مقـاله مروری

نقـش دوگانـه سـلول‌های بنیـادی مزانشـیمی در درمان و القا سـرطان

اعظم رضازاده[1]، حوریه سلیمان جاهی[1*]، سارا صعودی[2]، آلا حبیبیان [1]، حسام کریمی[1]

[1] گروه ویروس‌شناسی، دانشکدهٔ علوم‌پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

[2] گروه ایمنی‌شناسی، دانشکدهٔ علوم‌پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

* نشانی نویسنده مسئول:

گروه ویروس‌شناسی، دانشکدهٔ علوم‌پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

تلفن: ۸۲۸۸۳۵۶۱-۰۲۱

نشانی الکترونیک: soleim_h@modares.ac.ir

چکیده

سرطان کولورکتال (CRC) با تعداد سالانه ۱/۲ میلیون ابتلا در افراد به‌عنوان چهارمین سرطان شایع منجر به مرگ می‌باشد. اگرچه روش‌های درمانی موجود همچون جراحی و شیمی‌درمانی برای این سرطان بخصوص هنگامی که بیماری در مراحل اولیه شناسایی گردد می‌تواند مفید باشد، اما درمان هدفمند که قابل اعتماد و غیرتهاجمی باشد می‌تواند به‌عنوان روشی سودمند جایگزین گردد. سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) که سلول‌هایی تمایز نیافته و با قدرت و توان چندجانبه هستند و پتانسیل تجدیدکردن خود و تمایز به رده‌های سلول مختلف را دارند، به‌عنوان عوامل درمانی فعالیت بیولوژیکی خود را با تنظیم سیستم ایمنی و رهاسازی سیتوکین‌ها و کموکین‌ها به جایگاه التهاب اعمال می‌کنند. این سلول‌ها همچنین به‌عنوان حامل در تحویل دارو به محل اولیه تومور یا متاستاز حاصل از آن، نقش بسیار مهمی را ایفا می‌کنند. مطالعاتی حاکی از پتانسیل سلول‌های بنیادی مزانشیمی جهت ازبین‌بردن تومور با ممانعت از تکثیر سلول توموری و القاء آپوپتوز در آن وجود دارد. در مقابل، تمایل به تومور نیز از مهم‌ترین مشخصه‌های این نوع از سلول‌های بنیادی می‌باشد؛ به طوری‌که شواهد نشان می‌دهد، سلول‌های بنیادی مزانشیمی مشتق از بافت چربی باعث تحریک رشد تومور و متاستاز در سرطان می‌شود. چاقی که با افزایش بافت چربی همراه است و باعث افزایش سلول‌های مزانشیمی در بافت چربی می‌شود، در ارتباط با انواع سرطان مثل سرطان سینه و کولون می‌باشد. بدین‌ترتیب نقش دوگانه سلول‌های بنیادی مزانشیمی به‌عنوان عامل درمانی، مطرح می‌شود که نشان‌دهنده به‌کاربردن این سلول‌ها مانند استفاده از یک شمشیر دو لبه می‌باشد.

امروزه سرطان به‌عنوان یک موضوع مهم در حوزه بهداشت و سلامت جوامع مطرح می‌شود. در میان انواع این بیماری، سرطان کولورکتال با شیوعی بالغ بر ۹/۷% چهارمین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان در دنیا می‌باشد. در حدود ۶۰% از موارد آن در کشورهای توسعه یافته رخ می‌دهد (۱).

سابقه خانوادگی در ابتلا به سرطان کولورکتال مورد توجه قرار می‌گیرد که این مقدار در حدود ۲۵% تخمین زده می‌شود و ۱۵% از موارد آن مربوط به داشتن سابقه در خانواده درجه یک یا دو فرد می‌باشد. البته سرطان کولورکتال به‌صورت تک‌گیر با شیوع حدود ۸۵%-۷۰ در افرادی بدون هیچ‌گونه سابقه ژنتیکی یا خانوادگی نیز دیده شده است که بیشتر موارد تک‌گیر آن در ارتباط با سبک زندگی، رژیم غذایی افراد، فاکتورهای محیط زندگی و جهش‌های سوماتیک می‌باشد (۱).

