

## Review Paper

# The Effect of Plant-Derived Compounds in Targeting Cancer Stem Cells



\*Sara Soltanian<sup>1</sup>

1. Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran.



**Citation** Soltanian S. The Effect of Plant-Derived Compounds in Targeting Cancer Stem Cells. The Journal of Qazvin University of Medical Sciences. 2019; 23(2):164-181. <https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.2.164>

<https://doi.org/10.32598/JQUMS.23.2.164>



Received: 6 Feb 2019

Accepted: 12 May 2019

Available Online: 01 Apr 2019

### Keywords:

Cancer stem cells, Chemotherapy resistance, Radiotherapy resistance, Phytochemicals, Plant-derived compounds

## ABSTRACT

Cancer stem cells (CSCs) are a small subpopulation of cancer cells with self-renewal and differentiation ability. Furthermore, CSCs are resistant to chemoradiotherapy due to their high level of detoxifying enzymes, strong DNA repair abilities, and high drug efflux capacity. Therefore, CSCs are supposed to account for cancer initiation, progression, metastasis, recurrence, and therapeutic resistance. In this regard, the development of CSC targeting therapies and discoveries of drugs that can target and eradicate the CSCs has been recognized as a promising approach to improve cancer survival rate or even to cure patients with cancers. The content of this article is a review of 100 articles published in prestigious international journals. Search in Google Scholar, PubMed, Scopus, and Science Direct were conducted using keyword combinations of “cancer stem cell”, “phytochemical”, “cancer therapy”, “chemotherapy”, and “radiotherapy”. This review aims to provide an overview of CSCs properties, their molecular mechanisms, and related signaling pathways involved in their chemoradiotherapy resistance. Also, we are going to discuss some important phytochemicals and their mechanism for targeting CSCs. According to many research studies, using plant-derived compounds in the treatment of cancer can have synergistic effects on chemo-medications. Plant-derived compounds have fewer side effects and can reduce the relapse rate of cancers by targeting cancer stem cells.

## Extended Abstract

### 1. Introduction

**C**ancer stem cells (CSCs) or tumor-initiating cells are a subpopulation of cancer cells. CSCs can self-renew (maintaining a population of CSCs) and differentiate into less tumorigenic non-CSCs [3]. More-

over, CSCs have a high resistance to chemo-radiotherapy through a variety of mechanisms. There is evidence of increased drug inactivation through the higher expression of detoxifying aldehyde dehydrogenases enzymes. These are a super-family of enzymes involved in oxidizing aldehydes to carboxylic acids, and increased activity of some isoforms is associated with detoxification capabilities of CSCs [30]. The platinum group of chemotherapeutic agents induces DNA damage. Cancer cells often have defective DNA re-

### \* Corresponding Author:

Sara Soltanian

Address: Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran.

Tel: +98 (915) 1590644

E-Mail: sarasoltanian@gmail.com

pair pathways, and due to their rapid proliferation, these cells are often in S-phase, which is a vulnerable phase for DNA damage.

Therefore, DNA damage leads to cell cycle arrest or apoptosis. Data from many studies imply that CSCs have elevated levels of DNA repair. This is one explanation for the resistance of some tumors to platinum agents [34, 35]. CSCs increase expression of ATP-Binding Cassette (ABC) transport proteins of ABCB1, ABCC1, and ABCG2. These ABC transporters can efflux a wide array of chemotherapeutic drugs, and their expression is a major cause of multi-drug resistance in cancers [28, 29]. There is evidence to suggest that CSCs may be more quiescent or slower-cycling than their non-CSCs counterparts.

Quiescence and a slower progression through the cell cycle in CSCs would render these cells less susceptible to cell-cycle targeted therapies such as the antimetabolic class of chemotherapeutics [34]. Three important signaling pathways contribute to both CSC maintenance and chemo-resistance; Wnt/ $\beta$ -catenin, Notch, and Hedgehog (Hh) pathways.

In sum, CSCs have a role in all phases of tumorigenesis: initiation, progression, invasion, metastasis spreading, and tumor recurrence following chemotherapy [40, 41, 51, 53, 57]. Therefore, cancer therapeutic agents that selectively target CSCs, the root of cancer origin and recurrence, have been thought of as a promising approach to improve cancer survival rate or even to cure cancer. Today, numerous studies have shown that many plant-derived phytochemicals have antioxidant and anticancer effects. In addition, accumulating evidence has shown the anti-CSCs ability of many phytochemicals in many cancers [7].

This study aims to provide an overview of recently acquired scientific knowledge regarding some important phytochemicals, which have shown the capability to target and kill CSCs [63, 73, 82, 96, 100]

## 2. Materials and Methods

Electronic databases of Google Scholar, PubMed, Scopus, and Science Direct were searched for valid published papers in prestigious international journals using the following keywords: "cancer stem cell", "phytochemical", "cancer therapy", "chemotherapy and radiotherapy" and "chemo-resistance". Finally, 100 papers were selected for conducting the review. These 100 articles were related to the characterization of CSCs, mechanism of chemo-resistance, natural products, and phytochemicals that target CSCs.

