



## چشم انداز در حال تغییر فارماکوژنومیکس و سلول های بنیادی سرطانی

### مطالعات فارماکوژنومیک و سرطان

طی دو دهه گذشته، سرطان به عنوان یک فرایند تکامل خرد مورد توجه قرار گرفته است. این مفهوم توسط "مدل تصادفی" پیشرفت سرطان هدایت شده است، با این فرض که هر سلول درون تومور امکان یکسان ایجاد جهش های سرطان را دارد. کلون های موفق بر سایر سلول های سرطانی غلبه می کنند. این مدل برای توضیح تهاجم، متاستاز و مقاومت به دارو استفاده شده است.

شیمی درمانی ممکن است به عنوان یک فشار انتخابی عمل کند، بنابراین به نفع گسترش یک کلون مقاوم در ارتباط با مقاومت شیمیایی اکتسابی است (شکل 1). در طول دهه 1980، گلدی و کلدمن پس از درمان، یک مدل ریاضی از رشد تومور را ایجاد کردند که هنوز هم یک استاندارد طلایی محسوب می شود. این مدل پیش بینی می کند که با استفاده از شیمی درمانی ترکیبی با دوز بالا و در اولین زمان ممکن، مقاومت به دست آمده برطرف می شود. متناوباً برخی از تومورها ممکن است جهش هایی داشته باشند که باعث شکست پذیری اولیه (مقاومت ذاتی) شود. برای این سرطان ها، که با پیش بینی تیره و تار مشخص می شود، تنها گزینه کشف اهداف جدید دارویی است.

مدل تصادفی برای پیش بینی پاسخ داروی ضد سرطان استفاده شده است. مطالعات فارماکوژنومیک کنونی به شناسایی پلی مورفیسم های ژرم لاین، جهش های خاص تومور و الگوهای بیان ژن اختصاص دارد که ممکن است تاثیر و تحمل درمان های سرطان را پیش بینی کند. دام اصلی این است که تجزیه و تحلیل ژنومی بر روی یک نمونه تومور انجام می شود، با این تصور غلط که تومور از نظر ژنتیکی همگن است. رویکرد فارماکوژنومیک



#### نجمه شجاعی

۱- کارشناسی علوم آزمایشگاهی دانشگاه کرمان، ایران  
پژوهشگر مرکز تحقیقات پزشکی شخصی آمیتیس ژن

۱



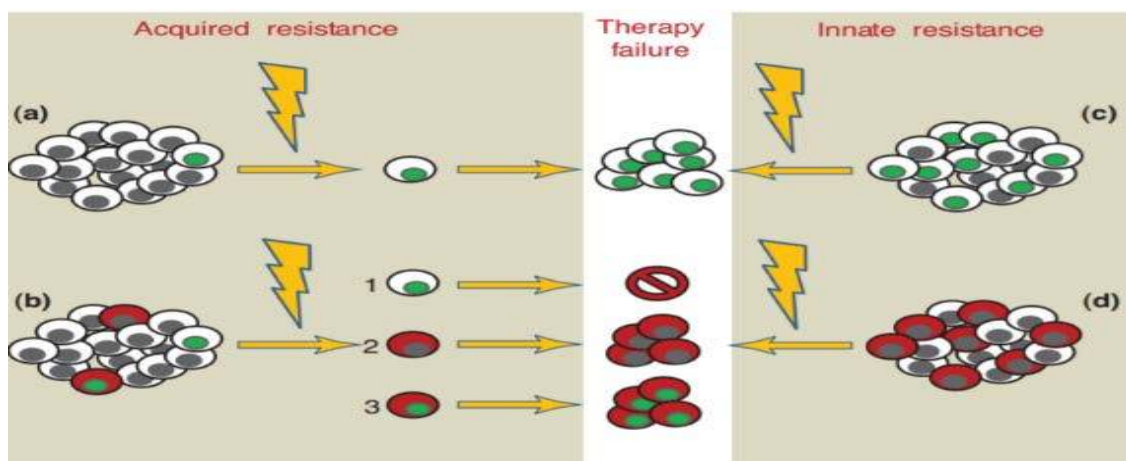
علاوه بر این، تصور می شود CSC مقاوم به دارو هستند و باعث پیشرفت تومور پس از درمان می شوند. بنابراین، الگوی CSC نیاز به یک چارچوب نظری جدید برای مقاومت به دست آمده و مقاومت ذاتی دارد. (شکل 1) که می تواند طراحی فعلی مطالعات دارویی را تغییر دهد. استفاده از الگوی جدید برای یک مسئله قدیمی شامل شناسایی ابزارهای جدید و تعاریف جدید است و در نهایت ممکن است به نتایج غیر منتظره منجر شود. در این مقاله، ما کاربرد دارویی را در الگوی CSC بررسی خواهیم کرد، یافته های تحقیق جدید و محدودیت های فعلی را برجسته می کنیم. ما ابتدا داده های فعلی در مورد مقاومت دارویی CSC را خلاصه می کنیم و سپس برنامه های بالینی بالقوه فرضیه CSC را تجزیه و تحلیل می کنیم.

