

## **Cancer stem cells: threat or cure?**

**Seyedeh Nasim Mirbahari\*, Mahdi Hesaraki\*\***

### **Abstract**

There is increasing evidence that supports the hypothesis of the existence of cancer stem cells in the subpopulation of tumor cells. Natural stem cells in the adult organism are responsible for tissue renewal and repair of old or damaged tissue. Also, these cells play the main role in the escape of the tumor from the immune system. One of the important characteristics of stem cells is their ability to self-renew without losing their capacity to reproduce with each cell division. Cancer stem cells, like normal stem cells, cause self-renewal and thus resistance to the action of drugs. They are able to differentiate and form certain types of tissue due to the influence of tumor micro-environment. Besides creating resistance to common treatments, cancer stem cells are also suitable biomarkers for cancer diagnosis and treatment. Therefore, these dangerous and resistant cells can be looked at with a new approach. In the present study, an attempt has been made to present a list of cancer stem cells as diagnostic biomarkers in a number of solid and hematological tumors in addition to introducing cancer stem cells. It is hoped that by progressing in this area and conducting more studies, instead of imposing expensive annual check-ups, by examining a number of specific biomarkers for each cancer, earlier prognosis, faster treatment of cancer and preventing tumor recurrence conduct.

**Key words:** Cancer stem cells, Stem cells, Biomarker, Prognosis, Cancer, Tumor heterogeneity

---

\* Department of Genetics, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Sciences Reproductive Biomedicine, ACECR, Tehran, Iran.

Basic and Molecular Epidemiology of Gastrointestinal Disorders Research Center, Research Institute for Gastroenterology and Liver Disease, Shahid Beheshti University of Medical Science, Tehran, Iran.

\*\* Department of Basic Science, Ale-Taha Institute of Higher Education, Tehran, Iran.

Department of Stem Cells and Developmental Biology, Cell Science Research Center, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, ACECR, Tehran, Iran.  
M.Hesaraki@royaninstitute.org



## سلول‌های بنیادی سرطانی: تهدید یا درمان؟

سیده نسیم میربهاری\*، مهدی حصارکی\*\*

### خلاصه

شواهد فزاینده‌ای وجود دارد که از فرضیه وجود سلول‌های بنیادی سرطانی در زیر جمعیت سلول‌های توموری حمایت می‌کند. سلول‌های بنیادی طبیعی در ارگان‌های بالغ مسئول تجدید بافت و ترمیم بافت پیر یا آسیب دیده هستند. همچنین این سلول‌ها، نقش اصلی در فرار تومور از سیستم ایمنی را ایفا می‌کنند. یکی از ویژگی‌های مهم سلول‌های بنیادی توانایی آن‌ها برای خودنوسازی بدون از دست دادن ظرفیت تکثیر با هر تقسیم سلولی است. سلول‌های بنیادی سرطان نیز مانند سلول‌های بنیادی طبیعی باعث خودنوسازی و در نتیجه مقاومت در برابر عمل داروها می‌شوند. آن‌ها به دلیل تأثیر عوامل ریزمحیطی و برخی عوامل دیگر قادر به تمایز و تشکیل انواع خاصی از بافت هستند. در کنار ایجاد مقاومت به درمان‌های رایج، سلول‌های بنیادی سرطانی، نشانگرهای زیستی مناسبی جهت تشخیص و درمان سرطان نیز می‌باشند. لذا به این سلول‌های خطرناک و مقاوم می‌توان با رویکردی جدید نگریست. در مطالعه حاضر، سعی

---

\* پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست شناسی و علوم پزشکی تولید مثل جهاددانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه ژنتیک، تهران، ایران.

مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران، ایران.

\*\* دانشکده علوم پایه، موسسه آموزش عالی آل طه، تهران، ایران.

پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست‌شناسی و فناوری سلول‌های بنیادی جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، گروه سلول‌های بنیادی و زیست‌شناسی تکوینی، تهران، ایران.

M.Hesaraki@royaninstitute.org

برآن شده است که علاوه بر معرفی سلول‌های بنیادی سرطانی، لیستی از سلول‌های بنیادی سرطانی به عنوان نشانگر تشخیصی در تعدادی از تومورهای جامد و خونی ارائه شود. امید است که با پیشرفت در این حوزه و انجام مطالعات بیشتر به جای تحمیل بررسی‌های آزمایشگاهی پر هزینه سالیانه، با بررسی تعدادی از نشانگرهای زیستی اختصاصی هر سرطان به پیش‌آگهی و درمان سریع‌تر سرطان کمک کرد.