## 3. Results

At first, properties of CSCs, mechanism of CSCs to overcome traditional cancer therapy, and important signaling pathways modulating their stem-like properties were explained. The core of the review was dedicated to introducing some important phytochemicals and their mechanism for targeting and inhibiting various types of CSCs. Plant-derived phytochemicals are defined as bioactive non-nutrient plant chemicals. It is predicted that more than 5000 particular phytochemicals have been recognized in grains, fruits, and vegetables, but a large percentage are still unknown and must be identified. Different biologically active phytochemicals have been identified as capable of controlling the carcinogenesis at different stages. Phytochemicals can impede initiation or repeal the promotion step of multi-step carcinogenesis.

They can also stop or postpone the development of pre-cancerous cells into the malignant ones. Different mechanisms are involved in chemoprevention of different phytochemicals. For example, the antioxidant activity of phytochemicals leads to scavenge free radicals and reduce oxidative stress. Moreover, phytochemicals can inhibit cell proliferation, oncogene expression, cell adhesion, and invasion and induce tumor to suppress gene expression and cell cycle arrest. Unlike current chemotherapeutic agents and radiation therapy that largely target cells proliferation and differentiation, which form the bulk of the tumor (but not CSCs), in many reports, it was demonstrated that several phytochemicals have anti-CSCs effects.

## 4. Conclusion

In this study, we provided a comprehensive review of some important dietary phytochemicals targeting CSCs. Moreover, the mechanism of natural products for targeting CSCs was discussed. Phytochemicals can sensitize CSCs to conventional treatment, induce cell death, and inhibit self-renewal in CSCs, induce CSCs to differentiate, prevent CSCs from entering a dormant and more resistant state. In addition, they target Wnt/ Notch/ Hedgehog signaling pathways, inhibit aldehyde dehydrogenase and ABC transporter, target cellular surface markers, and suppress EMT and migration ability of CSCs. In conclusion, dietary phytochemicals are suggested to possess anti-cancer properties with minimal or no side effects. Moreover, they have a significant impact on CSCs. Therefore, they may also improve the efficiency of chemo-radiotherapy and reduce recurrence or relapse of malignancy.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

This article is a meta-analysis with no human or animal sample.

### Funding

Research on anti-cancer effects of phytochemicals was supported by a grant from Vice Chancellor for Research and Technology, Shahid Bahonar University of Kerman.

### Conflicts of interest

The author declares no conflict of interest.

### Acknowledgements

The author thanks authorities of the Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Bahonar University of Kerman.

## نقش ترکیبات شیمیایی مشتق شده از گیاهان در هدف قرار دادن سلول‌های بنیادی سرطانی

\* سارا سلطانیان<sup>۱</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران.

## چکیده

تاریخ دریافت: ۱۷ بهمن ۱۳۹۷

تاریخ پذیرش: ۲۲ اردیبهشت ۱۳۹۸

تاریخ انتشار: ۱۱ خرداد ۱۳۹۸

سلول‌های بنیادی سرطانی، جمعیت نادری از سلول‌های سرطانی با توانایی خودتجدیدی و تمایز هستند. علاوه بر این سلول‌های بنیادی سرطانی به دلیل داشتن سطح بالایی از آنزیم‌های سم‌زده، پتانسیل بالای ترمیم DNA و توانایی بالا در خروج دارو، مقاومت زیادی به شیمی‌درمانی و پرتودرمانی دارند. بنابراین سلول‌های بنیادی سرطانی مسئول رشد و پیشرفت مجدد تومور و مقاومت به درمان هستند. در نتیجه، توسعه روش‌های درمانی و کشف داروهایی که سلول‌های بنیادی سرطانی را هدف قرار می‌دهند یک روش امیدبخش در بهبود بیماران سرطانی و حتی درمان سرطان است. مطالب این مقاله مروری از تعداد ۱۰۰ مقاله چاپ‌شده در مجلات معتبر بین‌المللی با جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعاتی گوگل اسکالر، ساینس دایرکت، اسکوپوس و پایمد و با کلیدواژه‌های: سلول‌های بنیادی سرطانی، ترکیبات فیتوشیمیایی، درمان سرطان، مقاومت به شیمی‌درمانی و رادیوتراپی گرفته شده است. این مقاله مروری، یک بررسی اجمالی روی ویژگی‌های سلول‌های بنیادی سرطانی و نقش مکانیسم‌های مولکولی و مسیرهای سیگنالی در مقاومت آن‌ها به شیمی‌درمانی و پرتودرمانی است که به معرفی برخی از ترکیبات مهم فیتوشیمیایی و مکانیسم عملشان در هدف قرار دادن سلول‌های بنیادی سرطانی می‌پردازد. بر اساس بسیاری از تحقیقات انجام‌شده، استفاده از ترکیبات گیاهی در درمان سرطان می‌تواند اثر هم‌افزایی روی داروهای شیمی‌درمانی داشته باشد. ترکیبات گیاهی اثرات جانبی کمتری دارند و با هدف قرار دادن سلول‌های بنیادی سرطانی می‌توانند احتمال عود مجدد بیماری سرطان را کاهش دهند.

