-Rocha R, Fajardo-Orduña GR, et al. In vitro evidence of the presence of mesenchymal stromal cells in cervical cancer and their role in protecting cancer cells from cytotoxic T cell activity. Stem Cells Dev 2013; 22: 2508-2519.
https://doi.org/10.1089/scd.2013.0084
PMid:23656504 PMCid:PMC3761677

[38] Del Papa B, Sportoletti P, Cecchini D, Rosati E, Balucani C, Baldoni S, et al. Notch1 modulates mesenchymal stem cells mediated regulatory T-cell induction. Eur J Immunol 2013; 43: 182-187.
https://doi.org/10.1002/eji.201242643
PMid:23161436

[39] Geling A, Steiner H, Willem M, Bally-Cuif L, Haass C. A gamma-secretase inhibitor blocks Notch signaling in vivo and causes a severe neurogenic phenotype in zebrafish. EMBO Rep 2002; 3: 688-694.
https://doi.org/10.1093/embo-reports/kvf124
PMid:12101103 PMCid:PMC1084181

[40] Kabashima-Niibe A, Higuchi H, Takaishi H, Masugi Y, Matsuzaki Y, Mabuchi Y, et al. Mesenchymal stem cells

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

[53] Crisostomo PR, Wang Y, Markel TA, Wang M, Lahm T, Meldrum DR. Human mesenchymal stem cells stimulated by TNF-alpha, LPS, or hypoxia produce growth factors by an NF kappa B- but not JNK-dependent mechanism. Am J Physiol Cell Physiol 2008; 294: 675-682. https://doi.org/10.1152/ajpcell.00437.2007 PMid:18234850

[54] Zhukareva V, Obrocka M, Houle JD, Fischer I, Neuhuber B. Secretion profile of human bone marrow stromal cells: donor variability and response to inflammatory stimuli. Cytokine 2010; 50: 317-321. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2010.01.004 PMid:20185331

[55] Kantolati K, Ciettos C. Numerical analysis of a mechanotransduction dynamical model reveals homoclinic bifurcations of extracellular matrix mediated oscillations of the mesenchymal stem cell fate. arXiv preprint arXiv:1902.01481 (2019). https://doi.org/10.1016/j.ijnonlinmec.2019.04.001

[56] English K, Mahon BP. Allogeneic mesenchymal stem cells: agents of immune modulation. J Cell Biochem 2011; 112: 1963-1968. https://doi.org/10.1002/jcb.23119 PMid:21445861

[57] Hendijani F, Javanmard SH, Rafiee L, Sadeghi-Aliabadi H. Effect of human Wharton's jelly mesenchymal stem cell secretome on proliferation, apoptosis and drug resistance of lung cancer cells. Res Pharm Sci 2015; 10: 134.

[58] Zhou K, Xia M, Tang B, Yang D, Liu N, Tang D, et al. Isolation and comparison of mesenchymal stem cell-like cells derived from human gastric cancer tissues and corresponding ovarian metastases. Mol Med Rep 2016; 13: 1788-1794. https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4735 PMid:26718033

[59] Velletri T, Xie N, Wang Y, Huang Y, Yang Q, Chen X, et al. P53 functional abnormality in mesenchymal stem cells promotes osteosarcoma development. Cell Death Dis 2016; 7: e2015-e2015. https://doi.org/10.1038/cddis.2015.367 PMid:26775693 PMCid:PMC4816167

[60] Nishimura K, Semba S, Aoyagi K, Sasaki H, Yokozaki H. Mesenchymal stem cells provide an advantageous tumor microenvironment for the restoration of cancer stem cells. Pathobiology 2012; 79: 290-306. https://doi.org/10.1159/000337296 PMid:22688186

[61] Roorda BD, ter Elst A, Kamps WA, de Bont ES. Bone marrow-derived cells and tumor growth: contribution of bone marrow-derived cells to tumor micro-environments with special focus on mesenchymal stem cells. Crit Rev Oncol Hematol 2009; 69: 187-198. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.06.004 PMid:18675551

[62] Shi Y, Du L, Lin L, Wang Y. Tumour-associated mesenchymal stem/stromal cells: emerging therapeutic targets. Nat Rev Drug Discov 2016; 16: 35-52. https://doi.org/10.1038/nrd.2016.193 PMid:27811929

[63] Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. N Engl J Med 1986; 315: 1650-1659. https://doi.org/10.1056/NEJM198612253152606 PMid:3537791

[64] Balkwill F. Cancer and the chemokine network. Nat Rev Cancer 2004; 4: 540-550. https://doi.org/10.1038/nrc1388 PMid:15229479

[65] Spaeth E, Klopp A, Dembinski J, Andreeff M, Marini F. Inflammation and tumor microenvironments: defining the migratory itinerary of mesenchymal stem cells. Gene Ther 2008; 15: 730-738. https://doi.org/10.1038/gt.2008.39 PMid:18401438

[66] Studeny M, Marini FC, Champlin RE, Zompetta C, Fidler IJ, Andreeff M. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon-beta delivery into tumors. Cancer Res 2002; 62: 3603-3608.