**کلید واژه:** سلول‌های بنیادی سرطان، سلول‌های بنیادی، نشانگرهای زیستی، پیش‌آگهی، سرطان، ناهمگونی تومور

#### ۱. مقدمه

اولین بار در سال ۱۸۷۷، دکتر کوهنهایم، نشان داد که سلول‌های توموری همگن نمی‌باشند و از سلول‌های مختلفی تشکیل شده‌اند. وی برای اولین بار متوجه جمعیت سلولی بنیادی در میان سلول‌های سرطانی شد. او همچنین بیان کرد که این سلول‌ها، دارای ویژگی جنینی نیز هستند [۱]. امروزه، ما این سلول‌ها را به عنوان سلول‌های بنیادی سرطانی<sup>۱</sup> CSCs یا سلول‌های آغازگر تومور<sup>۲</sup> TICs می‌شناسیم. CSCها باعث ایجاد تومورهای تهاجمی، ناهمگن و مقاوم به درمان مرتبط می‌شوند [۲]. روش‌های درمانی مانند شیمی‌درمانی یا رادیوتراپی، می‌توانند ترکیب زیر جمعیت‌های سلولی توموری را تغییر دهند. به این ترتیب که ابتدا سلول‌های توموری با ظرفیت تکثیر بالا هدف قرار می‌گیرند و کاهش می‌یابند و باعث کاهش اندازه تومور می‌شوند، در حالی که CSCها زنده می‌مانند [۳]. امروزه می‌دانیم که CSCها به درمان مقاوم هستند و می‌توانند باعث عود تومور شوند بنابراین مهم است که این سلول‌ها را با جزئیات مطالعه کنیم و منشأ آن‌ها را در زمان شروع تومور و عود تومور درک کنیم. بررسی کامل تومورها به ویژه در دوره پس از درمان می‌تواند باعث تشخیص و پیگیری بهتر بیماری شود. چنین تشخیص‌هایی پس از درمان یا پیگیری درمانی هنوز به طور منظم در

---

۱. Cancer stem cell (CSC)

۲. Tumor initiating cell

کلینیک انجام نمی‌شوند. همچنین مطالعه و تشخیص نشانگرهای زیستی خاصی که چندین عامل مانند فنوتیپ‌های CSC، پیری و ترکیب<sup>۱</sup> TME را نشان می‌دهند، امکان تشخیص CSC‌های مقاوم به درمان را فراهم می‌کنند [۴]. در این مطالعه مروری به بررسی نشانگرهای زیستی CSC و شناخت بیشتر CSC‌ها به عنوان عامل خطر در سرطان پرداخته می‌شود. امید است که با مطالعات گسترده‌تر و شناسایی نشانگرهای زیستی اختصاصی و دقیق‌تر، تشخیص و درمان سرطان با سرعت بیشتری صورت گرفته و باعث التیام بیماران شود.