## کلیدواژه‌ها:

سلول‌های بنیادی سرطانی، مقاومت به شیمی‌درمانی، مقاومت به پرتودرمانی، مواد فیتوشیمیایی، ترکیبات مشتق گیاهی

## مقدمه

دارند. درحقیقت سلول‌های بنیادی سرطانی به دلیل توانایی خودتجدیدی<sup>۴</sup> و قابلیت تبدیل به انواع رده‌های سلول‌های سرطانی قادر به ایجاد تومور جدید هستند [۳].

علاوه بر این سلول‌های بنیادی سرطانی به دلیل داشتن یک سری از ویژگی‌ها نسبت به بقیه سلول‌های سرطانی مقاومت بیشتری به درمان دارند. بنابراین اگرچه درمان‌های رایج سرطان از جمله شیمی‌درمانی<sup>۵</sup> و پرتودرمانی<sup>۶</sup>، بیشتر سلول‌های سرطانی را از بین می‌برند و باعث کوچکی تومور می‌شوند، اما مقاومت سلول‌های بنیادی سرطانی به درمان و بقای آن‌ها در نهایت باعث بازگشت و تهاجم تومور می‌شود [۴].

سرطان شامل رشد غیرعادی سلول‌ها به همراه تهاجم و گسترش به سایر مناطق بدن است. در سلول‌های سرطانی، فعالیت یا افزایش بیان آنکوژن‌ها<sup>۱</sup> و خاموشی ژن‌های مهارکننده تومور<sup>۲</sup> به رشد غیرقابل کنترل سلول‌ها و مهار مرگ برنامه‌ریزی شده سلول در آن‌ها منجر می‌شود و در نهایت این سلول‌های سرطانی قابلیت تهاجم یا گسترش به سایر قسمت‌های بدن را پیدا می‌کنند [۱].

۲. سلول‌های سرطانی از نظر توانایی تومورزایی هتروژن هستند و تنها یک زیرمجموعه کوچک از سلول‌های سرطانی به نام سلول‌های بنیادی سرطانی<sup>۳</sup> توانایی زیادی در شروع تومورزایی

4. Self-renewal
5. Chemotherapy
6. Radiotherapy

1. Oncogenes
2. Tumor suppressor genes
3. Cancer stem cells (CSCs)

\* نویسنده مسئول:

سارا سلطانیان

نشانی: کرمان، دانشگاه شهید باهنر کرمان، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی.

تلفن: ۹۸۰۶۴۴ ۱۵۹۰۶۴۴ (۹۱۵) +۹۸

رایانامه: sarasoltanian@gmail.com

نشانگرها در انواع سرطان‌های مختلف شناسایی شده‌اند (جدول شماره ۱). سلول‌های بنیادی سرطانی ابتدا در بدخیمی‌های خونی در سال ۱۹۴۴ مشاهده شدند. در این تحقیق یک زیرمجموعه از سلول‌ها در لوسمی میلوژنوس حاد<sup>۷</sup> شناسایی شدند که قادر به خودتجدیدی و تمایز و بنابراین شروع‌کننده تومور بودند. این زیرمجموعه از سلول‌ها بر اساس نشانگرهای سطحی جزء دسته CD34+/CD38- هستند [۱۰]. در تعدادی از مطالعات دیگر سلول‌های بنیادی سرطانی شروع‌کننده تومور، در تومورهای جامد از جمله: سینه، تخمدان، مغز، ملانوما، میلوما، پانکراس، کولون، ریه، کبد و سرطان سر و گردن نیز پیدا شدند [۱۱-۱۴].

از جمله نشانگرهای مرسوم سلول‌های بنیادی سرطانی در این دسته از تومورهای جامد، CD133 و CD44 است. CD133 یک گلیکوپروتئین در سطح سلول است که به عنوان نشانگر سلول‌های بنیادی بافت مغز، ریه، پانکراس، کبد، پروستات، معده، کولون و سرطان سر و گردن شناخته شده است. زیرمجموعه سلول‌های CD133+ در تومورهای مختلف در مقایسه با سلول‌های CD133- ویژگی‌های سلول‌های بنیادی سرطانی را دارند. این سلول‌ها همچنین مقاومت بیشتری به داروهای شیمی‌درمانی دارند [۱۴].

یک نشانگر سطحی مهم دیگری که در سلول‌های بنیادی سرطانی چندین نوع از سرطان‌ها مشاهده شده است یک گلیکوپروتئین گذرکننده از غشا به نام CD44 است که به عنوان یک مولکول اتصال و یک گیرنده غشایی در حرکت سلولی و متاستاز نقش دارد و به عنوان یک نشانگر سلول‌های بنیادی سرطانی در بافت سرطان سینه، پانکراس، معده، تخمدان، کولون و سر و گردن شناخته شده است [۱۵].

بر این اساس یکی از روش‌هایی که برای جداسازی و شناسایی سلول‌های بنیادی سرطانی استفاده می‌شود، استفاده از روش MACS<sup>۸</sup> و FACS<sup>۹</sup> است که با استفاده از آنتی‌بادی‌های نشانگرهای سطحی می‌توان جمعیت سلول‌های بنیادی سرطانی را شناسایی و جداسازی کرد. اگرچه پیشرفت‌های زیادی در فهم نشانگرهای سلول‌های بنیادی سرطانی ایجاد شده است، اما هنوز استفاده از این نشانگرها برای تشخیص جمعیت سلول‌های بنیادی سرطانی روش دقیقی نیست، زیرا تمام سلول‌های بنیادی سرطانی این نشانگرها را بیان نمی‌کنند و همچنین بیان برخی از این نشانگرها در سلول‌هایی غیر از سلول‌های بنیادی سرطانی نیز مشاهده شده است [۱۶].