[67] Son B, Marquez-Curtis LA, Kucia M, Wysoczynski M, Turner AR, Ratajczak J, et al. Migration of bone marrow and cord blood mesenchymal stem cells in vitro is regulated by stromal-derived factor-1-CXCR4 and hepatocyte growth factor-c-met axes and involves matrix metalloproteinases. Stem Cells 2006; 24: 1254-1264. https://doi.org/10.1634/stemcells.2005-0271 PMid:16410389

[68] Xie C, Yang Z, Suo Y, Chen Q, Wei D, Weng X, et al. Systemically infused mesenchymal stem cells show different homing profiles in healthy and tumor mouse models. Stem Cells Transl Med 2017; 6: 1120-1131. https://doi.org/10.1002/sctm.16-0204 PMid:28205428 PMCid:PMC5442841

[69] Svensson A, Ramos-Moreno T, Eberstål S, Scheding S, Bengzon J. Identification of two distinct mesenchymal stromal cell populations in human malignant glioma. J Neurooncol 2017; 131: 245-254. https://doi.org/10.1007/s11060-016-2302-y PMid:27757723 PMCid:PMC5306185

[70] Ahmadian Kia N, Bahrami AR, Ebrahimi M, Matin MM, Neshati Z, Almohaddesin MR, et al. Comparative analysis of chemokine receptor's expression in mesenchymal stem cells derived from human bone marrow and adipose tissue. J Mol Neurosci 2011; 44: 178-185. https://doi.org/10.1007/s12031-010-9446-6 PMid:20938756

[71] Guo HT, Cai CQ, Schroeder RA, Kuo PC. Nitric oxide is necessary for CC-class chemokine expression in endotoxin-stimulated ANA-1 murine macrophages. Immunol Lett 2002; 80: 21-26. https://doi.org/10.1016/S0165-2478(01)00284-X

[72] Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 293: 1118-1128. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00435.2007 PMid:17666485

[73] Winner M, Koong A, Rendon B, Zundel W, Mitchell R. Amplification of Tumor Hypoxic Responses by Macrophage Migration Inhibitory Factor-Dependent Hypoxia-Inducible Factor Stabilization. Cancer Res. 2007 January 1; 67(1): 186-193. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3292 PMid:17210698 PMCid:PMC2941512

[74] Lazennec G, Lam PY. Recent discoveries concerning the tumor - mesenchymal stem cell interactions. Biochim Biophys Acta 2016; 1866: 290-299. https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2016.10.004 PMid:27750042

[75] Korkaya H, Liu S, Wicha MS. Breast cancer stem cells, cytokine networks, and the tumor microenvironment. J Clin Invest 2011; 121: 3804-3809. https://doi.org/10.1172/JCI57099 PMid:21965337 PMCid:PMC3223613

[76] Yan XL, Jia YL, Chen L, Zeng Q, Zhou JN, Fu CJ, et al. Hepatocellular carcinoma-associated mesenchymal stem cells promote hepatocarcinoma progression: role of the S100A4-miR155-SOCS1-MMP9 axis. Hepatology 2013; 57: 2274-2286. https://doi.org/10.1002/hep.26257 PMid:23316018

[77] Guilloton F, Caron G, Ménard C, Pangault C, Amé-Thomas P, Dulong J, et al. Mesenchymal stromal cells orchestrate follicular lymphoma cell niche through the CCL2-dependent recruitment and polarization of monocytes. Blood 2012; 119: 2556-2567. https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-370908 PMid:22289889

[78] Behnan J, Isakson P, Joel M, Cilio C, Langmoen IA, Vik-Mo EO, Badn W. Recruited brain tumor-derived mesenchymal stem cells contribute to brain tumor progression. Stem Cells 2014; 32: 1110-1123. https://doi.org/10.1002/stem.1614 PMid:24302539

[79] Klopp AH, Zhang Y, Solley T, Amaya-Manzanares F, Marini F, Andreeff M, et al. Omental adipose tissue-derived stromal cells promote vascularization and growth of endometrial tumors. Clin Cancer Res 2012; 18: 771-782.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