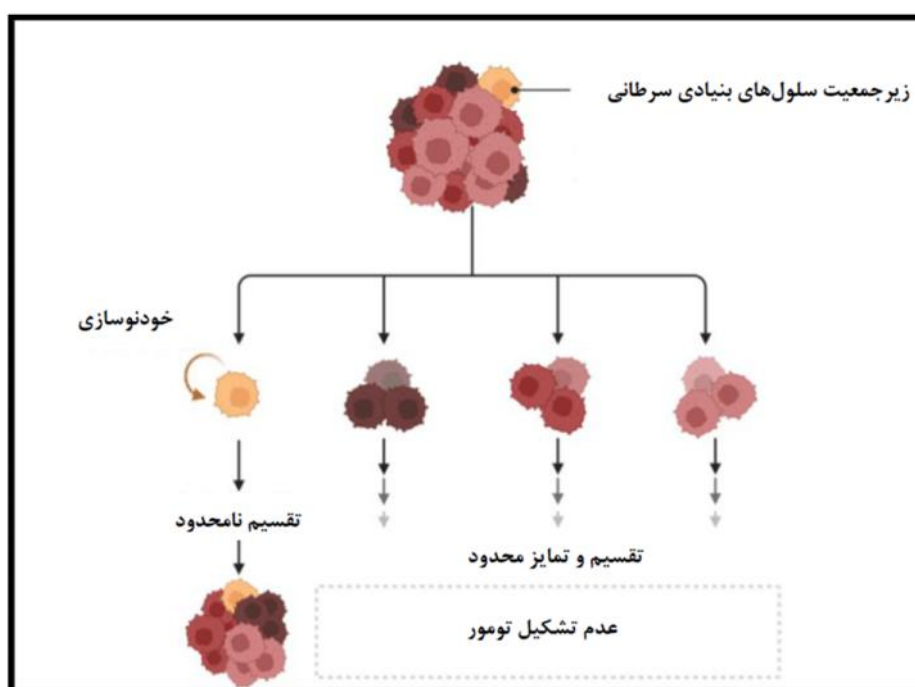
## ۲. CSC‌ها و منشا آنها در شروع تومور

سلول‌های تمایز یافته یا سلول‌های بنیادی ساکن بافت می‌توانند باعث شروع ایجاد تومور شوند. تغییر شکل می‌تواند در طول بازسازی بافت اتفاق بیافتد. همچنین می‌تواند به عنوان پاسخی به عفونت‌ها، سموم شیمیایی، تشعشعات یا تأثیرات متابولیکی که باعث جهش می‌شوند، آغاز و یا تسریع شود [۵]. در طی فرایند تبدیل، ژن‌های انکوژن بیش از حد بیان می‌شوند و ژن‌های سرکوبگر تومور غیرفعال شده و باعث رشد کنترل نشده سلول‌ها می‌شوند. در نتیجه، سلول‌ها تمایز زدایی می‌کنند و ویژگی‌های سلول‌های بنیادی را به دست می‌آورند. اعتقاد بر این است که مجموعه‌ای از تغییرات ژنومی در سلول‌های بنیادی ساکن بافت باعث مجموعه متفاوتی از تغییرات ژنومی می‌شود که باعث تکثیر غیرقابل کنترل و مستقل سلول‌های سرطانی می‌شود [۶]. مطالعه‌ای بر روی سرطان روده بزرگ، در موش‌ها نشان داده است که سلول‌های اپیتلیال متمایز شده روده در واقع همان CSC‌های بالقوه هستند. در سرطان کبد، مطالعات ردیابی سلولی در حالت *in-vitro* و *in-vivo* نیز نشان داده‌اند که سلول‌های بنیادی ساکن بافت می‌توانند سرعت تولید تومور را افزایش دهند [۷]. در سرطان سینه نیز، تومورهایی که دارای CSC بیشتری هستند، فنوتیپ بسیار تهاجمی‌تری را نشان می‌دهند [۸]. از آنجایی که

---

۱. Tumor microenvironment

نشان داده شده است که CSC ها باعث شروع فرایند سرطانی شدن و عود تومور می‌شوند، جستجو برای نشانگرهای زیستی که اختصاصی این سلول‌ها هستند، امکان پیش‌بینی یا پیگیری درمانی و همچنین پیش‌آگهی را فراهم می‌کند (شکل ۱). در جدول ۱ فهرستی از نشانگرهای زیستی را نشان می‌دهد که تا به حال در سرطان‌های مختلف برای تشخیص و ردیابی سرطان استفاده شده‌اند. در ادامه، توضیحات بیشتری از شاخص‌ترین این نشانگرها در تومورهای جامد و خونی ارائه خواهد شد.



شکل (۱). فرایند تشکیل تومور از سلول‌های بنیادی سرطانی را نشان می‌دهد که در این حالت تقسیم نامحدود سلول‌های بنیادی منجر به ایجاد تومور می‌شود در حالیکه سلول‌های غیر بنیادی، متمایز شده و تومور ایجاد نمی‌کنند.

نشانگرهای زیستی برای جمعیت CSC در تومورهای جامد در سرطان‌های جامد، استفاده بالینی از نشانگرهای زیستی اختصاصی CSC محدود

است. شاید دلیل این محدودیت آن است که بیشتر نشانگرهای بیان شده در CSC ها، در جمعیت سلول‌های بنیادی ساکن بافت بالغ، سلول‌های بنیادی جنینی انسان<sup>۱</sup> hESC یا بافت‌های بالغ پیدا کرد [۹]. علاوه بر این، برای تشخیص یک سرطان لازم است، ترکیبی از نشانگر سطحی، خارج سلولی و درون سلولی شناسایی شوند [10]. در زیر، خلاصه‌ای کوتاه از پرکاربردترین نشانگرهای زیستی در کشنده‌ترین تومورهای ریه، کبد، سینه، معده و کولورکتال، ارائه شده است. نشانگرهای CSC در تومورهای جامد، می‌توانند در رویکردهای درمانی، تشخیصی و پیش‌آگهی مفید باشند.

### نشانگر CD44

گیرنده CD44 یک نشانگر زیستی است که نه تنها در تومورهای جامد بلکه در سرطان‌های خونی نیز بیان می‌شود. بیان این نشانگر با افزایش تکثیر، خودنوسازی و متاستاز همراه است [۱۱]. به عنوان مثال، در سرطان‌های کولورکتال، بیان CD44/CD166 جمعیت سلولی را مشخص می‌کند که قادر به تشکیل تومور بوده و توانایی تکثیر مستقل از بستر را دارند [۱۲]. در مطالعات دیگر، سلول‌ها با بیان بالای CD44/CD133 افزایش قابلیت‌های تومورزایی را نشان می‌دهند [۱۳]. همچنین در سرطان سینه، درصد سلول‌های CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>/CK<sup>+</sup>/CD45<sup>-</sup> در ضایعات بدخیم نسبت به ضایعات غیر بدخیم افزایش می‌یابد [۱۴]. در سرطان معده، کاهش بیان CD44 باعث کاهش رشد تومور در موش‌های دارای نقص ایمنی ترکیبی شدید شده است [۱۵]. در بسیاری از تومورها مثل تومور سرطان‌های پستان و کبد، CD44 به صورت ایزوفرم بیان می‌شود و بیان آن با افزایش خواص سلول‌های بنیادی سرطانی همراه است. در سرطان‌های ریه، بیان CD44v9 به طور قابل توجهی با جهش‌های آدنوکارسینوم ریه در مراحل اولیه و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی EGFR ارتباط دارد [۱۶].