### مقاومت CSC: حقایق و افسانه ها

در این مقاله، ما به CSCs به عنوان یک جمعیت متمایز در تومور اشاره خواهیم کرد که می تواند بر اساس بیان مارک های سطحی مانند CD133، فعالیت آنزیمی به عنوان مثال ALDH یا انتقال دهنده های جریان دارو به عنوان مثال ABCG2 شناسایی شود. CSC تنها زیر جمعیتی

مبتنی بر "الگوی تصادفی" برخی از چالش ها را برطرف کرده است و آزمایش های FDA آن را تأیید کرده است. این آزمایش ها تغییرات ژنتیکی متداول در آنزیم های متابولیزه کننده دارو، از جمله تیروپورین متیل ترانسفراز (TPMT) و ایزوفریم A11 گلوکونوسیل-ترانسفراز اوریدین را ارزیابی می کند تا به ترتیب خطر ابتلا به سمیت ناشی از تیروپورین و irinotecan را پیش بینی کند. با این حال، برای تأیید قدرت پیش بینی برای برخی از آن ها، آزمایش های بالینی آینده نگر لازم است.

یک دام احتمالی دیگر که می تواند توسط مطالعات دارویی دست کم گرفته شود سهم سلول های بنیادی سرطانی (CSC) در پاسخ به دارو باشد. سرطان های انسانی به صورت سلسله مراتبی سازمان یافته اند و CSC ها در راس آنها قرار دارند، زیرا آن ها تنها سلول های شروع کننده تومور در یک بدخیمی هستند. شایان ذکر است که این مدل ممکن است در همه انواع سرطان کاربرد نداشته باشد. با این حال، از منظر فرضیه CSC الگوی تصادفی مقاومت شیمیایی شکست می خورد، زیرا تمام جهش های رخ داده در سلول های سرطانی غیر بنیادی به یک مزیت بیولوژیکی تبدیل نمی شوند. در واقع، این سلول ها نمی توانند رشد سرطان را بیشتر حفظ کنند.



شکل ۱. مدل های مقاومت شیمیایی. طبق مدل تصادفی پیشرفت تومور، مقاومت دارو به دلیل جهش قبلی یا اکتسابی در هر سلول توموری است (سلول های جهش یافته توسط هسته های سبز نشان داده می شوند). (a) طبق فرضیه CSC، مقاومت اکتسابی از CSC ناشی می شود (با رنگ قرمز) که ممکن است ذاتاً مقاوم باشد یا بعد از شیمی درمانی جهش یابد (b). جهش در کلون های سلولهای غیر بنیادی بی اثر است، زیرا آن ها نمی توانند تومور را گسترش دهند. تومورهای مقاوم در برابر سازه از CSC مقاوم در برابر دارو غنی شده اند.

است. به احتمال زیاد، SP بسته به نوع تومور و شرایط آزمایشگاهی درصد متغیری از CSC را در خود نگه می دارد.

یک روش جایگزین برای خصوصیات SP، انتخاب کلون های مقاوم به دارو (DRC) و بررسی ویژگی های CSC این سلول ها است. به عنوان مثال، سلول های سرطانی لوزالمعده مقاوم به gemititabine بیانگر CD24، CD44 و آنتی ژن خاصیت اپیتلیال (ESA)، سه نشانگر CSC بافتی خاص هستند و فعال شدن قابل توجهی از مسیرهای سلول های بنیادی را نشان می دهند. مکانیسم دیگری از مقاومت شیمیایی DRC ها به CSC مرتبط است و تولید فاکتورهای رگ زایی و سیتوکین ها است که به نوبه خود سیگنال های ضد آپوپتوتیک وابسته به STAT3 و STAT5 را فعال می کند.

مدل های موش نشان می دهد که عود پس از شیمی درمانی توسط CSC انجام می شود. مطالعات نشان داد که کسر CD44+/24 پس از شیمی درمانی نئوآجوانتی در تومورهای سرطان پستان بسیار غنی شده است. اگر این مشاهده به سایر سرطان ها نیز تعمیم یابد، می توانیم مدلی را تصور کنیم که در آن شیمی درمانی CSC را انتخاب می کند.

### مسیرهای مرتبط با CSC

خصوصیات CSC توسط مسیرهای اصلی سیگنالینگ تکاملی تعیین می شود، که هر یک از آن ها توسط یک مجموعه مشخص از ژن ها تشکیل شده است. آبخارهای اصلی سیگنالینگ حاکم بر خود نوسازی CSC ژن های Notch، Wnt و Hedgehog هستند. آن ها شامل لیگاندهای خاص خارج سلولی، گیرنده های غشایی و مسیرهای انتقال داخل سلولی هستند که در فعال سازی یک فاکتور اصلی رونویسی مسئول بیان تنوع ژن های پایین دست همگرا هستند (شکل 2). شواهد اخیر نشان می دهد که هر مسیر خاص CSC ممکن است به مقاومت دارویی کمک کند.

مسیر Notch نقش عمده ای در سرنوشت، تکثیر و بقای سلول در اندام های مختلف دارد. یکی از ویژگی های مهم این مسیر توانایی آیزیم g-سکرتاز در شکاف بخش درون سلولی ناچ (NID) است که سپس در هسته جایجا می شود تا بیان ژن یا خاموش شدن ژن را تحریک کند.

است که می تواند هنگام تزریق به موش های دارای نقص ایمنی، باعث ایجاد تومور شود. تومور زئوگرافی باید به صورت فنوتیپی تومور اصلی را جمع کند. علاوه بر این، CSC های جدا شده از xenografts قادر به تولید تومورهای جدید هستند که خاصیتی به نام خودسازی مجدد طولانی مدت دارند.

براساس این اصول، CSC در بسیاری از تومورهای جامد و سرطان خون شناسایی شده است.

چندین آزمایشگاه توانایی جداسازی و تکثیر CSC ناشی از بیمار را از سرطان های پستان، روده بزرگ، پروستات و مغز گزارش کرده اند. فرکانس CSC بسته به نوع سلول، نشانگر انتخاب شده و شرایط آزمایشی از کمتر از 0.1 تا بیش از 20 درصد است.