https://doi.org/10.1517/14712598.2015.997706
PMid:25539575
[93] Rivera-Cruz CM, Shearer JJ, Figueiredo Neto M, Figueiredo ML. The immunomodulatory effects of mesenchymal stem cell polarization within the tumor microenvironment niche. Stem Cells Int 2017; 2017: 4015039.
https://doi.org/10.1155/2017/4015039
PMid:29181035 PMCid:PMC5664329
[94] Sasser AK, Mundy BL, Smith KM, Studebaker AW, Axel AE, Haidet AM, et al. Human bone marrow stromal cells enhance breast cancer cell growth rates in a cell line-dependent manner when evaluated in 3D tumor environments. Cancer Lett 2007; 254: 255-264.
https://doi.org/10.1016/j.canlet.2007.03.012
PMid:17467167
[95] Li, Wei, Ying Zhou, Jin Yang, Xu Zhang, Huanhuan Zhang, Ting Zhang, Shaolin Zhao, Ping Zheng, Juan Huo, Huiyi Wu. Gastric cancer-derived mesenchymal stem cells prompt gastric cancer progression through secretion of interleukin-8. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research 34, no. 1 (2015): 1-15.
https://doi.org/10.1186/s13046-015-0172-3
PMid:25986392 PMCid:PMC4443537
[96] Bruno S, Collino F, Iavello A, Camussi G. Effects of mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles on tumor growth. Front Immunol 2014; 5: 382.
https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00382
PMid:25157253 PMCid:PMC4127796
[97] Yan XL, Fu CJ, Chen L, Qin JH, Zeng Q, Yuan HF, et al. Mesenchymal stem cells from primary breast cancer tissue promote cancer proliferation and enhance mammosphere formation partially via EGF/EGFR/Akt pathway. Breast Cancer Res Treat 2012; 132: 153-164.
https://doi.org/10.1007/s10549-011-1577-0
PMid:21584665
[98] Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, Mărginean M, Mihu C, Istrate M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. Rom J Morphol Embryol 2018; 59: 455-467.
[99] Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 2003; 9: 669-676.
https://doi.org/10.1038/nm0603-669
PMid:12778165
[100] Detmar M, Yeo KT, Nagy JA, Van de Water L, Brown LF, Berse B, et al. Keratinocyte-derived vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) is a potent mitogen for dermal microvascular endothelial cells. J Invest Dermatol 1995; 105: 44-50.
https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12312542
PMid:7615975
[101] Eming SA, Krieg T. Molecular mechanisms of VEGF-A action during tissue repair. J Investig Dermatology Symp Proc 2006; 11: 79-86.
https://doi.org/10.1038/sj.jidsymp.5650016
PMid:17069014
[102] Galiano RD, Tepper OM, Pelo CR, Bhatt KA, Callaghan M, Bastidas N, et al. Topical vascular endothelial growth factor accelerates diabetic wound healing through increased angiogenesis and by mobilizing and recruiting bone marrow-derived cells. Am J Pathol 2004; 164: 1935-1947.
https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63754-6
[103] Frank S, Hübner G, Breier G, Longaker MT, Greenhalgh DG, Werner S. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes. Implications for normal and impaired wound healing. J Biol Chem 1995; 270: 12607-12613.
https://doi.org/10.1074/jbc.270.21.12607
PMid:7759509
[104] Romano Di Peppe S, Mangoni A, Zambruno G, Spinetti G, Melillo G, Napolitano M, Capogrossi MC. Adenovirus-mediated VEGF(165) gene transfer enhances wound healing by promoting angiogenesis in CD1 diabetic mice. Gene Ther 2002; 9: 1271-1277.
https://doi.org/10.1038/sj.gt.3301798
PMid:12224009
[105] Howdieshell TR, Callaway D, Webb WL, Gaines MD, Procter CDJ, Sathyanarayana, et al. Antibody
https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1916
PMid:22167410 PMCid:PMC3481843
[80] Bayo J, Fiore E, Aquino JB, Malvicini M, Rizzo M, Peixoto E, et al. Increased migration of human mesenchymal stromal cells by autocrine motility factor (AMF) resulted in enhanced recruitment towards hepatocellular carcinoma. PLoS One 2014; 9: e95171.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095171
PMid:24736611 PMCid:PMC3988162
[81] Zhang T, Lee YW, Rui YF, Cheng TY, Jiang XH, Li G. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote growth and angiogenesis of breast and prostate tumors. Stem Cell Res Ther 2013; 4: 70.
https://doi.org/10.1186/scrt221
PMid:23763837 PMCid:PMC3707041
[82] Wang M, Zhao X, Qiu R, Gong Z, Huang F, Yu W, et al. Lymph node metastasis-derived gastric cancer cells educate bone marrow-derived mesenchymal stem cells via YAP signaling activation by exosomal Wnt5a. Oncogene 2021; 40: 2296-2308.
https://doi.org/10.1038/s41388-021-01722-8
PMid:33654199 PMCid:PMC7994201
[83] Yang Y, Bucan V, Baehre H, Von Der Ohe J, Otte A, Hass R. Acquisition of new tumor cell properties by MSC-derived exosomes. Int J Oncol 2015; 47: 244-252.
https://doi.org/10.3892/ijo.2015.3001
PMid:25963929
[84] Figueroa J, Phillips LM, Shahar T, Hossain A, Gumin J, Kim H, et al. Exosomes from Glioma-Associated mesenchymal stem cells increase the tumorigenicity of Glioma stem-like cells via transfer of miR-1587. Cancer Res 2017; 77: 5808-5819.
https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-2524
PMid:28855213 PMCid:PMC5668150
[85] Qiao L, Xu Z, Zhao T, Zhao Z, Shi M, Zhao RC, et al. Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model. Cell Res 2008; 18: 500-507.
https://doi.org/10.1038/cr.2008.40
PMid:18364678
[86] Mirabdollahi M, Sadeghi-Aliabadi H, Javanmard SH. Human Wharton's jelly mesenchymal stem cells-derived secretome could inhibit breast cancer growth in vitro and in vivo. Iran J Basic Med Sci 2020; 23: 945-953.
[87] Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, Reid W, Elshal MF, Rovira II, et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. J Exp Med 2006; 203: 1235-1247.
https://doi.org/10.1084/jem.20051921
PMid:16636132 PMCid:PMC2121206
[88] Nakamura K, Ito Y, Kawano Y, Kurozumi K, Kobune M, Tsuda H, et al. Antitumor effect of genetically engineered mesenchymal stem cells in a rat glioma model. Gene Ther 2004; 11: 1155-1164.
https://doi.org/10.1038/sj.gt.3302276
PMid:15141157
[89] Ohlsson LB, Varas L, Kjellman C, Edvardsen K, Lindvall M. Mesenchymal progenitor cell-mediated inhibition of tumor growth in vivo and in vitro in gelatin matrix. Exp Mol Pathol 2003; 75: 248-255.
https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2003.06.001
PMid:14611816
[90] Lee JK, Park SR, Jung BK, Jeon YK, Lee YS, Kim MK, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells suppress angiogenesis by down-regulating VEGF expression in breast cancer cells. PLoS One 2013; 8: e84256.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0084256
PMid:24391924 PMCid:PMC3877259
[91] Yu B, Zhang X, Li X. Acquisition of new tumor cell properties by MSC-derived exosomes. Int. J. Mol. Sci. 2014; 15: 4142- 4157.
https://doi.org/10.3390/ijms15034142
PMid:24608926 PMCid:PMC3975389
[92] Del Fattore A, Luciano R, Saracino R, Battafarano G, Rizzo C, Pascucci L, et al. Differential effects of extracellular vesicles secreted by mesenchymal stem cells from different sources on glioblastoma cells. Expert Opin Biol Ther 2015; 15: 495-504.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