ناقل‌های ABC<sup>۱۰</sup>

ناقل‌های ABC گروهی از ناقل‌های غشای سلول هستند که

7. Acute myelogenous leukemia (AML)  
8. Magnetic activated cell sorting  
9. Fluorescence-activated cell sorting  
10. ATP-binding cassette

در نتیجه با توجه به پتانسیل سلول‌های بنیادی سرطانی در ایجاد تومور و مقاومت به درمان، امروزه توسعه روش‌های درمانی جدید که بتواند سلول‌های بنیادی سرطانی را هدف قرار دهد مورد توجه قرار گرفته است. تاکنون مطالعات زیادی ویژگی آنتی‌اکسیدانی و ضدسرطانی انواع ترکیبات فیتوشیمیایی را ثابت کرده است [۵، ۶]. علاوه بر این در تحقیقات زیادی ثابت شده است که بسیاری از ترکیبات فیتوشیمیایی قادر به هدف قرار دادن سلول‌های بنیادی سرطانی هستند [۷]. در این مقاله مروری، ابتدا ویژگی‌های سلول‌های بنیادی سرطانی و مکانیسم مقاومت آن‌ها به درمان بررسی می‌شود و سپس درباره مهم‌ترین ترکیبات فیتوشیمیایی که می‌توانند سلول‌های بنیادی سرطانی را هدف قرار دهند و همچنین درباره مکانیسم عملکرد آن‌ها بحث شده است.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مروری ساده است. مطالب از ۱۰۰ مقاله که درباره ویژگی‌های سلول‌های بنیادی سرطانی و اثرات ترکیبات طبیعی مشتق گیاهی در مهار سلول‌های بنیادی سرطانی چاپ شده با جست‌وجو در پایگاه‌های اطلاعاتی گوگل اسکالر، ساینس دایرکت، اسکوپوس و پابمد با کلیدواژه‌های مرتبط شامل: سلول‌های بنیادی سرطانی، ترکیبات فیتوشیمیایی درمان سرطان، مقاومت به شیمی‌درمانی و رادیوتراپی جمع‌آوری شد.

## سلول‌های بنیادی سرطانی

توانایی سلول‌های بنیادی سرطانی به خودتجدیدی و قابلیت تمایز از جمله ویژگی‌های مشترک آن‌ها با سلول‌های بنیادی طبیعی است و به دلیل این توانایی‌ها، منبع ایجاد سلول‌های بنیادی سرطانی جدید و سلول‌های سرطانی تمایز یافته هستند [۳]. نظریات مختلفی درباره منشأ سلول‌های بنیادی سرطانی وجود دارد، اما بیشترین احتمال این است که این سلول‌ها ممکن است بر اثر جهش‌هایی در سلول‌های بنیادی بالغ موجود در بافت‌ها ایجاد شوند. همچنین این احتمال وجود دارد که چندین جهش در سلول‌های تمایز یافته آن‌ها را به سلول‌های بنیادی سرطانی تبدیل کند [۹].

سلول‌های بنیادی سرطانی به دلیل بیان یک‌سری نشانگرها و کسب یک‌سری از ویژگی‌ها مقاومت بالایی در برابر داروهای رایج شیمی‌درمانی و پرتودرمانی دارند. در ادامه مهم‌ترین ویژگی‌ها و نشانگرهای سلول‌های بنیادی سرطانی توضیح داده می‌شود.

## نشانگرهای سطحی سلول‌های بنیادی سرطانی

رایج‌ترین روش برای شناسایی و جداسازی سلول‌های بنیادی سرطانی از بقیه سلول‌های سرطانی و سلول‌های بنیادی طبیعی بر اساس نشانگرهای اختصاصی سطحی در این سلول‌هاست. این

جدول ۱. نشانگرهای سطح سلولی برای جداسازی و شناسایی سلول‌های بنیادی سرطانی در انواع مختلف سرطان‌ها

منبع	نشانگر سطح سلول	نوع سرطان
[۱۰]	CD34 <sup>+</sup> CD38 <sup>-</sup>	لوسمی میلوژنوس حاد
[۱۷]	ESA <sup>+</sup> CD44 <sup>+</sup> CD24 <sup>-/low</sup>	سینه
[۱۸]	CD133 <sup>+</sup> /CD44 <sup>+</sup> ; EEpCAM <sup>+</sup> ; CD90 <sup>+</sup>	کبد
[۱۹]	CD166 <sup>+</sup> ; Sca <sup>+</sup> /CD45 <sup>-</sup> /Pecam <sup>+</sup> /CD34 <sup>+</sup>	ریه
[۲۰]	CD44 <sup>+</sup> /CD24 <sup>-</sup> ; CD166 <sup>+</sup> ; CD151 <sup>+</sup> ; p63 <sup>+</sup>	پروستات
[۲۱]	CD133 <sup>+</sup> ; CD44 <sup>+</sup> ; CD166 <sup>+</sup> ; EpCAM <sup>+</sup> ; CD24 <sup>+</sup>	کولون
[۲۲]	CD133 <sup>+</sup> ; Sox2 <sup>+</sup> ; Nestin <sup>+</sup>	گلیوبلاستوما
[۲۳]	CD133 <sup>+</sup> ; CD44 <sup>+</sup> ; EpCAM <sup>+</sup> ; CD24 <sup>+</sup>	پانکراس
[۲۴]	BMI-1 <sup>+</sup> ; CD44 <sup>high</sup> /ALDH1 <sup>+</sup>	سر و گردن
[۲۵]	CD20 <sup>+</sup>	ملانوما
[۲۶]	CD133 <sup>+</sup> /ALDH1 <sup>+</sup>	تخمندان
[۲۷]	CD44 <sup>+</sup> /CD133 <sup>+</sup>	معدہ