روش دیگر برای شناسایی CSC رنگ آمیزی Hoechst33342 بوده است، که توسط سلول هایی که اصطلاحاً جمعیت جانبی نامیده می شوند (SP) جذب نمی شود.

سلول های SP بیانگر ABCG2، تنظیم کننده جریان خروجی Hoechst-33342 هستند. بیان ABCG2 به این سلول ها امکان انتقال چندین داروی آگریز، از جمله ایرینوتکان، ایماتینیب و دوکسوروبیسین را می دهد. همراه با ABCG2، سایر اعضای خانواده ABC بیش از حد در SP بیان می شوند، بنابراین طیف وسیع تری از مقاومت را ایجاد می کنند. از همه مهمتر، هر تومور می تواند توسط یک SP با الگوی خاص مقاومت دارویی پر شود. مکانیسم های اضافی مقاومت دارویی SP می تواند درصد بالایی از سلول های غیر چرخه سوار و بیان زیاد ژن های ترمیم کننده DNA باشد.

با وجود این شواهد، مهارکننده های حمل ABC در شرایط بالینی عملکرد ضعیفی داشته اند. با این حال، بیشتر مطالعات از یک مهار کننده ABCB1 استفاده می کنند، در حالی که سلول های SP عمدتاً ABCG2 را بیان می کنند. علاوه بر این، رابطه بین فنوتیپ SP و CSC زیر سوال رفته است. محققان پیشنهاد می کنند که تومور زایی بالاتر SP مستقل از ABCG2 است. علاوه بر این سلول های غیر SP درصدی از CSC را حفظ می کنند و در برخی از انواع تومور، سلول های SP و CSC جمعیت کاملاً متمایزی هستند. به طور خلاصه، اگرچه SP در بعضی از انواع سرطان احتمالاً با سلول های CSC و سلول های مقاوم به دارو غنی شده است، اما میزان همپوشانی این دو جمعیت هنوز ناشناخته



گسترده ای برای کمک به زیست شناسی CSC ثبت شده است. علاوه بر این، نقش آن ها در بیشتر انواع بدخیمی ها مشخص شده است که نشان می دهد هدف قرار دادن آن ها می تواند یک استراتژی اصلی برای ریشه کنی CSC باشد.

### فارماکوژنومیک CSC ها

مدل های بالینی نشان می دهد که CSC های تومورها نسبت به سایر سلول های سرطانی تهاجمی تر و مقاوم به شیمی درمانی هستند. با این حال، ارتباط بالینی این یافته ها هنوز نامشخص است. آیا کسر CSC در موش های دارای نقص ایمنی به سادگی تومورها تر است؟ آیا مقاومت شیمیایی CSC به شرایط فرهنگ و داروهای مورد استفاده بستگی دارد؟ برای پاسخ به این سوالات، مطالعات بالینی باید اثبات کند که CSC در تومورهای تهاجمی تر فعال شده و پیش آگهی ضعیف و پاسخ به شیمی درمانی را پیش بینی می کند.

بیان CD133 بقای ضعیف در سرطان روده بزرگ و گلیوبلاستوما را پیش بینی می کند، در حالی که بیان CD44 به خطر متاستاز در سرطان معده و پستان مرتبط است. با توجه به نقش پیش آگهی برخی نشانگرها و مسیرهای CSC، در مطالعات فارماکوژنومیک آینده می توان بین عوامل پیش آگهی و پیش بینی کننده تفاوت قائل شد. این مستلزم مقایسه جمعیت های تحت درمان با رژیم های درمانی خاص است. در واقع، یک نشانگر پیش بینی واقعی باید فقط در بیمارانی که با یک روش درمانی انتخاب شده تحت درمان قرار می گیرند، باشد. جدول 1 خلاصه ای از مطالعات نشان دهنده قدرت پیش بینی قلبی ژن ها / مسیرهای مرتبط با CSC است. این داده ها بر اساس میزان بیان ژن در بافت های سرطانی است. برخی مطالعات نشانگرهای CSC را به عنوان پیش بینی کننده بقای بدون بیماری یا کلی بیماری ضعیف در بیماران تحت درمان با رژیم های خاص شناسایی کرده است. جالب اینجاست که یک مطالعه همبستگی بین زنده ماندن بدون بیماری و بیان CD133 پس از درمان با neoadjuvant در سرطان رکتوم را نشان داد. اگرچه این مطالعه فاقد یک گروه کنترل از بیماران درمان نشده است، اما نشان دهنده نقش فعال این زیر جمعیت در مقاومت به درمان است. دو مطالعه ارتباط نزدیکتری

سیگنالینگ نابجای Notch طیف گسترده ای از بیماری های انسانی از جمله اختلالات رشد و سرطان ها را شامل می شود. شبکه ناچ بر روی سلول های بنیادی طبیعی بالغ عمل می کند، سیگنال های سرنوشت سلول های تکثیر و همچنین خاص را هدایت می کند، اما عکس این نیز نشان داده شده است. ژن های ناچ به عنوان انکوژن یا مهارکننده تومور در چندین بدخیمی ثبت شده اند و این فرضیه با عملکردهای مختلف آن در بافت سلولی طبیعی مطابقت دارد. گزارش های مختلف فعال شدن مسیر Notch در CSC چندین بافت را نشان داده است. مسیر Notch از طریق فعالیت ضد آپوپتوتیک خود به مقاومت به شیمی درمانی CSC کمک می کند. به عنوان مثال محور Notch-g-secretase باعث فسفوریلاسیون Akt می شود که مکانیزمی برای فرار از مرگ سلول بعد از شیمی درمانی است (شکل 2). با رعایت این شواهد، مهار دارویی فعالیت oxaliplatin افزایش یافته g-سکرتاز بر روی سلول های سرطانی روده بزرگ و خاموش کردن Notch3 فعالیت دوکسوروبیسین را بر روی سلول های سرطان سلولهای کبدی افزایش می دهد.