118: 1991-2001.
https://doi.org/10.1172/JCI35180
PMid:18523649 PMCid:PMC2396905
[119] Meissner M, Reichert TE, Kunkel M, Gooding W, Whiteside TL, Ferrone S, Seliger B. Defects in the human leukocyte antigen class I antigen processing machinery in head and neck squamous cell carcinoma: association with clinical outcome. Clin Cancer Res 2005; 11: 2552-2560.
https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2146
PMid:15814633
[120] Shevach EM. Fatal attraction: tumors beckon regulatory T cells. Nat Med 2004; 10: 900-901.
https://doi.org/10.1038/nm0904-900
PMid:15340410
[121] Bogen B. Peripheral T cell tolerance as a tumor escape mechanism: deletion of CD4+ T cells specific for a monoclonal immunoglobulin idiotype secreted by a plasmacytoma. Eur J Immunol 1996; 26: 2671-2679.
https://doi.org/10.1002/eji.1830261119
PMid:8921954
[122] Wu SZ, Roden DL, Wang C, Holliday H, Harvey K, Cazet AS, et al. Stromal cell diversity associated with immune evasion in human triple-negative breast cancer. EMBO J 2020; 39: e104063.
https://doi.org/10.15252/embj.2019104063
[123] Berger L, Shamai Y, Skorecki KL, Tzukerman M. Tumor specific recruitment and reprogramming of mesenchymal stem cells in tumorigenesis. Stem Cells 2016; 34: 1011-1026.
https://doi.org/10.1002/stem.2269
PMid:26676563
[124] Ren G, Zhao X, Wang Y, Zhang X, Chen X, Xu C, et al. CCR2-dependent recruitment of macrophages by tumor-educated mesenchymal stromal cells promotes tumor development and is mimicked by TNFα. Cell Stem Cell 2012; 11: 812-824.
https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.08.013
PMid:23168163 PMCid:PMC3518598
[125] Poggi A, Giuliani M. Mesenchymal stromal cells can regulate the immune response in the tumor microenvironment. Vaccines 2016; 4: 1-21.
https://doi.org/10.3390/vaccines4040041
PMid:27834810 PMCid:PMC5192361
[126] Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. Cell Stem Cell 2013; 13: 392-402.
https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.09.006
PMid:24094322
[127] Giallongo C, Romano A, Parrinello NL, La Cava P, Brundo MV, Bramanti V, et al. Mesenchymal stem cells (MSC) regulate activation of granulocyte-like myeloid derived suppressor cells (G-MDSC) in chronic myeloid leukemia patients. PLoS One 2016; 11: e0158392.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158392
PMid:27391078 PMCid:PMC4938578
[128] Giallongo C, Tibullo D, Parrinello NL, La Cava P, Di Rosa M, Bramanti V, et al. Granulocyte-like myeloid derived suppressor cells (G-MDSC) are increased in multiple myeloma and are driven by dysfunctional mesenchymal stem cells (MSC). Oncotarget 2016; 7: 85764.
https://doi.org/10.18632/oncotarget.7969
PMid:26967390 PMCid:PMC5349872
[129] Galland S, Vuille J, Martin P, Letovanec I, Caignard A, Fregni G, Stamenkovic I. Tumor-derived mesenchymal stem cells use distinct mechanisms to block the activity of natural killer cell subsets. Cell Rep 2017; 20: 2891-2905.
https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.089
PMid:28930684
[130] Liotta F, Querci V, Mannelli G, Santarlasci V, Maggi L, Capone M, et al. Mesenchymal stem cells are enriched in head neck squamous cell carcinoma, correlates with tumour size and inhibit T-cell proliferation. Br J Cancer 2015; 112: 745-754.
https://doi.org/10.1038/bjc.2015.15
PMid:25647013 PMCid:PMC4333504
[131] Pelizzo G, Veschi V, Mantelli M, Croce S, Di Benedetto V, et al. Microenvironment in neuroblastoma: isolation and characterization of tumor-derived mesenchymal
neutralization of vascular endothelial growth factor inhibits wound granulation tissue formation. J Surg Res 2001; 96: 173-182.
https://doi.org/10.1006/jsre.2001.6089
PMid:11266270
[106] Javan MR, Khosrojerdi A, Moazzeni SM. New insights into implementation of mesenchymal stem cells in cancer therapy: prospects for anti-angiogenesis treatment. Front Oncol 2019; 9: 1-17.
https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00840
PMid:31555593 PMCid:PMC6722482
[107] Khoury CC, Ziyadeh FN. Angiogenic factors. Contrib Nephrol 2011; 170: 83-92.
https://doi.org/10.1159/000324950
PMid:21659761
[115] Yin J, Zeng F, Wu N, Kang K, Yang Z, Yang H. Interleukin-8 promotes human ovarian cancer cell migration by epithelial-mesenchymal transition induction in vitro. Clin Transl Oncol 2015; 17: 365-370.
https://doi.org/10.1007/s12094-014-1240-4
PMid:25373532
[108] Ucuzian AA, Gassman AA, East AT, Greisler HP. Molecular mediators of angiogenesis. J Burn Care Res 2010; 31: 158-175.
https://doi.org/10.1097/BCR.0b013e3181c7ed82
PMid:20061852 PMCid:PMC2818794
[109] Ocana A, Nieto-Jiménez C, Pandiella A, Templeton AJ. Neutrophils in cancer: prognostic role and therapeutic strategies. Mol Cancer 2017; 16: 1-7.
https://doi.org/10.1186/s12943-017-0707-7
PMid:28810877 PMCid:PMC5558711
[110] Tevis KM, Cecchi RJ, Colson YL, Grinstaff MW. Mimicking the tumor microenvironment to regulate macrophage phenotype and assessing chemotherapeutic efficacy in embedded cancer cell/macrophage spheroid models. Acta Biomater. 2017;50:271-279. doi:10.1016/j.actbio.2016.12.037.
https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.12.037
PMid:28011141 PMCid:PMC5316313
[111] Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. Cancer Cell 2012; 21: 309-322.
https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.022
PMid:22439926
[112] Liu Y, Han ZP, Zhang SS, Jing YY, Bu XX, Wang CY, et al. Effects of inflammatory factors on mesenchymal stem cells and their role in the promotion of tumor angiogenesis in colon cancer. J Biol Chem 2011; 286: 25007-25015.
https://doi.org/10.1074/jbc.M110.213108
PMid:21592963 PMCid:PMC3137074
[113] Lee KE, Khoi PN, Xia Y, Park JS, Joo YE, Kim KK, et al. Helicobacter pylori and interleukin-8 in gastric cancer. World J Gastroenterol 2013; 19: 8192.
https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8192
PMid:24363509 PMCid:PMC3857441
[114] Kim JH, Frantz AM, Anderson KL, Graef AJ, Scott MC, Robinson S, et al. Interleukin-8 promotes canine hemangiosarcoma growth by regulating the tumor microenvironment. Exp Cell Res 2014; 323: 155-164.
https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2014.02.020
PMid:24582862 PMCid:PMC4256199
[116] Komaki M, Numata Y, Morioka C, Honda I, Tooi M, Yokoyama N, et al. Exosomes of human placenta-derived mesenchymal stem cells stimulate angiogenesis. Stem Cell Res Ther 2017; 8: 1-12.
https://doi.org/10.1186/s13287-017-0660-9
PMid:28974256 PMCid:PMC5627451
[117 Ren W, Hou J, Yang C, Wang H, Wu S, Wu Y, Zhao X, Lu C. Extracellular vesicles secreted by hypoxia pre-challenged mesenchymal stem cells promote non-small cell lung cancer cell growth and mobility as well as macrophage M2 polarization via miR-21-5p delivery J Exp Clin Cancer Res 2019; 38: 1-14.
https://doi.org/10.1186/s13046-019-1027-0
PMid:30736829 PMCid:PMC6367822
[118] Zitvogel L, Apetoh L, Ghiringhelli F, André F, Tesniere A, Kroemer G. The anticancer immune response: indispensable for therapeutic success? J Clin Invest 2008;