### نشانگر CD133

۱. Human embryonic stem cell

نشانهگر Prominin-1-CD133 بر روی hESCها بیان می‌شود و به ندرت در سلول‌های بافت طبیعی یافت می‌شود [۹]. این نشانگر در تومورهای سینه، کبد، معده و روده بزرگ شناسایی شده است و همچنین به عنوان نشانگری توصیف شده است که سلول‌هایی با تومورزایی بالا و توانایی بالا برای تشکیل اسفروئیدها را مشخص می‌کند [۱۷]. در سرطان پستان، بیان آن با بیان N-cadherin مرتبط است و در بیماران مبتلا به متاستاز به طور قابل توجهی بیان آن بالاتر می‌باشد [۱۸]. در سرطان ریه، بیان CD133 با انتقال اپیتلیال به مزانشیمی مرتبط است [۱۹]. بیان CD44 و CD133 در سرطان‌های کولورکتال می‌تواند متاستاز را پیش‌بینی کند [۲۰]. در سرطان پستان، استفاده از mRNA *CD133* برای پیش‌آگهی مناسب است اما بررسی پروتئین آن، عامل موثری برای پیش‌آگهی نمی‌باشد [۲۱].

### نشانهگر EpCAM

مولکول چسبندگی سلول‌های اپیتلیال EpCAM<sup>۲</sup>، یا همان CD326 بر روی CSCها در انواع مختلف تومور از جمله سرطان‌های روده بزرگ و سلول‌های کبدی بیان می‌شود [۲۲]. علاوه بر این، در بافت‌های تغییر نیافته مانند سلول‌های اپیتلیال و سلول‌های بنیادی و پیش‌ساز مختلف نیز بیان می‌شود. EpCAM در تکثیر و تمایز و همچنین در سیگنال‌دهی سلولی و تشکیل و حفظ مورفولوژی اندام نقش دارد [۲۳]. در بافت سرطانی، EpCAM به طور همگن در سطح سلول بیان می‌شود، در حالی که در اپیتلیوم در سمت قاعده جانبی بیان می‌شود. در سرطان پستان، بیان EpCAM با فنوتیپ‌های شبه CSC که باعث تشکیل متاستازهای استخوانی در موش می‌شوند، مرتبط است [۲۴]. در سرطان ریه، بیان EpCAM اغلب با بیان CD44 و CD166 همراه است [۲۵]. EpCAM به عنوان یکی از اولین نشانگرهای CSC، شناخته می‌شود. هدف قرار دادن EpCAM با آنتی‌بادی‌های مختلف در سرطان‌های روده بزرگ و پستان انجام شده است

۲. Epithelial cellular adhesion molecule

[۲۶].

### نشانه‌های زیستی برای جمعیت CSC در سرطان‌های خونی

نشانه‌های زیستی CSC در سرطان‌های خونی مانند AML<sup>۳</sup> و CML<sup>۴</sup> شناخته شده‌اند. در زیر به بررسی نشانه‌های رایج در این‌گونه سرطان‌ها می‌پردازیم و عملکردهای احتمالی این نشانه‌ها به عنوان نشانه‌های زیستی در پیش‌آگهی، درمان و تشخیص را بررسی می‌کنیم.

#### نشانه‌گر CD44

همانطور که در بالا ذکر شد، CD44 یک نشانه‌گر مشترک است که در بسیاری از سرطان‌ها به صورت مشترک بیان می‌شود. در سرطان‌های خون، بیان CD44 از نظر عملکردی با مقاومت در برابر شیمی‌درمانی مرتبط است [۹]. بیان CD44 در AML به طور قابل توجهی با زنده‌مانی کلی ضعیف همبستگی دارد. علاوه بر این، نشان داده شده است که CD44 در بیماران مبتلا به AML فاز حاد به طور قابل توجهی بیشتر بیان می‌شود [۲۷]. یکی از عملکردهای بسیار مرتبط CD44 برای LSCها چسبندگی به سلول‌های مغز استخوان است [۲۸].