در سه دهه اخیر شاهد افزایش وقوع سرطان کولورکتال در ایران هستیم که به‌عنوان یک معضل مهم بهداشتی در سلامت عمومی مطرح شده‌است. موارد ابتلا با توجه به قومیت، منطقه جغرافیایی، رژیم غذایی، ژنتیک افراد و جهش های ژنی، وقوع آن در سراسر ایران متنوع می باشد (۱).

آخرین اطلاعات ثبت شده در مؤسسه سرطان ملی ایران[۱] حاکی از وقوع ۵۱۰۰۰ مورد سرطان با حدود ۳۵۰۰۰ مورد مرگ و میر ناشی از آن است که در این بین سرطان کولورکتال به‌عنوان چهارمین سرطان رایج در ایران طی سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۰۹ بوده است. سرطان کولورکتال یک بیماری وابسته به سن، بخصوص در افراد بالای ۶۵ سال می‌باشد. در مطالعات اخیر نشان داده شده که سن ابتلا به این نوع سرطان در ایران در حال کاهش بوده و نسبت به کشورهای غربی شیوع بیشتری در افراد جوان دارد، به‌طوری‌که یک پنجم موارد بیماری در سن کمتر از ۴۰ سال رخ می دهد. این عامل مبتنی بر جمعیت بالای جوانان در ایران بوده و علاوه بر آن رژیم غذایی که در آن از گوشت زیاد و میوه و سبزیجات بسیار کمی استفاده می شود، ژنتیک فرد، سابقه ابتلا افراد فامیل، شیوه زندگی افراد، چاقی و هورمون ها، مصرف سیگار، الکل و داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی همگی از عوامل مطرح در ایجاد این نوع سرطان می‌باشند (۱).

پاتوژنز سرطان کولورکتال پیچیده و متنوع می‌باشد که به‌واسطه مسیرهای مولکولی مختلفی اتفاق می‌افتد و در نتیجه منجر به ظهور فنوتیپ‌های مختلف می‌شود. سرطان کولورکتال همراه با تغییراتی در اپیتلیوم نرمال و تبدیل بافتی آن به آدنوما و سپس کارسینوما می‌باشد. اغلب جایگاه تومورها در ناحیه proximal colon (۴۱%) و راست روده rectum (۳۸%) می‌باشد که بر اساس سن و جنس دارای توزیع متفاوتی می‌باشد؛ به‌طوری‌که تومور در ناحیه proximal در زنان بیشتر از مردان بوده که با بالا رفتن سن افراد افزایش می‌یابد. در مردان و زنان جوان‌تر از ۵۰ سال اغلب تومورها در ناحیه rectum ایجاد می‌شود. بهبودی در مورد زنان و مردان یکسان است و با جنسیت افراد ارتباطی ندارد. بر اساس تفاوت در محل قرارگیری تومور در کولورکتال، شاهد ویژگی‌های کلینیکی و بیولوژیکی پاسخ به درمان و پیش آگهی‌های گوناگونی خواهیم‌بود (۲).

پیشنهاد شده است که برای جلوگیری از سرطان کولورکتال در زنان و مردان بالای ۵۰ سال به‌طور سالانه تست غربالگری مدفوع جهت بررسی خون مخفی انجام گیرد و هر ۵ سال یک‌بار تست سیگموئیدوسکوپی و هر ۱۰ سال کولونوسکوپی انجام گیرد. آزمایش کولونوسکوپی به‌عنوان تست طلایی در پیش‌اگهی آدنومای کولون مطرح می‌باشد. در مواردی که فردی در خانواده مبتلا به این سرطان می‌باشد، دیگر اعضاء خانواده باید ۱۰ سال زودتر از سن فرد مبتلا تست غربالگری را انجام دهند (۱).

تا اواخر قرن بیستم، روش جراحی غالب‌ترین راه جهت درمان سرطان بود. اما امروزه روش‌هایی مثل شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و ایمونوتراپی و در نهایت ویروتراپی در حال معرفی به دنیای درمان سرطان می‌باشند (۴و۳).