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

[144] Lim EJ, Suh Y, Yoo KC, Lee JH, Kim IG, Kim MJ, et al. Tumor-associated mesenchymal stem-like cells provide extracellular signaling cue for invasiveness of glioblastoma cells. Oncotarget 2017; 8: 1438-1448. https://doi.org/10.18632/oncotarget.13638 PMid:27903965 PMCid:PMC5352067

[145] Turley EA, Noble PW, Bourguignon LY. Signaling properties of hyaluronan receptors. J Biol Chem 2002; 277: 4589-4592. https://doi.org/10.1074/jbc.R100038200 PMid:11717317

[146] Toole BP. Hyaluronan-CD44 Interactions in Cancer: Paradoxes and Possibilities. Clin Cancer Res 2009; 15: 7462-7468. https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0479 PMid:20008845 PMCid:PMC2796593

[147] Toole BP. Hyaluronan: from extracellular glue to pericellular cue. Nat Rev Cancer 2004; 4: 528-539. https://doi.org/10.1038/nrc1391 PMid:15229478

[148] Zhang X, Hu F, Li G, Li G, Yang X, Liu L, Zhang R, Zhang B, Feng Y. Human colorectal cancer-derived mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through IL-6/JAK2/STAT3 signaling. Cell death & disease. 2018 Jan 18;9(2):1-3. https://doi.org/10.1038/s41419-017-0176-3 PMid:29348540 PMCid:PMC5833830

[149] Mathivanan S, Ji H, Simpson RJ. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. J Proteomics 2010; 73: 1907-1920. https://doi.org/10.1016/j.jprot.2010.06.006 PMid:20601276

[150] Heidari N, Abbasi H, Namaki S, Hashemi SM. Application of extracellular vesicles in the treatment of inflammatory bowel disease. Koomesh. 2020 Apr 10;22(2):209-19. https://doi.org/10.29252/koomesh.22.2.209

[151] Skog J, Würdinger T, Van Rijn S, Meijer DH, Gainche L, Curry WT, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers. Nat Cell Biol 2008; 10: 1470-1476. https://doi.org/10.1038/ncb1800 PMid:19011622 PMCid:PMC3423894

[152] Luga V, Zhang L, Viloria-Petit AM, Ogunjimi AA, Inanlou MR, Chiu E, et al. Exosomes mediate stromal mobilization of autocrine Wnt-PCP signaling in breast cancer cell migration. Cell 2012; 151: 1542-1556. https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.11.024 PMid:23260141

[153] Wang M, Zhao C, Shi H, Zhang B, Zhang L, Zhang X, et al. Deregulated microRNAs in gastric cancer tissue-derived mesenchymal stem cells: novel biomarkers and a mechanism for gastric cancer. Br J Cancer 2014; 110: 1199-1210. https://doi.org/10.1038/bjc.2014.14 PMid:24473397 PMCid:PMC3950864

[154] Roccaro AM, Scadden DT, Ghobrial IM, Roccaro AM, Sacco A, Maiso P, et al. BM mesenchymal stromal cell-derived exosomes facilitate multiple myeloma progression. J Clin Invest 2013; 123: 1542-1555. https://doi.org/10.1172/JCI66517 PMid:23454749 PMCid:PMC3613927

[155] Nakata R, Shimada H, Fernandez GE, Fanter R, Fabbri M, Malvar J, et al. Contribution of neuroblastoma-derived exosomes to the production of pro-tumorigenic signals by bone marrow mesenchymal stromal cells. J Extracell vesicles 2017; 6: 1332941. https://doi.org/10.1080/20013078.2017.1332941 PMid:28717423 PMCid:PMC5505006

[156] Nurmik M, Ullmann P, Rodriguez F, Haan S, Letellier E. In search of definitions: Cancer-associated fibroblasts and their markers. Int J Cancer 2020; 146: 895-905. https://doi.org/10.1002/ijc.32193 PMid:30734283 PMCid:PMC6972582