#### نشانه‌های CD123 و CD33

در بدخیمی‌های خونی مانند AML، CD123 و CD33 به عنوان نشانه‌های CSC توصیف شده‌اند [۲۹]. CD123 نشانه‌گری است که بر روی LSCها بیان می‌شود، اما نه به طور اختصاصی [۳۰]. در بیماران AML، بیان CD123 با میزان پاسخ به درمان، خطر عود مجدد بیماری، دوره کوتاه‌تر عاری از بیماری و سیستم عامل مرتبط است [۳۱].

---

۳. Acute myeloid leukemia

۴. Chronic myelogenous leukemia

CD123 با افزایش تکثیر و تمایز همراه است [۳۲]. اما CD33، رایج‌ترین نشانگر مورد استفاده برای سلول‌های بنیادی سرطان AML است. CD33 در حدود ۸۵ تا ۹۰ درصد از بیماران AML، در بلاست‌ها با شدت بالایی بیان می‌شود [۳۳].

### ۳. نشانگر ایمونوگلوبولین سلول T موسین ۳ (TIM-3)<sup>۵</sup>

یکی دیگر از نشانگرهای زیستی CSCها TIM-3 است که در LSCها بیان بسیار بالایی دارد اما در HSCهای سالم بیان نمی‌شود [۳۴]. در مطالعه‌ای نشان داده شده است که TIM-3 یکی از نشانگرهای زیستی مهم برای تشخیص و جلوگیری از عود مجدد بیماری AML است [۳۵].

جدول (۱). این جدول نمونه‌هایی از نشانگرهای سلول‌های بنیادی سرطانی را نشان می‌دهد که در مطالعات مختلف با رویکردهای درمانی (متاستاز، مرحله تومور، اندازه، مقاومت)، تشخیصی، یا پیش‌آگهی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۳۶].

بیومارکر	مارکرهای سطحی	مارکرهای درون سلولی
سلول‌های بنیادی سرطان معده	CD24 CD44 CD90 CD133	ALDH Letm1, Musashi2 Nanog Oct-3/4 Sox2
سلول‌های بنیادی سرطان ریه	CD44 CD87 CD90 CD133 CD166	ALDH Nanog Oct-3/4
سلول‌های بنیادی سرطان کلورکتال	CD24 CD44 CD133	ALDH Letm1 Sall4 Sox2
سلول‌های بنیادی AML	CD33	ALDH

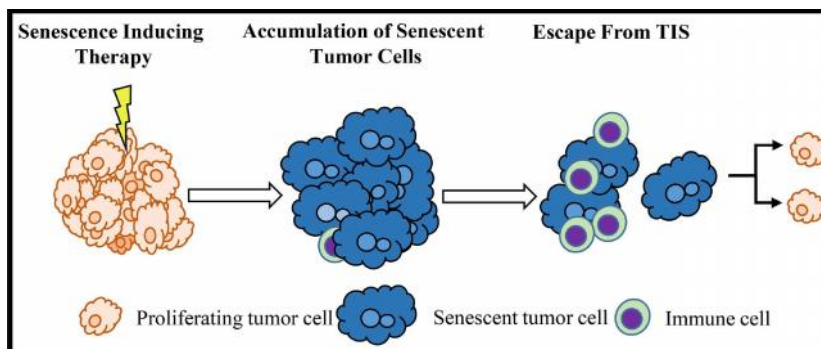
۵. T cell immunoglobulin- and mucin-domain-containing molecule-3 (TIM-3).

Nanog Oct-3/4 Sox2	CD123	
JAK/STAT Hedgehog/Smo/Gli2 FOXO	CD25 CD25 CD33	سلول‌های بنیادی CML

#### ۴. فرار سلول‌های بنیادی سرطانی از درمان

در حال حاضر، خط اول درمان در تومورهای پیشرفته، روش‌های جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی هستند که باعث آسیب به DNA و تحریک پیری در سلول‌های سرطانی می‌شوند [۳۷]. فرایندی که به عنوان پیری ناشی از درمان TIS<sup>۶</sup> نام دارد باعث کاهش اندازه تومور می‌شود و سلول‌های ایمنی مانند نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و همچنین سلول‌های T را به سمت محل تومور پیر جذب می‌کند [۳۸]. با این حال، در یک دوره طولانی مدت اثرات ضد توموری TIS از بین می‌رود و سرطان ممکن است مجدداً به کمک CSC‌ها ریشه پیدا کند و تومور مجدداً عود کند. لذا می‌توان گفت CSC‌ها نقش اصلی در فرار تومورها از سیستم ایمنی را به عنوان یک عامل تهدیدکننده بازی کنند. مطالعاتی که حاصل پایش لحظه‌ای سلول‌هایی که پیری در آنها القا شده بود نشان داده است که بهبودی از پیری به پایداری فنوتیپ آن بستگی دارد، به این معنا که تنها یک زیرجمعیت از سلول‌های تومور پیر می‌تواند به طور بالقوه از حالت توقف رشد فرار کند و مجدداً باعث عود مجدد بیماری شود (شکل ۲) [۳۹]. سیستم ایمنی قادر است سلول‌هایی را که تحت تاثیر عوامل القاءکننده پیری قرار گرفته‌اند را شناسایی و سرکوب کند. اما نکته جالب در این مورد این است که فرار از پیری ناشی از درمان دارویی، به سلول‌های سرطانی انسانی محدود نبوده و بیان *P53* در این نوع سلول‌ها احتمالاً این ویژگی مشترک را به همه سلول‌های توموری می‌دهد [۳۹]. با این حال، به نظر می‌رسد حذف *P53* فقط پیری را به تاخیر می‌اندازد نه اینکه پاسخ TIS را در سلول‌های سرطانی لغو کند [۳۸].