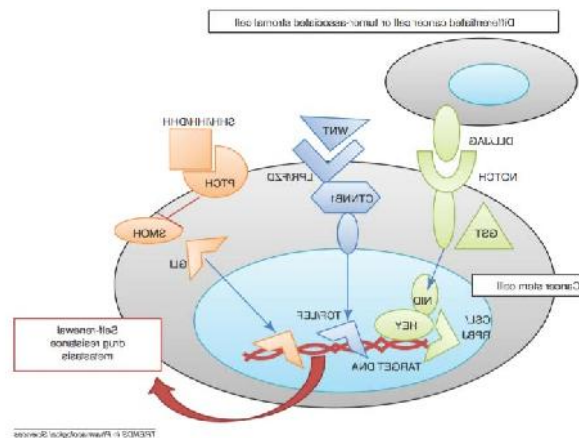
مسیر Hedgehog در طی رشد جنینی بسیار مهم است. در بزرگسالان، فعالیت آن فقط به نگهداری و ترمیم بافت محدود می شود و فعال سازی مجدد نامناسب آن به سرطان های مختلف انسان مرتبط است.

چندین گروه مسیر Hedgehog را با نگهداری CSC ارتباط داده اند. مطالعات نشان داد که سیگنالینگ Hedgehog با تنظیم ژن BMI-1 نقش اساسی در حفظ CD44+/CD24- کم جمعیتی سلول های سرطانی پستان دارد. افزایش فعالیت Hedgehog در سلول های CD133+ حاصل از تومورهای متاستاتیک در مقابل غیرمتاستاتیک یافت شد. نشان داده شد که CSI های گلیومای CD133+ برای تکثیر، بقا، خودتجدید و تومور زایی به مسیر Hedgehog بستگی دارد.

فعال سازی BMI-1 توسط مسیر Hedgehog مکانیسم اصلی مقاومت در برخی از سلولهای سرطانی است. در سرطان نازوفارنکس و سرطان پروستات، خاموش کردن BMI-1 در زنده ماندن سلول تأثیر نمی گذارد اما به شدت آپوپتوز ناشی از شیمی درمانی را افزایش می دهد.

در نتیجه، مسیرهای اصلی سیگنالینگ حاکم بر self-renewal و تمایز در سلول های بنیادی طبیعی به طور





شکل ۲. مسیرهای مرتبط با CSC. مسیرهای Wnt، Notch، و Hedgehog باعث self-renewal در CSC، بقا و مقاومت در برابر دارو می شوند. گیرنده های Notch توسط لیگندهای متصل به سلول فعال می شوند. این کنش متقارن باعث ایجاد شکاف دامنه درون سلولی ناچ (NICD) توسط g-secretase می شود. NID به هسته جابجا می شود و عامل رونویسی CSL / RBPJ و مهارکننده های Hey را تحریک می کند. مولکول های Wnt به گیرنده های خاص متصل می شوند، در نتیجه از تثبیت bcatenin توسط کمپلکس Disheveled استقبال می کنند CTNBB به هسته جابجا می شود و CSL / RBPJ TF را فعال می کند. مولکول های Hedgehog به گیرنده patched متصل می شوند و Smoothed را مهار می کنند که این امر باعث تثبیت GLI TF و انتقال بیشتر آن به هسته می شود.

وروده بزرگ و همچنین گلیوبلاستوما عود کننده در حال آزمایش هستند. این امر باعث می شود GSIS در میان اولین داروهایی باشد که علیه مسیرهای خاص CSC مورد بررسی قرار می گیرند و در آزمایشات بالینی مورد مطالعه قرار می گیرند. اگر اثبات شود که این داروها در شرایط بالینی موثر هستند، می توان تصور کرد که تغییرات ژنتیکی در مسیر Notch می تواند فعالیت ضد توموری GS و یا عوارض جانبی را پیش بینی کند.

برای اثبات، ما در مقالات به دنبال وریده های ژنتیکی رایج در ژن های مسیر Notch هستیم که ممکن است بر روی CSC self-renewal و حساسیت GSI تأثیر بگذارد. جدول 2 مهمترین جهش های سوماتیک و پلی مورفیسم هایی ژنی توصیف شده در بیماران سرطانی را نشان می دهد. ژن Notch1 تقریباً در 60 درصد لوسمی های لنفاوی حاد سلول T-T-ALL جهش یافته است. بیشترین تغییرات، جهش های ناخوشایند یا حذف و درج های کوچک است که منجر به فعال شدن Notch مستقل از لیگاند یا حساسیت بیش از حد به لیگاند می شود. جهش های کمتر رایج دامنه خارج سلولی را تحت تأثیر قرار می دهند یا فعالیت g-secretase را افزایش می دهند. با وجود این زمینه ژنتیکی، انتظار زیادی وجود

بین عود تومور بعد از درمان و فعال سازی مسیر Wnt یا Hedgehog ایجاد می کنند. سرانجام، بیان CD133 در سرطان ریه سلول غیرکوچک (NSCLC) با بیان ژن های مقاومت دارویی همراه بود. بنابراین، احتمالاً پروفایل بیان ژن مسیرهای CSCrelated می تواند ابزار مفیدی برای مطالعات دارویی در آینده باشد.