کشف نوین دیگری که دردنیای امروز برای درمان بیماری‌های مزمن مطرح می‌شود، استفاده از سلول‌های بنیادی می‌باشد. آنها سلول‌هایی غیر اختصاصی هستند که توانایی تبدیل شدن به انواع سلول‌های اختصاصی با عملکردی خاص را دارند. قابلیت منحصر به فرد این سلول‌ها در چند قوه‌ای بودن[۲] و توانایی طولانی مدت در خود تجدیدی[۳] است. این خصایص باعث می‌شود تا در محل جراحت توانایی ترمیم و جایگزینی بافت آسیب دیده را داشته باشند و در نتیجه آنها را به‌عنوان منابعی مناسب در ترمیم زخم به‌کار می‌برند (۵). این سلول‌ها توانایی ترشح انواع فاکتورهای فعالی را دارند که دارای پتانسیل درمانی و تأثیر موضعی و سیستماتیک می‌باشد. از سوی دیگر این سلول‌ها به‌صورت ذاتی توانایی مهاجرت به‌مناطقی را دارند که دارای جراحت هستند. این پدیده در نتیجه جذب شیمیایی سلول‌های بنیادی به محل جراحت با واسطه رسپتورهای سطحی سلول مثل رسپتورهای کموکاینی صورت می‌گیرد (۶). سلول‌های بنیادی، سلول‌های تمایزنیافته‌ای هستند که قادرند برای مدتی نامحدود در شرایط آزمایشگاهی و مناسب جهت کشت تکثیر شده و به انواع سلول‌های خاص تبدیل شوند. در بدن نیز این

۱. Iran National Cancer Research

۲. Multipotential

۳. Self regenerative

سلول‌ها تمایز یافته، انواع بافت‌ها را به‌وجود می‌آورند. به‌طورکلی سلول‌های بنیادی از دو منشأ جنینی و بالغین مورداستفاده قرار می‌گیرند که محققین این سلول‌ها را از چشم، عضلات، پوست، بافت چربی، پالپ طحال، بندناف و اپیتلیوم دستگاه گوارش بالغین جداسازی کنند. سلول‌های بنیادی بالغین بسته به بافتی که در آن مستقرند به انواع سلول‌های آن بافت تبدیل می‌شوند. سلول‌های بنیادی مشتق شده از مغز استخوان، خون محیطی و خون بندناف نوزاد منابعی جهت پیوند می باشند. دراین بین، خون محیطی بهترین منبع سلول‌های بنیادی برای پیوند می‌باشند (۷).

سلول‌های بنیادی به دو دسته Pluripotent stem cell و Multipotent stem cell تقسیم می‌شوند. سلول‌های Pluripotent stem cell دارای دو منبع Embryonic stem cells (ESCs) و Induced pluripotent stem cells (iPSCs) می‌باشند (۸). سلول‌های بنیادی مزانشیمی یکی از انواع سلول‌های بنیادی بزرگسال[۴] است که از منشاء Multipotent stem cells می‌باشند. سلول‌های Multipotent stem cell غیر هماتوپوئتیک بوده و دارای ظرفیت تکثیر بالایی می‌باشند و توانایی تمایز به انواع سلول‌ها را دارا هستند. این خصوصیت کاملا وابسته به شرایط و فاکتورهای موجود در محیط می‌باشد. این سلول‌ها توانایی تبدیل شدن به رده‌های سلولی مزودرمال همچون انواع سلول‌های استخوانی، کندروسیت‌ها و چربی‌ها؛ رده‌های سلولی اکتودرمال مثل نوروسیت‌ها و رده‌های سلولی اندودرمال مثل هپاتوسیت‌ها را دارند. شایان ذکر است که پتانسیل تکثیر و تمایز وابسته به منبع جدا سازی آنها می‌باشد، چنانچه ثبات ژنتیکی سلول‌های مزانشیمی که از منبع سلول‌های بنیادی بزرگسال مشتق شده‌اند، تحت تأثیر سن و استرس‌های محیطی قرار می‌گیرد (۱۰و۹).