[157] Tommelein J, Verset L, Boterberg T, Demetter P, Bracke M, De Wever O. Cancer-associated fibroblasts connect metastasis-promoting communication in colorectal stromal cells. BMC Cancer 2018; 18: 1-12. https://doi.org/10.1186/s12885-018-5082-2 PMid:30482160 PMCid:PMC6260687

[132] Arnulf B, Lecourt S, Soulier J, Ternaux B, Lacassagne MN, Crinquette A, et al. Phenotypic and functional characterization of bone marrow mesenchymal stem cells derived from patients with multiple myeloma. Leukemia 2007; 21: 158-163. https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404466 PMid:17096013

[133] Wang M, Chen B, Sun XX, Zhao XD, Zhao YY, Sun L, et al. Gastric cancer tissue-derived mesenchymal stem cells impact peripheral blood mononuclear cells via disruption of Treg/Th17 balance to promote gastric cancer progression. Exp Cell Res 2017; 361: 19-29. https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2017.09.036 PMid:28964780

[134] Cao W, Cao K, Cao J, Wang Y, Shi Y. Mesenchymal stem cells and adaptive immune responses. Immunol Lett 2015; 168: 147-153. https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.06.003 PMid:26073566

[135] Ghannam S, Pène J, Torcy-Moquet G, Jorgensen C, Yssel H. Mesenchymal stem cells inhibit human Th17 cell differentiation and function and induce a T regulatory cell phenotype. J Immunol 2010; 185: 302-312. https://doi.org/10.4049/jimmunol.0902007 PMid:20511548

[136] Liu X, Ren S, Qu X, Ge C, Cheng K, Zhao RC. Mesenchymal stem cells inhibit Th17 cells differentiation via IFN-γ-mediated SOCS3 activation. Immunol Res 2015; 61: 219-229. https://doi.org/10.1007/s12026-014-8612-2 PMid:25588866

[137] Tumangelova-Yuzeir K, Naydenov E, Ivanova-Todorova E, Krasimirova E, Vasilev G, Nachev S, Kyurkchiev D. Mesenchymal stem cells derived and cultured from glioblastoma multiforme increase tregs, downregulate Th17, and induce the tolerogenic phenotype of monocyte-derived cells. Stem Cells Int 2019; 2019: 1-15. https://doi.org/10.1155/2019/6904638 PMid:31191680 PMCid:PMC6525812

[138] Ghosh T, Barik S, Bhuniya A, Dhar J, Dasgupta S, Ghosh S, et al. Tumor-associated mesenchymal stem cells inhibit naïve T cell expansion by blocking cysteine export from dendritic cells. Int J Cancer 2016; 139: 2068-2081. https://doi.org/10.1002/ijc.30265 PMid:27405489

[139] Sineh Sepehr K, Razavi A, Hassan ZM, Fazel A, Abdollahpour-Alitappeh M, Mossahebi-Mohammadi M, et al. Comparative immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells derived from human breast tumor and normal breast adipose tissue. Cancer Immunol Immunother 2020; 69: 1841-1854. https://doi.org/10.1007/s00262-020-02567-y PMid:32350594

[140] Bergers G, Fendt SM. The metabolism of cancer cells during metastasis. Nat Rev Cancer 2021; 21: 162-180. https://doi.org/10.1038/s41568-020-00320-2 PMid:33462499

[141] Osmani F, Rasekhi A, Hajizadeh E, Akbari ME. Simultaneous modeling of multiple recurrences in breast cancer patients. Koomesh. 2020 Apr 10;22(2):359-64. https://doi.org/10.29252/koomesh.22.2.359

[142] Komoda H, Okura H, Lee CM, Sougawa N, Iwayama T, Hashikawa T, Saga A, Yamamoto-Kakuta A, Ichinose A, Murakami S, Sawa Y, Matsuyama A. Reduction of N-glycolylneuraminic acid xenoantigen on human adipose tissue-derived stromal cells/mesenchymal stem cells leads to safer and more useful cell sources for various stem cell therapies. Tissue Eng Part A. 2010 Apr;16(4):1143-55. https://doi.org/10.1089/ten.tea.2009.0386 PMid:19863253

[143] Lim EJ, Suh Y, Kim S, Kang SG, Lee SJ. Force-mediated proinvasive matrix remodeling driven by tumor-associated mesenchymal stem-like cells in glioblastoma. BMB Rep 2018; 51: 182-187. https://doi.org/10.5483/BMBRep.2018.51.4.185 PMid:29301607 PMCid:PMC5933213

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

mesenchymal stem cells through cytokine networks. Cancer Res 2011; 71: 614-624.
https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0538
PMid:21224357 PMCid:PMC3100554

[172] Wu XB, Liu Y, Wang GH, Xu X, Cai Y, Wang HY, et al. Mesenchymal stem cells promote colorectal cancer progression through AMPK/mTOR-mediated NF-κB activation. Sci Rep 2016; 6: 1-12.
https://doi.org/10.1038/srep21420
PMid:26892992 PMCid:PMC4759824

[173] Luo J, Lee SO, Cui Y, Yang R, Li L, Chang C. Infiltrating bone marrow mesenchymal stem cells (BM-MSCs) increase prostate cancer cell invasion via altering the CCL5/HIF2α/androgen receptor signals. Oncotarget 2015; 6: 27555-27565.
https://doi.org/10.18632/oncotarget.4515
PMid:26342197 PMCid:PMC4695008

[174] van der Zee M, Sacchetti A, Cansoy M, Joosten R, Teeuwssen M, Heijmans-Antonissen C, et al. IL6/JAK1/STAT3 signaling blockade in endometrial cancer affects the ALDHhi/CD126+ stem-like component and reduces tumor burden. Cancer Res 2015; 75: 3608-3622.
https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-2498
PMid:26130650