یک استراتژی سنتی تر برای انجام تجزیه و تحلیل های دارویی، ارتباط انواع ژنتیکی با پاسخ به درمان است. هر دو پلی مورفیسم ژن لاین و جهش های سوماتیک در سلول های سرطانی می توانند مسیرهای مقاومت دارویی را تحت تأثیر قرار دهند، در نتیجه به عنوان مارکرهای پیش بینی کننده ظاهر می شوند. همانطور که در بخش قبلی نشان داده شد، مسیرهای Hedgehog، Wnt، و Notch هم در مقاومت در برابر شیمیایی و هم در تجدید CSC نقش دارند. جالب اینجاست که برخی از این مسیرها توسط مولکول های کوچک نوآور مهار می شوند. به عنوان مثال، مهارکننده های g-secretase نشان داده اند که در چندین تومور، سیگنالینگ وابسته به Notch و CSC self-renewal را مختل می کنند. با وجود سمیت مرتبط با دستگاه گوارش، GSI ها در حال حاضر در آزمایشات بالینی فاز II برای سرطان متاستاتیک پستان

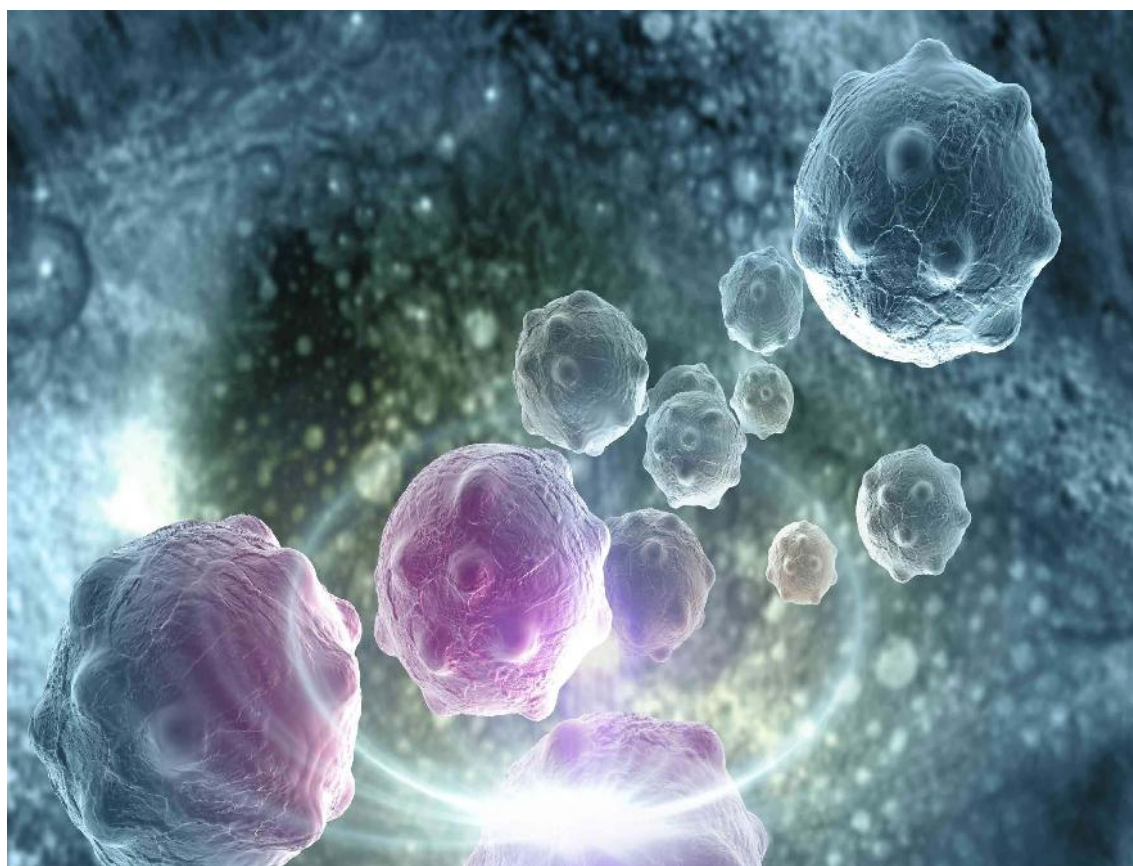


Notch1 که فعالیت مستقل از لیگاند را ایجاد می کند. جالب اینجاست که سلول های مشتق شده از سرطان های جهش یافته Notch به GSI بسیار حساس بودند. علاوه بر این، فعال سازی مسیر Notch بقای کلی ضعیف تری را پیش بینی کرد. به طور مشابه، تقویت ژن Notch3 در سرطان تخمدان درجه بالا به حساسیت *in vitro* به GSI مرتبط بود.

در برخی از تومورهای جامد (سرطان پستان و روده بزرگ)، جهش های Notch یا g-secretase شایع نیستند، بنابراین تأثیر GSI زیر سوال می رود. در این موارد، فعال سازی مسیر Notch ممکن است توسط مولکول های پایین دست واسطه باشد (شکل 2).