نقشی که سلول‌های بنیادی مزانشیمی در تنظیم ایمنی بدن دارند، با ترشح انواع سایتوکاین‌ها و رسپتورهای ایمنی ایفا می‌گردد که از این طریق باعث تنظیم محیط اطراف[۵] بافت میزبان خود می‌شوند. با توجه به دارا بودن پتانسیل تبدیل شدن به چندین رده سلولی و توانایی تنظیم سیستم ایمنی و ترشح انواع سایتوکاین‌های ضدالتهابی، این سلول‌ها به‌عنوان یک ابزار قوی در درمان بیماری‌های مزمن و سلول‌های سرطانی، مطالعات مهندسی بافت و کاربردهای دارویی در محیط in vitro مطرح می‌باشند (۱۲ و ۱۱).

هنگامی‌که سلول‌های بنیادی مزانشیمی در تماس با عوامل بیماری‌زا قرار می‌گیرند، ترشحات، روند مهاجرت، تکثیر، تمایز آنها دستخوش تغییر می‌گردد. طی این تغییرات، سلول‌های بنیادی مزانشیمی ترشحات سایتوکاین‌ها، کموکاین‌ها و دیگر مولکول‌های سیگنالینگ خود را افزایش می‌دهند. با توجه به مطالعات انجام‌شده، سلول‌های بنیادی مزانشیمی در پاسخ به سیگنال‌های کموتاکتیک رهاشده از سوی عوامل پاتوژن و یا سلول‌های آلوده به این عوامل و نیز سلول‌های غیرنرمال، قادر به جهت‌گیری و مهاجرت به‌سمت آنها هستند (۱۳).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی توانایی مهاجرت به سمت تومورهای اولیه را دارا می‌باشند که این خصوصیت می‌تواند این سلول‌ها را به‌عنوان یک حامل مناسب جهت انتقال فاکتورهای ضدسرطانی به محل تومور مطرح کند (۱۴). در حقیقت فاکتورهای التهابی باعث فراخوانی سلول‌های بنیادی مزانشیمی به محل التهاب می‌شود. از سوی دیگر اثر درمانی این سلول‌ها تنها به توانایی تمایز آنها مربوط نمی‌شود، بلکه مربوط به فاکتورهای ترشحی آنها است که خود باعث تنظیم بازوهای ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌شوند. مجموعه این فاکتورهای ترشحی، سکرتوم[۶] نام دارد. تنظیمات ایمنی، آنژیونئوژنز، اثر آنتی آپوپتوزی، محدود کردن آسیب در محل، فراخوانی سلول‌های پیش‌ساز بافتی ازجمله اثرات سکرتوم می‌باشند (۱۵،۱۶).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی سیستم ایمنی فرد گیرنده را فعال نمی‌کنند، زیرا بیان MHC I در آنها بسیار کم و همچنین این سلول‌ها فاقد MHC II می‌باشند و به همین علت سلول‌های NK فعال نمی‌شوند. از سوی دیگر سلول‌های مزانشیمی باعث تبدیل پاسخ‌های TH2 به TH1 می‌شوند که این عمل را از طریق تحریک ترشح انواع سایتوکاین‌ها از سلول‌های T انجام می‌دهند. با توجه به توانایی لانه‌گزینی[۷]، پتانسیل چند قوه‌ای بودن، توانایی ایجاد اثرات تنظیمی بر سیستم ایمنی و ترشح فاکتورهای ضد التهابی، می‌توان سلول‌های مزانشیمی را به عنوان منابعی در درمان بیماری‌های خود ایمن، بیماری‌های التهابی و بیماری‌های دژنراتیو معرفی کرد. خاصیت لانه‌گزینی این سلول‌ها که به معنی مهاجرت این سلول‌ها به سمت محل آسیب می‌باشد، به‌عنوان درمانی بر مبنای سلول، مطرح می‌شود. حضور فاکتورهای التهابی مثل IL1 و TNFβ باعث افزایش مهاجرت آنها می‌شود (۱۱).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی از طریق ترشح مدیاتورهای پاراکراینی خود، توانایی تنظیم پاسخ‌های ایمنی را دارند و قابلیت مهاری بر هر دو بازوی ایمنی ذاتی و اکتسابی را دارا می باشند. با فعال کردن سلول‌های بنیادی مقیم[۸] از طریق