۶. Tumor induced senescence (TIS)



شکل ۲: القای پیری در سلول‌های سرطانی و فرار تعداد محدودی از سلول‌ها از این فرایند که باعث عود مجدد بیماری می‌شود [۳۹].

داروها و سایر درمان‌هایی که باعث پیری می‌شوند، معمولاً چندین روز طول می‌کشد تا فنوتیپ TIS کامل را ایجاد کنند، و این فرایند برخلاف فعال‌سازی سریع فرایندهای آپوپتوزی در سلول است که سلول را در عرض ۲۴ ساعت به سمت آپوپتوز می‌برد. پیری، چه در شرایط آزمایشگاهی و چه در داخل بدن، با تیمار ۳-۷ روزه با یک عامل القاکننده پیری به طور کامل نمایان نمی‌شود [۳۸، ۴۰]. زیرا پیری مستلزم آن است که سلول‌ها آسیب را حس کنند و با تغییرات فعال در بیان ژن پاسخ دهند، که به واسطه آن ایجاد فنوتیپ پیری مشخصه می‌شود [۴۱].

تصمیم سلولی بین آپوپتوز و پیری تا حدی به میزان استرسی که سلول‌های سرطانی در معرض القا یا دارو قرار می‌گیرند بستگی دارد. سطوح پایین‌تر القاء پیری ممکن است پاسخ‌های ضد تکثیری مرتبط با پیری را بدون فعال کردن آبشارهای فعالیت کاسپازی که سلول را به آپوپتوز متعهد کند ایجاد کند. به عنوان مثال در رده‌های سلولی سرطان پروستات، دوز ۲۵۰ نانومولار دوکسوروبیسین (Doxorubicin) باعث آپوپتوز می‌شود، در حالی که دوزهای ۲۵ نانومولار کمتر باعث القای TIS می‌شوند [۴۲]. اگرچه تنش‌های مشابه می‌توانند هم آپوپتوز و هم پیری را القا کنند اما مطالعات نشان می‌دهد که پیری زمانی حاصل می‌شود که آپوپتوز توسط بیان بیش از حد *BCL2* یا مهار کاسپازها مسدود شود [۴۳، ۴۴]. این داده‌ها نشان می‌دهد که نقطه‌ای که این مسیرها واگرا می‌

شوند در بالادست فعال شدن کاسپاز رخ می‌دهد. با این حال، توانایی سلول تومور برای فرار از پیری متغیر است، زیرا سلول‌هایی که در حالت القا پیری به مدت بیشتری باقی می‌مانند (۷ روز پس از درمان با اتوپوزید) در مقایسه با سلول‌های پیری که اندکی پس از حذف اتوپوزید تیمار شده‌اند، دیرتر به حالت طبیعی بر می‌گردند. اما این نکته را هم نباید فراموش کرد که افزایش زمان تیمار با داروها مشکلات خاص خود را نیز دارد [۳۹].

## ۵. نتیجه‌گیری

سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs) زیرجمعیت کوچکی از سلول‌های درونی تومورها هستند که قابلیت خود نوسازی، تمایز و تومورزایی دارند. همچنین می‌توانند باعث مقاومت به درمان و همچنین فرار سلول‌های توموری از سیستم ایمنی می‌شوند. این سلول‌ها همانند یک شمشیر دو لبه از طرفی باعث عود و متاستاز سلول‌های سرطانی می‌شوند و از طرف دیگر به شناسایی و پیش‌آگهی سرطان کمک می‌کنند. CSC ها در اکثر بافت‌ها از جمله سینه، مغز، ریه، سر و گردن، پروستات، بیضه، تخمدان، مری، روده بزرگ و کبد وجود دارند. با وجود ارائه فرضیه‌هایی در این رابطه، منشا این سلول‌ها به طور دقیق، هنوز کشف نشده است. این سلول‌ها معمولاً تنها ۱ تا ۳ درصد از کل سلول‌های تومور را تشکیل می‌دهند، اما آنها تنها سلول‌هایی هستند که توانایی بازسازی سلول‌های بدخیم و تحریک رشد سرطان را دارند. بررسی ما یک نمای کلی از مهم‌ترین نشانگرهای زیستی CSCها در تومورهای جامد و خونی ارائه می‌دهد.