به عنوان مثال، فعالیت یک عامل هسته ای وابسته به Notch توسط SNP ناشناس تحت تأثیر قرار می گیرد. Hey یک سرکوبگر رونویسی است که توسط NID فعال می شود، به طور کلی به عنوان تنظیم کننده مثبت ژن سرکوبگر تومور p53 عمل می کند. جایگزینی Leu-Met

داشت که GSI ها بتوانند درمان های موثری در T-ALL باشند. متأسفانه، اولین آزمایش بالینی فاز I بر روی یک مهارکننده GSI در بیماران T-ALL نتایج ناامیدکننده ای را با نرخ پاسخ بسیار کم و سمیت دستگاه گوارش محدود کننده دوز ارائه داد. این نتایج اهمیت رویکرد فارماکوژنومیک را در مراحل اولیه تولید داروهای مورد هدف CSC نشان می دهد. با توجه به ماهیت بسیار خاص این داروها، شناسایی مارکرهای مولکولی که می توانند بیمارانی را انتخاب کنند که واقعاً می توانند از دارو بهره مند شوند بسیار مهم است. در این حالت می توان تصور کرد که فقط برخی از انواع جهش ها (فعال سازی مستقل از لیگاند) به GSI حساس باشند. جهش های دیگر (حساسیت بیش از حد لیگاند) ممکن است توسط روش های مختلف (به عنوان مثال آنتی بادی های مخصوص Notch1) مورد هدف قرار گیرند. فعال سازی سیگنالینگ ناچ نیز در حدود 30٪ موارد NSCLC پیدا شد، به دلیل خاموش شدن بازدارنده مسیر یا جهش های





جدول ۱. مطالعات بالینی نشان دهنده ارتباط بین مسیرهای مرتبط با CSC و پاسخ درمانی است

| نوع سرطان       | ژن / مسیر     | عمل                                                       |
|-----------------|---------------|-----------------------------------------------------------|
| سرطان روده بزرگ | CD133         | پاسخ ضعیف به شیمی درمانی مبتنی بر fluorouracil            |
| سرطان مری       | مسیر Hedgehog | پاسخ ضعیف به chemo-radiotherapy                           |
| سارکوم یوئینگ   | مسیر Wnt      | رژیم VIDE: عود تومور                                      |
| گلیوبلاستوما    | CD133 EGFR    | بقای ضعیف پس از رادیوتراپی                                |
| سرطان سر و گردن | BMI1          | بقای ضعیف پس از رادیوتراپی                                |
| NSCLC           | BMI1          | بقای عاری از بیماری ضعیف پس از شیمی درمانی کمکی           |
| NSCLC           | CD133         | بیان زیاد ژنهای مقاوم به دارو                             |
| سرطان رکتوم     | CD133         | زنده ماندن بدون بیماری ضعیف پس از شیمی درمانی neoadjuvant |

جدول ۲. تغییرات ژنتیکی متداول در ژنهای Notch Pathway

| ژن     | واریانت       | عمل                            | Rate  |
|--------|---------------|--------------------------------|-------|
| NOTCH1 | جهش           | فعال سازی (T-ALL)              | 60%   |
| NOTCH1 | جهش           | پاسخ به GSI و پیش آگهی (NSCLC) | 12%   |
| NOTCH2 | جهش           | ناشناخته (سرطان پستان)         | 2.1%  |
| NOTCH3 | جهش           | ناشناخته (سرطان روده بزرگ)     | 2%    |
| NOTCH3 | Amplification | پاسخ به GSI (سرطان تخمدان)     | 19.5% |
| NOTCH2 | SNP           | افزایش خطر سرطان (سرطان پستان) | 16.8% |
| HEY1   | SNP           | پاسخ به فعال کننده های p53     | 1%    |





تشخیص داد. از آنجا که به نظر می رسد CTC / DTC و CSC دارای برخی ویژگی ها هستند، مطالعات اخیر وجود سلول های شروع کننده تومور در خون و مغز استخوان بیماران سرطانی را بررسی کرده است. محققان بیوپسی مغز استخوان از بیماران مبتلا به سرطان پستان را که از نظر ایمنی آغشته به سیتوکراتین CD44، CK و CD24 ایمن شده اند، مطالعه کرد. مطالعه کرد. CD44+/24-CSCs در همه نمونه ها وجود داشت و شیوع آنها 72٪ بود، یعنی خیلی بیشتر از تومورهای اولیه. نتایج مشابهی با CTC از بیماران سرطانی پستان به دست آمد. این داده ها از این ایده حمایت می کنند که CSC می توانند از محل تومور اولیه فرار کرده و در اندام های دوردست میکرومتاستاز ایجاد کنند.

علاوه بر این، داده های بیماران سرطانی پستان نشان می دهد که CTC هدف جالبی برای مطالعات دارویی در آینده است. سطح بالای CTC قبل و بعد از شیمی درمانی بقای کوتاهتر از بیماری را پیش بینی می کند. DTCs می تواند از شیمی درمانی و هورمون درمانی دوام بیاورد، در مغز استخوان سال ها پس از جراحی ادامه دارد و با افزایش خطر عود متاستاتیک دیررس همراه است. اگر فرضیه CSC صحیح باشد، شکستن CSC در CTC و DTC باید پیش بینی دقیق تری برای بقای بیمار پس از شیمی درمانی باشد.

در نتیجه، تکنیک های تصویربرداری با وضوح بالا و جداسازی CTC / DTC می تواند برای شناسایی CSC در طی مطالعات فارماکوژنومیک به کار گرفته شود. اشکال اصلی با شیوع بسیار کم CSC نشان داده شده است. اگر این روش به اندازه کافی حساس نباشد، یا اگر تقویت سیگنال بیش از حد باشد، نتایج مثبت کاذب می تواند ایجاد کند. علاوه بر این، داده ها باید به اندازه کافی قابل تکرار باشند تا تجزیه و تحلیل دوره CSC قبل و بعد از شیمی درمانی انجام شود.