مجله علمی  
دانشگاه علوم پزشکی قزوین

### آنزیم آلدئید دهیدروژناز<sup>۱۶</sup>

نشانگر عملکردی دیگر در سلول‌های بنیادی سرطانی، فعالیت بالای آنزیم آلدئید دهیدروژناز است. آنزیم آلدئید دهیدروژناز یک آنزیم سم‌زداست که مسئول اکسیداسیون آلدئید با منشأ داخل و خارج سلولی است. ALDH1A1 یک عضو از خانواده آنزیم آلدئید دهیدروژناز است که با اکسیداسیون آلدئید و تبدیل آن به کربوکسیلیک اسید باعث ایجاد مقاومت به مواد شیمی درمانی خاصی (مخصوصاً داروهایی با قابلیت تولید حد واسط‌های سمی آلدئید) می‌شود [۳۰].

عوامل الکیله‌کننده، دسته‌ای از ترکیبات هستند که با اضافه کردن گروه آلکیل می‌توانند به DNA آسیب وارد کنند و بنابراین در نهایت به توقف چرخه سلول یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول منجر می‌شوند. از جمله عوامل الکیله‌کننده آسیب‌دهنده DNA که در شیمی درمانی استفاده می‌شوند چرخه فسفامید<sup>۱۷</sup>، ملفالان<sup>۱۸</sup>، ایفوسفامید<sup>۱۹</sup>، کارموستین<sup>۲۰</sup> و تموزولامید<sup>۲۱</sup> هستند. مطالعات نشان داد سلول‌های بنیادی سرطانی با توانایی سم‌زدایی این ترکیبات با آنزیم آلدئید دهیدروژناز و افزایش ترمیم DNA به این داروها مقاوم هستند [۳۱]. فعالیت آنزیم آلدئید دهیدروژناز

16. Aldehyde dehydrogenase (ALDH)
17. Cyclophosphamide
18. Melphalan
19. Ifosfamide
20. Carmustine
21. Temzolomide

انواع ترکیبات مختلف مانند داروهای سمی و رنگ‌ها را می‌توانند با مصرف انرژی از سلول خارج کنند [۲۸]. سلول‌های بنیادی طبیعی و سلول‌های بنیادی سرطانی سطح بالایی از ناقل‌های ABC را بیان می‌کنند که این پدیده به کاهش غلظت داخل سلولی دارو و در نتیجه مقاومت سلول‌های بنیادی سرطانی به داروهای شیمی‌درمانی رایج منجر می‌شود [۲۸]. از جمله ناقل‌های ABC که به مقاومت دارویی کمک می‌کنند BCRP<sup>۱۱</sup>، P-glycoprotein (MDR1/ABCB1)، ABCG2 و MRP1/ABCC1<sup>۱۲</sup> هستند. در سرطان‌ها بیان بالای این ناقل‌ها در سلول‌های بنیادی سرطانی به مقاومت آن‌ها به داروهای شیمی‌درمانی منجر می‌شود [۲۹].

در روش‌های آزمایشگاهی، جمعیت سلول‌های بنیادی سرطانی با خروج رنگ‌های فلوروسنتی مانند هوخست ۳۳۳۴۲ و رودامین ۱۲۳ با دستگاه FACS و تحلیل فلوسایتومتری از بقیه سلول‌ها متمایز می‌شوند و به سلول‌هایی که اجازه ورود به این رنگ‌ها را نمی‌دهند، سلول‌های SP<sup>۱۵</sup> گفته می‌شود. بررسی‌ها نشان داده است جمعیت سلول‌های SP ویژگی‌های سلول‌های بنیادی سرطانی را دارند [۲۸].

11. Breast cancer resistance protein
12. MDR related protein
13. Hoechst 33342
14. Rhodamin 123
15. Side population (SP)

در مطالعات دیگر مشاهده شد BCL-2 در سلول های CD44<sup>+</sup> CD24 که به عنوان سلول های بنیادی سرطانی سرطان سینه شناخته شده اند به میزان بالایی بیان می شود و همچنین در رده سلولی سرطان کبد، سلول های بنیادی سرطانی بیان کننده CD133، سطح بالاتری از BCL2 را در مقایسه با CD133<sup>-</sup> بیان می کنند و تیمار سلول ها با دوکسوروبیسین<sup>۲۶</sup> و FU-۲۵<sup>۲۷</sup> به بقای سلول های CD133 منجر می شود و در نقطه مقابل، کاهش بیان این پروتئین باعث حساسیت بیشتر سلول ها به داروها می شود [۳۷]. علاوه بر نشانگرهای ذکر شده با گذشت زمان نشانگرهای بیشتری برای این دسته از سلول ها شناسایی می شود؛ برای عنوان مثال اخیراً سلطانیان و همکاران<sup>۲۸</sup> BORIS<sup>۲۸</sup> را به عنوان نشانگر جدیدی در سلول های بنیادی سرطانی معرفی کرده اند [۳۸].