شناسایی این بیومارکرها، باعث می‌شود که در پیش‌آگهی سرطان‌ها با دید وسیع‌تری عمل شود. شاید روزی بتوان در بررسی‌های سالیانه سلامت به جای آزمایش‌های پرهزینه و گاهاً تهاجمی، با تجویز یک آزمایش خون ساده، و تطابق با فهرستی از نشانگرهای زیستی بنیادی سرطانی، به نوع و مرحله سرطان پی‌برد. همچنین این رویکرد تشخیصی پس از انجام خطوط اول و دوم درمانی می‌تواند تا مدت‌ها در فرد بهبود یافته برای ریشه‌کن کردن کامل سلول‌های توموری و جلوگیری از عود مجدد تومور مورد استفاده قرار گیرد.

## منابع

1. Capp, J.-P., *Cancer stem cells: From historical roots to a new perspective*. Journal of oncology, 2019. **2019**.
2. Spillane, J.B. and M.A. Henderson, *Cancer stem cells: a review*. ANZ journal of surgery, 2007. **77**(6): p. 464-468.
3. Phi, L.T.H., et al., *Cancer Stem Cells (CSCs) in Drug Resistance and their Therapeutic Implications in Cancer Treatment*. Stem Cells Int, 2018. **2018**: p. 5416923.
4. Kuo lu, A. and Ç. Biray Avcı, *Cancer stem cells: A brief review of the current status*. Gene, 2019. **681**: p. 80-85.
5. Basu, A.K., *DNA Damage, Mutagenesis and Cancer*. Int J Mol Sci, 2018. **19**(4).
6. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *Hallmarks of cancer: the next generation*. Cell, 2011. **144**(5): p. 646-74.
7. Perekatt, A.O., et al., *SMAD4 Suppresses WNT-Driven Dedifferentiation and Oncogenesis in the Differentiated Gut Epithelium*. Cancer Res, 2018. **78**(17): p. 4878-4890.
8. Economopoulou, P., V.G. Kaklamani, and K. Siziopikou, *The role of cancer stem cells in breast cancer initiation and progression: potential cancer stem cell-directed therapies*. Oncologist, 2012. **17**(11): p. 1394-401.
9. Kim, W.T. and C.J. Ryu, *Cancer stem cell surface markers on normal stem cells*. BMB Rep, 2017. **50**(6): p. 285-298.
10. Rich, J.N., *Cancer stem cells: understanding tumor hierarchy and heterogeneity*. Medicine (Baltimore), 2016. **95**(1 Suppl 1): p. S2-s7.
11. Su, J., et al., *CD44 is functionally crucial for driving lung cancer stem cells metastasis through Wnt/ -catenin-FoxM1-Twist signaling*. Mol Carcinog, 2016. **55**(12): p. 1962-1973.
12. Manhas, J., et al., *Characterization of cancer stem cells from different grades of human colorectal cancer*. Tumour Biol, 2016. **37**(10): p. 14069-14081.
13. Zhou, J.Y., et al., *Role of CD44(high)/CD133(high) HCT-116 cells in the tumorigenesis of colon cancer*. Oncotarget, 2016. **7**(7): p. 7657-66.
14. Da Cruz Paula, A., et al., *Molecular characterization of CD44(+)/CD24(-)/Ck(+)/CD45(-) cells in benign and malignant breast lesions*. Virchows Arch, 2017. **470**(3): p. 311-322.
15. Takaishi, S., et al., *Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44*. Stem Cells, 2009. **27**(5): p. 1006-20.
16. Zhang, H., et al., *CD44 splice isoform switching determines breast cancer stem cell state*. Genes Dev, 2019. **33**(3-4): p. 166-179.
17. Brugnoli, F., et al., *CD133 in Breast Cancer Cells: More than a Stem Cell Marker*. J Oncol, 2019. **2019**: p. 7512632.
18. Trzpis, M., et al., *Epithelial cell adhesion molecule: more than a carcinoma marker and adhesion molecule*. Am J Pathol, 2007. **171**(2): p. 386-95.