طراحی مطالعات دارویی جدید اقدامات ضد سرطانی و اثربخشی دارو بر این عقیده است که تمام سلولهای تومور برای بیمار به یک اندازه خطرناک هستند. فعالیت ضد توموری از طریق معیارهای ارزیابی پاسخ در تومورهای جامد (RECIST) اندازه گیری می شود. معیارهای RECIST برآورد مبتنی بر MRI یا CT اسکن بر اساس حجم تومور را پس از درمان ارزیابی می کنند. با این وجود

قادر است فعالیت p53 را مختل کند و در نتیجه تمایز سلول نابجا را افزایش دهد. علاوه بر این، آلل واریانت به فعالیت pro-apoptotic داروهای هدف قرار دادن p53 حساس نیست.

در نتیجه، یک تجزیه و تحلیل جامع از انواع ژنتیکی سوماتیک و ژرم لاین در مسیرهای مرتبط با CSC می تواند به یک روش درمانی شخصی و هدفمند کمک کند. با این حال، از آنجا که CSC درصد کمی از بیشتر تومورها را نشان می دهد، تجزیه و تحلیل ژنتیکی باید از طریق یک سیستم آزمایشی کاملاً جدید اصلاح شود، که در بخش های بعدی شرح خواهیم داد.

### CSC ها از دیدگاه جدید

توسعه مطالعات دارویی جدید به راهبردهای موثری برای ردیابی تغییرات CSC در پاسخ به درمان ضد سرطان و همچنین جداسازی و مشخص کردن CSC از بیماران نیاز دارد. به عنوان مثال، می توان از روش های تصویربرداری برای نظارت بر CSC در بیماران استفاده کرد. تجزیه و تحلیل چند پارامتری و حساسیت زیاد لازم است زیرا فنوتیپ CSC اغلب توسط چندین نشانگر تعریف می شود و فرکانس آنها می تواند به اندازه 1 در 1000 سلول باشد. تصویربرداری نوری با وضوح بالا، به دلیل محدود بودن پتانسیل نفوذ، برای نئوپلاسم های سطحی (به عنوان مثال سرطان پستان) ایده آل است. تصویربرداری تشدید مغناطیسی (MRI) و توموگرافی انتشار پوزیترون (PET) برای نئوپلاسم های داخلی مناسب ترند. هر دو تکنیک برای تشخیص بدون هیچ تردید CSC به رسانه کنتراست خاص یا کاوشگرهای دارای برچسب رادیویی نیاز دارند. ابزارهای مشابه فقط در مدل های حیوانی آزمایش شده اند. بنابراین، مطالعات آینده باید خواص فارماکوکینتیک و فارماکودینامیکی کاوشگرهای خاص CSC را آزمایش کند (به عنوان مثال آنتی بادی های ضد CD133 با نشاندار رادیویی).

یک استراتژی جایگزین می تواند جداسازی CSC از خون محیطی باشد، رویکردی که می تواند به راحتی به کلینیک ترجمه شود. سلول های تومور در گردش (CTC) با غلظت یک سلول در میلیون در خون بیماران سرطانی متاستاتیک وجود دارد. سلول های تومور منتشر (DTC) را می توان به عنوان میکرومتاستاز در مغز استخوان



CSC باشد، از جمله سیتوکین ها. کاملاً مشهور است که بیماران که از بسیاری از سرطان ها رنج می برند، غلظت خون سیتوکین های مختلف، به ویژه اینترلوکین 6 (IL-6) را افزایش می دهند. سیتوکین ها توسط استروما و سلول های سرطانی مرتبط با تومور تولید می شوند و مسئول برخی از علائم مرتبط با سرطان مانند خستگی مزمن و اختلال شناختی هستند. سطح بالای IL-6 پیش بینی مستقلى برای بقای کوتاه در برخی از نئوپلاسم ها، از جمله سرطان پستان است. ماموسفرهای جدا شده از بیماران سرطانی پستان، سطح بالای IL-6 تولید می کنند. مسدود کردن این حلقه اتوکرین رشد و تهاجم CSC را مختل می کند. با توجه به ارتباط بین IL-6 در گردش خون، پیش آگهی سرطان پستان و زیست شناسی CSC، احتمالاً می توان از سطح IL-6 به عنوان نشانگر فعالیت ضد CSC استفاده کرد.

همانطور که در شکل 3 نشان داده شده است، فرضیه CSC تأثیر گسترده تری بر مطالعات فارماکوژنومی خواهد داشت. به طور کلی، فارماکوژنومیک کلاسیک با جهش های ژرم لاین و سوماتیک سروکار دارد. در حالت اول، پلی مورفیسم های مشترک سلول های طبیعی و سرطانی از طریق نمونه هایی که به راحتی قابل دسترسی هستند (به طور معمول سلول های خونی) ارزیابی می شود. ثابت شد که این استراتژی در کشف برخی تغییرات ژنتیکی موثر بر متابولیسم دارو موثر است. در حالت دوم، جهش های اختصاصی سرطان یا پروفاایل بیان ژن از نمونه های تومور بدست آمده توسط نمونه برداری حاصل می شود. به عنوان مثال، جهش های EGFR مربوط به حساسیت غیر سرطانی ریه به سلولهای کوچک به gefitinib بوده است.