#### فعالیت مسیرهای سیگنالی مرتبط با سلول های بنیادی سرطانی

سلول های بنیادی سرطانی به منظور حفظ توانایی خودتجدیدی و قابلیت تمایز به برخی از مسیرهای سیگنالی وابسته هستند. از میان این مسیرها Wnt, Notch, Hedgehog نقش مهمی را در حفظ جمعیت سلول های بنیادی سرطانی و همچنین مقاومت آن ها به شیمی درمانی بازی می کنند [۳۹].

#### مسیر سیگنالی Notch

مسیر Notch یک مسیر سیگنالی حفاظت شده است که نقش مهمی در حفظ تعادل بین تکثیر، بقا، مرگ برنامه ریزی شده سلول و تمایز سلولی بازی می کند و بنابراین بر تکامل و عملکرد بسیاری از اندامها مؤثر است. چهار نوع گیرنده Notch وجود دارد که حاوی یک بخش خارج سلولی و یک بخش داخل غشایی هستند و اتصال دو لیگاند به نامهای Jagged و Delta-like به شکاف گیرنده Notch با متالوپروتئاز<sup>۲۹</sup> و پروتئازهای مانند A Disin- tegrin و  $\gamma$ -secretase منجر می شود. بررسی ها نشان می دهد تغییر در مسیر سیگنالی Notch از تمایز جلوگیری می کند و سلول های تمایز نیافته را به سوی بدخیمی و سرطانی شدن پیش می برد [۴۰، ۴۱].

مسیر Notch نقش مهمی در حفظ سلول های بنیادی سرطانی در گلیوما و سرطان سینه و سایر سلول های بنیادی سرطانی دارد [۴۲]. همچنین این مسیر سیگنالی در تبدیل اپیتلیال به مزانشیم<sup>۳۰</sup>، پیشرفت و متاستاز تومور و همچنین رگ زایی و خودتجدیدی سلول های بنیادی سرطانی نقش مهمی را بازی می کند [۴۳]. تبدیل اپیتلیال به مزانشیم فرایندی است که به وسیله آن سلول های اپیتلیال قطبیت خود و اتصالات

به عنوان یک نشانگر سلول های بنیادی سرطانی در انواع تومورهای جامد مانند ریه، پانکراس، پروستات و کبد نیز شناخته شده است [۳۰]. مطالعه تومورهای کولون در بیمارانی که با چرخه فسفامید درمان شده اند نشان داده است در سلول های توموری که بعد شیمی درمانی باقی مانده اند، سطح بالایی از بیان آنزیم آلدئید دهیدروژناز دیده می شود. این امر نشان می دهد در مقایسه با سلول های ALDH<sup>-</sup>، سلول های ALDH<sup>+</sup> مقاومت بیشتری به چندین داروی شیمی درمانی دارند [۳۲].

#### افزایش توانایی ترمیم DNA

داروهای شیمی درمانی مانند داروهای دسته پلاتینیوم شامل کاربوپلاتین<sup>۳۱</sup>، سیس پلاتین<sup>۳۲</sup> و آکسالی پلاتین<sup>۳۳</sup> باعث القای آسیب به DNA می شوند. سلول های بنیادی بالغ و سلول های اجدادی<sup>۳۴</sup> توان تکثیری بالایی دارند و اغلب فاقد توانایی ترمیم DNA هستند و به دلیل تکثیر سریع اغلب در فاز S قرار دارند که مرحله حساسی برای آسیب DNA است [۳۳].

بنابراین پس از اینکه این سلول ها در معرض داروهای شیمی درمانی قرار گرفتند، به دلیل ناتوانی در ترمیم آسیب ها، نقاط کنترل چرخه سلول فعال و مسیر مرگ برنامه ریزی شده سلول فعال می شود. در نقطه مقابل سلول های بنیادی سرطانی طول دوره زندگی طولانی دارند و بیشتر اوقات در فاز G0 قرار دارند و همچنین توانایی بالایی در ترمیم DNA دارند و بنابراین در مقابل مواد شیمی درمانی از جمله دسته پلاتینیوم مقاوم هستند [۳۴]. در گلیوبلاستوما، مقاومت سلول های بنیادی سرطانی (CD133<sup>+</sup>) به داروهای شیمی درمانی به علت توانایی بالای ترمیم DNA است. بنابراین بیمارانی که بعد دوره شیمی درمانی، برگشت تومور در آن ها دیده شده است، بیان بالاتری از CD133 دارند [۳۵].