19. Koren, A., et al., *BMI1, ALDH1A1, and CD133 Transcripts Connect Epithelial-Mesenchymal Transition to Cancer Stem Cells in Lung Carcinoma*. *Stem Cells Int*, 2016. **2016**: p. 9714315.
20. Ren, F., W.Q. Sheng, and X. Du, *CD133: a cancer stem cells marker, is used in colorectal cancers*. *World J Gastroenterol*, 2013. **19**(17): p. 2603-11.
21. Xia, P., *CD133 mRNA may be a suitable prognostic marker for human breast cancer*. *Stem Cell Investig*, 2017. **4**: p. 87.
22. Balzar, M., et al., *The biology of the 17-1A antigen (Ep-CAM)*. *J Mol Med (Berl)*, 1999. **77**(10): p. 699-712.
23. Schnell, U., V. Cirulli, and B.N. Giepmans, *EpCAM: structure and function in health and disease*. *Biochim Biophys Acta*, 2013. **1828**(8): p. 1989-2001.
24. Hiraga, T., S. Ito, and H. Nakamura, *EpCAM expression in breast cancer cells is associated with enhanced bone metastasis formation*. *Int J Cancer*, 2016. **138**(7): p. 1698-708.
25. Satar, N.A., et al., *Novel triple positive markers identified in human non small cell lung cancer cell line with chemotherapy-resistant and putative cancer stem cell characteristics*. *Oncol Rep*, 2018. **40**(2): p. 669-681.
26. AlShamaileh, H., et al., *Aptamer-mediated survivin RNAi enables 5-fluorouracil to eliminate colorectal cancer stem cells*. *Sci Rep*, 2017. **7**(1): p. 5898.
27. Huang, X., et al., *Prognostic value of the expression of phosphatase and tensin homolog and CD44 in elderly patients with refractory acute myeloid leukemia*. *Oncol Lett*, 2015. **10**(1): p. 103-110.
28. Zhou, H.S., B.Z. Carter, and M. Andreeff, *Bone marrow niche-mediated survival of leukemia stem cells in acute myeloid leukemia: Yin and Yang*. *Cancer Biol Med*, 2016. **13**(2): p. 248-59.
29. Testa, U., E. Pelosi, and G. Castelli, *CD123 as a Therapeutic Target in the Treatment of Hematological Malignancies*. *Cancers (Basel)*, 2019. **11**(9).
30. Al-Mawali, A., D. Gillis, and I. Lewis, *Immunoprofiling of leukemic stem cells CD34+/CD38-/CD123+ delineate FLT3/ITD-positive clones*. *J Hematol Oncol*, 2016. **9**(1): p. 61.
31. Zahran, A.M., et al., *Survival outcomes of CD34(+)CD38(-)LSCs and their expression of CD123 in adult AML patients*. *Oncotarget*, 2018. **9**(75): p. 34056-34065.
32. Wittwer, N.L., et al., *High CD123 levels enhance proliferation in response to IL-3, but reduce chemotaxis by downregulating CXCR4 expression*. *Blood Adv*, 2017. **1**(15): p. 1067-1079.
33. Davis, J.R., D.J. Benjamin, and B.A. Jonas, *New and emerging therapies for acute myeloid leukaemia*. *J Investig Med*, 2018. **66**(8): p. 1088-1095.
34. Kikushige, Y. and T. Miyamoto, *Identification of TIM-3 as a Leukemic Stem Cell Surface Molecule in Primary Acute Myeloid Leukemia*. *Oncology*, 2015. **89** Suppl 1: p. 28-32.

35. Kikushige, Y., et al., *TIM-3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells*. Cell Stem Cell, 2010. **7**(6): p. 708-17.
36. Walcher, L., et al., *Cancer Stem Cells—Origins and Biomarkers: Perspectives for Targeted Personalized Therapies*. Frontiers in Immunology, 2020. **11**.
37. Hosoya, N. and K. Miyagawa, *Targeting DNA damage response in cancer therapy*. Cancer Sci, 2014. **105**(4): p. 370-88.
38. Ewald, J.A., et al., *Therapy-induced senescence in cancer*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(20): p. 1536-46.
39. Saleh, T., et al., *Tumor cell escape from therapy-induced senescence*. Biochem Pharmacol, 2019. **162**: p. 202-212.
40. Campisi, J. and F. d'Adda di Fagagna, *Cellular senescence: when bad things happen to good cells*. Nature reviews Molecular cell biology, 2007. **8**(9): p. 729-740.
41. Larsson, O., et al., *Kinetics of senescence-associated changes of gene expression in an epithelial, temperature-sensitive SV40 large T antigen model*. Cancer research, 2004. **64**(2): p. 482-489.
42. Ewald, J.A., et al., *A high-throughput method to identify novel senescence-inducing compounds*. SLAS Discovery, 2009. **14**(7): p. 853-858.
43. Crescenzi, E., G. Palumbo, and H.J. Brady, *Bcl-2 activates a programme of premature senescence in human carcinoma cells*. Biochemical Journal, 2003. **375**(2): p. 263-274.
44. Rebbaa, A., et al., *Caspase inhibition switches doxorubicin-induced apoptosis to senescence*. Oncogene, 2003. **22**(18): p. 2805-2811.