[175] Caplan AI. Mesenchymal stem cells. J Orthop Res 1991; 9: 641-650.
https://doi.org/10.1002/jor.1100090504
PMid:1870029

[176] Orbay H, Tobita M, Mizuno H. Mesenchymal stem cells isolated from adipose and other tissues: basic biological properties and clinical applications. Stem Cells Int 2012; 2012.
https://doi.org/10.1155/2012/461718
PMid:22666271 PMCid:PMC3361347

[177] Ciavarella S, Dominici M, Dammacco F, Silvestris F. Mesenchymal stem cells: a new promise in anticancer therapy. Stem Cells Dev 2011; 20: 1-10.
https://doi.org/10.1089/scd.2010.0223
PMid:20670160

[178] Dai LJ, Moniri MR, Zeng ZR, Zhou JX, Rayat J, Warnock GL. Potential implications of mesenchymal stem cells in cancer therapy. Cancer Lett 2011; 305: 8-20.
https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.02.012
PMid:21396770

[179] Shahrabi S, Mansournezhad S, Azizidoost S, Jorfi F, Saki N. Challenges for treatment of cardiovascular diseases based on stem cells. Koomesh. 2019 Jun 10;21(3):395-407.

[180] Chang KA, Lee JH, Suh YH. Therapeutic potential of human adipose-derived stem cells in neurological disorders. J Pharmacol Sci 2014; 126: 293-301.
https://doi.org/10.1254/jphs.14R10CP
PMid:25409785

[181] Kamalabadi-Farahani M, Vasei M, Ahmadbeigi N, Ebrahimi-Barough S, Soleimani M, Roozafzoon R. Anti-tumour effects of TRAIL-expressing human placental derived mesenchymal stem cells with curcumin-loaded chitosan nanoparticles in a mice model of triple negative breast cancer. Artif Cells Nanomedicine Biotechnol 2018; 46: S1011-S1021.
https://doi.org/10.1080/21691401.2018.1527345
PMid:30580635

[182] Bahman Soufiani K, Pourfathollah AA, Nikougoftar Zarifi M, Arefian E. Tumor microenvironment changing through application of microRNA-34a related mesenchymal stem cells conditioned medium: modulation of breast cancer cells toward non-aggressive behavior. Iran J Allergy Asthma Immunol 2021; 20: 221-232.
https://doi.org/10.18502/ijaai.v20i2.6055
PMid:33904680

[183] Hombach AA, Geumann U, Günther C, Hermann FG, Abken H. IL7-IL12 engineered mesenchymal stem cells (MSCs) improve A CAR T cell attack against colorectal cancer cells. Cells 2020; 9: 873.
https://doi.org/10.3390/cells9040873
PMid:32260097 PMCid:PMC7226757

[184] Babajani A, Soltani P, Jamshidi E, Farjoo MH, Niknejad H. Recent advances on drug-loaded mesenchymal stem cells with anti-neoplastic agents for targeted treatment cancer. Front Oncol 2015; 5: 1-11.
https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00063
PMid:25853091 PMCid:PMC4369728

[158] Sahai E, Astsaturov I, Cukierman E, DeNardo DG, Egeblad M, Evans RM, et al. A framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts. Nat Rev Cancer 2020; 20: 174-186.
https://doi.org/10.1038/s41568-019-0238-1
PMid:31980749 PMCid:PMC7046529

[159] Sherman MH, Yu RT, Engle DD, Ding N, Atkins AR, Tiriac H, et al. Vitamin D receptor-mediated stromal reprogramming suppresses pancreatitis and enhances pancreatic cancer therapy. Cell 2014; 159: 80-93.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.08.007
PMid:25259922 PMCid:PMC4177038

[160] Erez N, Truitt M, Olson P, Arron ST, Hanahan D. Cancer-associated fibroblasts are activated in incipient neoplasia to orchestrate tumor-promoting inflammation in an NF-kappaB-Dependent manner. Cancer Cell 2010; 17: 135-147.
https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.04.018
https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.12.041
PMid:20138012

[161] Paunescu V, Bojin FM, Tatu CA, Gavriliuc OI, Rosca A, Gruia AT, et al. Tumour-associated fibroblasts and mesenchymal stem cells: more similarities than differences. J Cell Mol Med 2011; 15: 635-646.
https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01044.x
PMid:20184663 PMCid:PMC3922385

[162] Shinagawa K, Kitadai Y, Tanaka M, Sumida T, Kodama M, Higashi Y, et al. Mesenchymal stem cells enhance growth and metastasis of colon cancer. Int J Cancer 2010; 127: 2323-2333.
https://doi.org/10.1002/ijc.25440
PMid:20473928

[163] Madar S, Goldstein I, Rotter V. 'Cancer associated fibroblasts'--more than meets the eye. Trends Mol Med 2013; 19: 447-453.
https://doi.org/10.1016/j.molmed.2013.05.004
PMid:23769623

[164] Kalluri R, Zeisberg M. Fibroblasts in cancer. Nat Rev Cancer 2006; 6: 392-401.
https://doi.org/10.1038/nrc1877
PMid:16572188

[165] Quante M, Tu SP, Tomita H, Gonda T, Wang SS, Takashi S, et al. Bone marrow-derived myofibroblasts contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. Cancer Cell 2011; 19: 257-272.
https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.01.020
PMid:21316604 PMCid:PMC3060401

[166] Tirino V, Desiderio V, Paino F, De Rosa A, Papaccio F, Fazioli F, et al. Human primary bone sarcomas contain CD133+ cancer stem cells displaying high tumorigenicity in vivo. FASEB J 2011; 25: 2022-2030.
https://doi.org/10.1096/fj.10-179036
PMid:21385990

[167] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144: 646-674.
https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013
PMid:21376230