اگر CSC به تنهایی پیشرفت سرطان و مقاومت شیمیایی را تحریک کند، نمونه گیری دقیق تر تومور مورد نیاز است. میکرو دیسککسیون لیزر (LMD) نمونه های بافتی باعث افزایش پروفاایل ژنومی برای مطالعات، فارماکوژنومیک می شود. با اصلاحات مناسب، LMD می تواند به طور خاص تشریح CSC از یک نمونه تومور انجام دهد. آنتی بادی هایی که علیه مارکرهای CSC هدایت می شوند می توانند برای microdissect CSC استفاده شوند، بنابراین اجازه می دهد پروفاایل ژنومی خاص CSC شناسایی شود. اگرچه این احتمال وجود دارد که کمبود CSC

اندازه گیری حجمی ممکن است هنگام اندازه گیری فعالیت داروهای بیولوژیکی همراه کننده باشد. در زمینه الگوی CSC، معیارهای RECIST نیز نامناسب هستند. از آنجا که میزان CSC می تواند به اندازه 0.1٪ از کل تومور باشد، یک داروی ضد سرطان که فقط غیر CSC را هدف قرار می دهد، می تواند باعث جمع شدن تومور مهم شود و هیچ سود و منفی برای پیش بینی بیماری ندارد. بر اساس شواهد پیش بالینی و داده های فارماکوکینتیک، این احتمال وجود دارد که رژیم های شیمی درمانی فعلی سلولهای سرطانی غیر بنیادی و CSC را هدف قرار دهند، که برای جمعیت اول بیشتر مشخص است. بنابراین، تعداد مطلق CSC به احتمال زیاد توسط شیمی درمانی کاهش می یابد، در نتیجه مزیت بقا را توضیح می دهد. با این حال، میزان CSC پس از شیمی درمانی حتی می تواند افزایش یابد، بنابراین احتمال عود طولانی مدت و متاستاز را افزایش می دهد.

توسعه فارماکوژنومیک مبتنی بر CSC به فن آوری های نوآورانه برای تخمین فرکانس CSC در داخل بدن نیاز دارد. همانطور که در بالا بحث شد، تصویربرداری CT و MRI با وضوح بالا، فناوری های امیدوار کننده ای هستند. مسئله سازترین مسئله تولید کاوشگرهای اختصاصی CSC خواهد بود. شایان ذکر است که برای برخی تومورهای جامد، فنوتیپ CSC هنوز به وضوح مشخص نشده است. علاوه بر این، این پروب ها باید غیر سمی باشند و بتوانند به طور گسترده در توده تومور پخش شوند.

توسعه فارماکوژنومیک مبتنی بر CSC به فن آوری های نوآورانه برای تخمین فرکانس CSC در داخل بدن نیاز دارد. همانطور که در بالا بحث شد، تصویربرداری CT و MRI با وضوح بالا فناوری های امیدوار کننده ای هستند. مسئله سازترین مسئله تولید کاوشگرهای اختصاصی CSC خواهد بود. شایان ذکر است که برای برخی تومورهای جامد، فنوتیپ CSC هنوز به وضوح مشخص نشده است. علاوه بر این، این پروب ها باید غیر سمی باشند و بتوانند به طور گسترده در توده تومور پخش شوند.

از آنجا که هیچ یک از این فناوری ها در محیط بالینی آزمایش نشده است، در آینده نزدیک به نشانگرهای جایگزین فعالیت CSC نیاز خواهد بود. نشانگر جایگزین فعالیت CSC می تواند یک عامل محلول مشتق شده از



### جمع بندی:

در نتیجه، فارماکوژنومیک به تعریف جدیدی از فعالیت دارویی ضد سرطان، روش های نمونه گیری دقیق تر و فن آوری های نوآورانه برای انتشار CSC نیاز دارد. مسیرهای مرتبط با CSC می توانند علاوه بر فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک معمولی بررسی شوند. این روش می تواند به دو روش شیمی درمانی و عوامل جدیدی که CSC را هدف قرار داده اند اعمال شود. امید است در آینده نزدیک، همکاری نزدیک بین زیست شناسان CSC و پزشکان توسعه مطالعات چند رشته ای را پر سرعت تر کند.

### منبع:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21529973/>

مشکل اصلی این روش باشد، اما فناوری های فعلی به درستی امکان پروفایل سلول های تک را فراهم می کنند. یک روش جایگزین برای مطالعه مقاومت شیمیایی CSC می تواند تکثیر در شرایط آزمایشگاهی باشد. از آنجا که LMD به تثبیت بافت نیاز دارد، برای این منظور مناسب نیست. CSC معمولاً از ساختارهای کروی در محیط های خاص سلولهای بنیادی (SCM) وجود دارد و چندین نشانگر CSC را بیان می کند. با استفاده از این روش، CSC از سرطان پستان، مغز و پروستات جدا و تکثیر می شود. ترکیب SCM از یک بافت به بافت دیگر متغیر است و تفاوت های خاص ممکن است باعث رشد طبیعی یا CSC شود. یافتن پروفایل های بیان ژن بسیار متفاوت از اسکروئیدهای بافتی به ندرت اتفاق نمی افتد. بنابراین، گسترش CSC در یک SCM خاص بر مشخصات بیان ژن تأثیر می گذارد. علاوه بر این، نگهداری از امضاهای بیان ژن CSC محدود به معابر کمی است. با وجود همه این مشکلات، اسفروئیدهای CSC می توانند حساسیت بیمار به ترکیبات مختلف دارویی را پیش بینی کنند. به عنوان مثال، یک مهار کننده مسیر Notch که بر روی نوروسفرهای مشتق شده از گلیوبلاستوما آزمایش شده است، سرکوب تومورزایی مغز را در داخل بدن ثابت کرد. این روش ها می توانند برای غربالگری حساسیت CSC به داروهای ضد سرطان استفاده شوند.