#### پروتئین های ضد مرگ برنامه ریزی شده سلول

مکانیسم دیگر مقاومت سلول های بنیادی سرطانی به درمان به دلیل بیان بالای پروتئین های خانواده BCL2 است که نقش مهمی را در حفظ تعادل بین بقا و مرگ برنامه ریزی شده سلول سلول دارند. در این میان BCL2 با مهار عملکرد BAX و BAK مانع مرگ برنامه ریزی شده سلول و باعث حفظ بقای سلول می شود و به عنوان یک انکوژن در انواعی از سلول های نئوپلاستیک بیان می شود. علاوه بر این نقش اعضای خانواده BCL2 در سلول های بنیادی سرطانی در مطالعات مختلفی به اثبات رسیده است. برای مثال در یک تحقیق ثابت شد سلول های بنیادی سرطانی لوسمی (CD34<sup>+</sup>) بیان بالایی از BCL-2 را دارند [۳۶].

26. Doxorubicin  
27. Fluorouracil  
28. Brother of the regulator of imprinted sites  
29. Metalloprotease  
30. Epithelial-mesenchymal transition (EMT)

22. Carboplatin  
23. Cisplatin  
24. Oxaliplatin  
25. Progenitor cells

دخالتهای مسیری WNT/ $\beta$ -catenin در بیولوژی و حفظ سلول‌های بنیادی سرطانی در لوسمی میلوئید و همچنین در سرطان‌های کولون، سینه، ملانوما و ریه مشاهده شده است [۴۹].

بیان غیرعادی لیگندهای Wnt و گیرنده‌های آن با کاهش E-کاده‌رین به کسب فنوتیپ تبدیل اپیتلیال به مزانشیم و متاستاز در سلول‌های سرطانی منجر می‌شود. سلول‌های توموری که در معرض تبدیل اپیتلیال به مزانشیم قرار می‌گیرند دارای ویژگی‌های سلول‌های بنیادی هستند و بنابراین فعالیت مسیر WNT/ $\beta$ -catenin به ایجاد ویژگی‌های بنیادی در سلول‌های بنیادی سرطانی مرتبط است [۵۰]. بنابراین هدف قراردادن فعالیت مسیر WNT/ $\beta$ -catenin در سلول‌های سرطانی با حذف سلول‌های بنیادی سرطانی می‌تواند نقش مؤثری در درمان سرطان داشته باشد.

#### مسیر سیگنالی Hedgehog

مسیر سیگنالی Hedgehog یکی از تنظیم‌کننده‌های اصلی تمایز، قطبیت و تکثیر سلولی است. فعالیت این مسیر با اتصال یکی از سه لیگاند ترشحی به نام‌های Shh, Desert Hedgehog و Indian Hedgehog به گیرنده عبورکننده از غشا به نام Ptch1 شروع می‌شود که این به تجمع Smooth-SMO (SMO) در غشای سلول و در نهایت به فعالیت یک عامل رونویسی به نام Gli منجر می‌شود که مولکول اجرایی نهایی در مسیر سیگنالی Hedgehog است [۵۱].

فعالیت مسیر Hedgehog در انواع متنوعی از سرطان‌ها شامل لوسمی، ریه، تخمدان، سینه، پروستات و سرطان‌های دستگاه گوارش مشاهده شده است. مسیر Hedgehog در کنترل تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی جنینی و سلول‌های بنیادی بالغ دخالت دارد و فعالیت غیرطبیعی این مسیر به تولید سلول‌های بنیادی سرطانی و پیشرفت سرطان منجر می‌شود [۵۲]. در بررسی‌های مختلفی ثابت شده است فعالیت مسیر سیگنالی Hedgehog در ایجاد ویژگی‌های سلول‌های بنیادی سرطانی و تبدیل اپیتلیال به مزانشیم در چندین نوع سرطان از جمله: کولون، معده، ریه، کبد و در تنظیم خودتجدیدی سلول‌های بنیادی طبیعی و سرطانی نقش دارد. بنابراین مهار این مسیر منجر به افزایش حساسیت و پاسخ سلول‌های بنیادی سرطانی در سرطان‌های معده، پانکراس، تخمدان و پروستات به درمان می‌شود [۵۳].

مقاومت سلول‌های بنیادی سرطانی به روش‌های رایج درمان سرطان

با توجه به ویژگی‌هایی که از سلول‌های بنیادی سرطانی بیان شد، این سلول‌ها بعد از تیمار با داروهای شیمی‌درمانی و یا استفاده از روش‌های پرتودرمانی، به علت مقاومشان باقی می‌مانند؛ برای مثال دو گروه تحقیقاتی نشان دادند تیمار طولانی‌مدت رده

سلول سلول را از دست داده و ویژگی‌های تهاجم و مهاجرت را به دست می‌آورند تا تبدیل به سلول‌های بنیادی مزانشیمی شوند. تبدیل اپیتلیال به مزانشیم برای فرایندهای تکاملی زیادی از جمله تشکیل مزودرم و تشکیل لوله عصبی ضروری است. علاوه بر این تبدیل اپیتلیال به مزانشیم در فرایند ترمیم زخم و شروع متاستاز سلول‌های سرطانی نیز اتفاق می‌افتد [۴۴].