[168] Ren F, Sheng WQ, Du X. CD133: a cancer stem cells marker, is used in colorectal cancers. World J Gastroenterol 2013; 19: 2603-2611.
https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i17.2603
PMid:23674867 PMCid:PMC3645378

[169] Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, Hormigo A, Kushner J, Milde T, et al. CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133+ and CD133- metastatic colon cancer cells initiate tumors. J Clin Invest 2008; 118: 2111-2120.
https://doi.org/10.1172/JCI34401
PMid:18497886 PMCid:PMC2391278

[170] Diaz-Cano SJ. Tumor heterogeneity: mechanisms and bases for a reliable application of molecular marker design. Int J Mol Sci 2012; 13: 1951-2011.
https://doi.org/10.3390/ijms13021951
PMid:22408433 PMCid:PMC3292002

[171] Liu S, Ginestier C, Ou SJ, Clouthier SG, Patel SH, Monville F, et al. Breast cancer stem cells are regulated by

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

of cancer. Front Bioeng Biotechnol 2020; 8: 1-19.
https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00748
PMid:32793565 PMCid:PMC7390947

[185] Moradian Tehrani R, Verdi J, Noureddini M, Salehi R, Salarinia R, Mosalaei M, et al. Mesenchymal stem cells: A new platform for targeting suicide genes in cancer. J Cell Physiol 2018; 233: 3831-3845.
https://doi.org/10.1002/jcp.26094
PMid:28703313

[186] Sabet MN, Esfeh MK, Nasrabadi N, Shakarami M, Alani B, Alimolaie A, et al. Mesenchymal stem cells as professional actors in gastrointestinal cancer therapy: From Naïve to genetically modified. Iran J Basic Med Sci 2021; 24: 561-576.

[187] Torsvik A, Bjerkvig R. Mesenchymal stem cell signaling in cancer progression. Cancer Treat Rev 2013; 39: 180-188.
https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.03.005
PMid:22494966

[188] Xu H, Zhou Y, Li W, Zhang B, Zhang H, Zhao S, et al. Tumor-derived mesenchymal-stem-cell-secreted IL-6 enhances resistance to cisplatin via the STAT3 pathway in breast cancer. Oncol Lett 2018; 15: 9142-9150.
https://doi.org/10.3892/ol.2018.8463
PMid:29844821 PMCid:PMC5958889

[189] Ren T, Shan J, Qing Y, Qian C, Li Q, Lu G, et al. Sequential treatment with AT-101 enhances cisplatin chemosensitivity in human non-small cell lung cancer cells through inhibition of apurinic/apyrimidinic endonuclease 1-activated IL-6/STAT3 signaling pathway. Drug Des Devel Ther 2014; 8: 2517-2529.
https://doi.org/10.2147/DDDT.S71432
PMid:25548514 PMCid:PMC4271790

[190] Rodriguez-Barrueco R, Yu J, Saucedo-Cuevas LP, Olivan M, Llobet-Navas D, Putcha P, et al. Inhibition of the autocrine IL-6-JAK2-STAT3-calprotectin axis as targeted therapy for HR-/HER2+ breast cancers. Genes Dev 2015; 29: 1631-1648.
https://doi.org/10.1101/gad.262642.115
PMid:26227964 PMCid:PMC4536311

[191] Lee HY, Hong IS. Double-edged sword of mesenchymal stem cells: Cancer-promoting versus therapeutic potential. Cancer Sci 2017; 108: 1939-1946.
https://doi.org/10.1111/cas.13334
PMid:28756624 PMCid:PMC5623746

[192] Joyce JA. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment. Cancer Cell 2005; 7: 513-520.
https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.05.024
PMid:15950901

[193] Li P, Gong Z, Shultz LD, Ren G. Mesenchymal stem cells: From regeneration to cancer. Pharmacol Ther 2019; 200: 42-54.
https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.04.005
PMid:30998940 PMCid:PMC6626571

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]

Koomesh -Volume 24, Issue 1 (January and February 2022), 1-25

Review Article

Role of mesenchymal stem cells in growth and progression of cancer and prospective potentials in cancer therapy

Farshid Zamani (M.Sc)[1], Saeed Oraee-Yazdani (M.D)[2], Ladan Langroudi (Ph.D)[3], Seyed Mahmoud Hashemi (Ph.D)[*1]
1 – Dept. of immunology, School of medicine, University of Shahid Beheshti, Tehran, Iran
2 - Functional Neurosurgery Research Center, Shohada Tajrish Comprehensive Neurosurgical Center of Excellence, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Dept. of immunology, Afzali pour School of medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

* Corresponding author. +98 21-22439970 smmhashemi@sbmu.ac.ir
Received: 21 Jan 2021; Accepted: 12 Jul 2021

Introduction: Mesenchymal stem cells (MSCs) are present in most tissues of the body. These cells are involved in various biological processes, such as maintaining tissue homeostasis and wound healing. Recent studies have shown that tumor associated MSCs (TA-MSCs) are also present in tumor microenvironment (TME) of most solid tumors. MSCs have a strong tendency to migration toward tumor tissues. Once entering are TME, MSCs educated by tumor cells and other factors in the TME and become TA-MSCs. Study of the relationship between MSCs and cancer cells revealed that MSCs have a controversial role against cancer cells. Although some findings suggest that MSCs can reduce the growth of tumor cells, but most studies have shown an undeniable role of these cells in supporting of growth and progression of cancer. In this review article, we have accumulated some of the most important findings related to TA-MSCs and their interaction with cancer cells for immune system evation, metastasis, also their effects on the tumor cells behavior and other existing cells in TME. Lastly, we briefly explaine and classify some therapeutic solutions against tumors based on the features of MSCs.

Keywords: Mesenchymal Stem Cells, Neoplasms, Tumor Microenvironment, Cancer Stem Cells, Tumor Immune Escape, Immunotherapy

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-08-03]