۴. Adult stem cells
۵. Microenviroment
۶. Secretome
۷. Homing
۸. Resident stem cells

سیگنال‌های کموتاکسی، التهاب کاهش و ترمیم بافت افزایش می‌یابد (۱۸و۱۷). سلول‌های مزانشیمی از طریق تولید پروتئین‌های مهارکننده آپوپتوز باعث کاهش بیان فاکتورهای پیش آپوپتوتیک مثل فاکتور BAX می‌شوند، کاسپاز ۳ را می‌شکنند و از سوی دیگر باعث افزایش فاکتورهای ضد آپوپتوز مثل BCL2 می‌شوند. این عملکرد سلول‌های بنیادی مزانشیمی در سلول‌های سالم بسیار متفاوت از سلول‌های سرطانی می‌باشد، چنانچه قبلا اشاره شد در سلول‌های سرطانی باعث افزایش آپوپتوز در شرایط in vitro و in vivo می‌شوند (۱۹).

سلول‌های بنیادی مزانشیمی می‌توانند سیکل چرخه سلولی را تنظیم کنند به صورتی که باعث افزایش مواد لازم فاز سنتز چرخه سلولی شوند و در نتیجه باعث افزایش تکثیر سلول‌های سرطانی مثل سرطان کولورکتال شوند. سلول‌های مزانشیمی می‌توانند باعث افزایش رشد تومور، مهار آپوپتوز، آنژیوژنز در محل و متاستاز آن شوند که این عمل را از طریق فعال کردن سیگنال‌های مسیر NF-kb با واسطه مسیر AMPK/mTOR انجام می‌دهند. مسیر AMPK/mTOR باعث فعال شدن مسیر NF-kb می‌شود. فعالیت بیش از اندازه مسیر mTOR باعث پیشرفت سرطان کولورکتال و تحریک رشد سلول‌های مزانشیمی می‌شود. در سکرتوم حاصل از سلول‌های مزانشیمی میزان بالایی از بیان اینترلوکین‌های ۶ و ۸ را شاهد هستیم که این دو در ارتباط با پیشرفت سرطان کولورکتال هستند که این عمل را با فعال کردن مسیر NF-kb انجام می‌دهند و در نتیجه منجر به رشد تومور می‌شوند. در شرایط in vivo موش BALB/c در مدل توموری، سکرتوم حاصل از سلول‌های بنیادی مزانشیمی اضافه شده به محیط، باعث تهاجم و تکثیر بیشتر سلول‌های سرطان کولورکتال شده‌است. از سوی دیگر سلول‌های مزانشیمی ساکن در ارگان‌های مختلف، توانایی کمک به ترمیم بافت آسیب دیده را دارند (۱۴).

یکی از مهم‌ترین مشخصه‌های این سلول مثل تمام سلول‌های بنیادی تمایل به تومور است. به طوری‌که شواهد نشان می‌دهند، سلول‌های مزانشیمی مشتق از بافت چربی باعث تحریک رشد تومور و متاستاز در سرطان می‌شود (۲۰). درمقابل شواهدی دیگر دال بر پتانسیل این سلول‌ها برای نابودی تومور از طریق ممانعت از تکثیر سلول توموری و القاء آپوپتوز در آن می‌باشد. چاقی که با افزایش بافت چربی همراه است و باعث افزایش سلول‌های مزانشیمی در بافت چربی می‌شود، در ارتباط با انواع سرطان مثل سرطان سینه و کولون می‌باشد (۲۱).

تمام این مطالب نشان می دهند که استفاده از سلول‌های مزانشیمی در درمان به مانند استفاده از یک شمشیر دو لبه می‌باشد (۱۴).

مراجع

1. Dolatkhah R, Somi MH, Bonyadi MJ, Asvadi Kermani I, Farassati F, Dastgiri S. Colorectal cancer in iran: molecular epidemiology and screening strategies. J Cancer Epidemiol 2015;2015:643020.

2. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017 May 6;67(3):177-193.

3. Ungerechts G, Bossow S, Leuchs B, Holm PS, Rommelaere J, Coffey M, et al. Moving oncolytic viruses into the clinic: clinical-grade production, purification, and characterization of diverse oncolytic viruses. Mol Ther Methods Clin Dev 2016;3:16018.

4. Banijamali RS, Soleimanjahi H, Soudi S, Karimi H. Abdoli A, SeyedKhorrami SM. Kinetics of Oncolytic Reovirus T3D Replication

and Growth Pattern in Mesenchymal Stem Cells. Under review.

5. Lotfy A, Salama M, Zahran F, Jones E, Badawy A, Sobh M. Characterization of mesenchymal stem cells derived from rat bone marrow and adipose tissue: a comparative study. Int J Stem Cells 2014;7(2):135-42.

6. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. Int J Mol Sci 2017;18(9). pii: E1852.

7. Vojgani M. Immunology. In Immunology. Tehran: Jahad-Daneshgahi; 1397. p. 727-739.

8. Trounson A, McDonald C. Stem Cell Therapies in Clinical Trials: Progress and Challenges. Cell Stem Cell 2015;17(1):11-22.

9. García-Contreras M, Vera-Donoso CD, Hernández-Andreu JM, García-Verdugo JM, Oltra E. Therapeutic potential of human adipose-derived stem cells (ADSCs) from cancer patients: a pilot study. PLoS One 2014;9(11):e113288.

10. McKee C, Chaudhry GR. Advances and challenges in stem cell culture. Colloids Surf B Biointerfaces 2017;159:62-77.

11. Ullah I, Subbarao RB, Rho GJ. Human mesenchymal stem cells - current trends and future prospective. Biosci Rep 2015;35(2). pii: e00191.

12. Rezazadeh A, Soleimanjahi H, Soudi S, Habibian A, Seyed Khorrami SM. The Convenient and Economical method to Collect Adipose Mesenchymal Stem Cells.

13. Banijamali RS, Soleimanjahi H, Soudi S, Karimi H. The Effect of Oncolytic Reovirus Infection on Nitric Oxide Secretion and Induction of Apoptosis in Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells. IJMM 2018; 12(3): 218-229.

14. Wu XB, Liu Y, Wang GH, Xu X, Cai Y, Wang HY, et al. Mesen-

chymal stem cells promote colorectal cancer progression through AMPK/mTOR-mediated NF-κB activation. Sci Rep 2016;6:21420.

15. Murray IR, West CC, Hardy WR, James AW, Park TS, Nguyen A, et al. Natural history of mesenchymal stem cells, from vessel walls to culture vessels. Cell Mol Life Sci 2014;71(8):1353-74.

16. Alonso-Goulart V, Ferreira LB, Duarte CA, de Lima IL, Ferreira ER, de Oliveira BC, et al. Mesenchymal stem cells from human adipose tissue and bone repair: a literature review. Biotechnology Research and Innovation 2018;2(1):74-80.

17. Keating A. Mesenchymal stromal cells: new directions. Cell Stem Cell 2012;10(6):709-716.

18. Nonnis S, Maffioli E, Zanotti L, Santagata F, Negri A, Viola A, et al. Effect of fetal bovine serum in culture media on MS analysis of mesenchymal stromal cells secretome. EuPA Open Proteom 2016;10:28-30.

19. Eiró N, Sendon-Lago J, Seoane S, Bermúdez MA, Lamelas ML, Garcia-Caballero T, et al. Potential therapeutic effect of the secretome from human uterine cervical stem cells against both cancer and stromal cells compared with adipose tissue stem cells. Oncotarget 2014;5(21):10692-708.

20. Wei HJ, Zeng R, Lu JH, Lai WF, Chen WH, Liu HY, et al. Adipose-derived stem cells promote tumor initiation and accelerate tumor growth by interleukin-6 production. Oncotarget 2015;6(10):7713-26.

21. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. Oncologist 2010;15(6):556-65.