مطالعات نشان داده است شرایط فیزیولوژیکی مانند آسیب بافتی یا تومورزایی می‌تواند با القای تبدیل اپیتلیال به مزانشیم به ایجاد فنوتیپ CSC در سلول‌ها منجر شود و بنابراین یک ارتباطی بین تبدیل اپیتلیال به مزانشیم، سلول‌های بنیادی سرطانی و مقاومت دارویی وجود دارد و سلول‌های سرطانی متاستاتیک که در معرض تبدیل اپیتلیال به مزانشیم قرار می‌گیرند، فنوتیپ سلول‌های بنیادی سرطانی را کسب می‌کنند؛ برای مثال در تومورهای پانکراس، سلول‌های شبه‌مزانشیمی CD133<sup>+</sup> که مارکر CSC را بیان می‌کنند در ناحیه تهاجمی و متاستازی تومور دیده می‌شوند [۴۵].

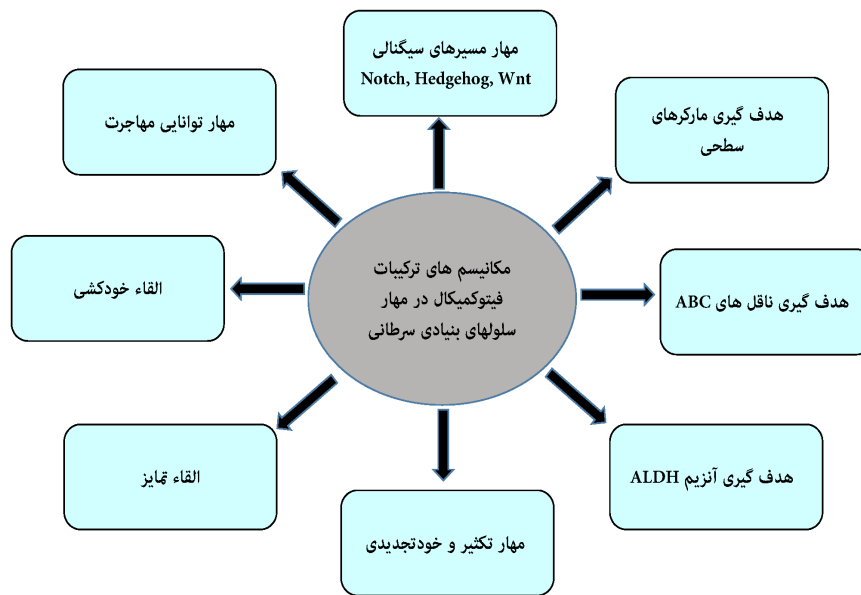
همچنین سلول‌های اپیتلیال تمایز یافته بافت سینه که در معرض تبدیل اپیتلیال به مزانشیم قرار گرفته‌اند، مارکرهای CSC سرطان سینه (CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup>) را بیان می‌کنند [۴۴]. در این رابطه در چندین مطالعه مشاهده شده است که مسیر Notch با دخالت در تنظیم CSC و کسب فنوتیپ تبدیل اپیتلیال به مزانشیم در ایجاد فنوتیپ مقاومت به دارو دخالت دارد و بنابراین هدف‌گیری مسیر Notch می‌تواند یک روش درمانی مفید برای حذف سلول‌های بنیادی سرطانی مقاوم به دارو و برگشت فنوتیپ تبدیل اپیتلیال به مزانشیم باشد و در نهایت باعث کاهش مقاومت به دارو در سرطان‌ها می‌شود [۴۶].

#### مسیر سیگنالی WNT/ $\beta$ -catenin

Wnt یک گروه از پروتئین‌های سیگنالی ترشح‌شده است که به گیرنده‌های سطح سلول هدف متصل می‌شود.  $\beta$ -کاتنین<sup>۳۱</sup> به عنوان میانجی اصلی مسیر Wnt بسته به جایگاه سلولی در دو عملکرد سلولی دخالت دارد.  $\beta$ -کاتنین تجمع یافته در غشا توسط E-کاده‌رین<sup>۳۲</sup> به خدمت گرفته می‌شود تا اتصالات سلول به سلول را حفظ کند و در نقطه مقابل تجمع سیتوپلاسمی  $\beta$ -کاتنین و انتقال آن به هسته در نهایت به فعالیت ژن‌های هدف Wnt مانند c-Jun, c-Myc، فیبرونکتین<sup>۳۳</sup> و سیکلین<sup>۳۴</sup> D منجر می‌شود. فعالیت غیرعادی مسیر WNT/ $\beta$ -catenin در انواعی از سرطان‌ها مشاهده شده است [۴۷، ۴۸]. مطالعات مختلفی نشان می‌دهد مسیر سیگنالی WNT/ $\beta$ -catenin برای خودتجدیدی سلول‌های بنیادی طبیعی و CSC مورد نیاز است. به طوری که شواهد قوی از

31.  $\beta$ -Catenin  
32. E-cadherin  
33. Fibronectin  
34. Cyclin D





شکل ۱. مکانیسم های ترکیبات فیتوشیمیایی در هدف گیری سلول های بنیادی سرطانی.

ترکیباتی که بتواند سلول های بنیادی سرطانی را هدف قرار دهد و توانایی خودتجدیدی آنها را متوقف کند یا منجر به القای تمایز در آنها شود، اگرچه ممکن است ابتدا باعث کوچکی تومور نشود، اما در نهایت به ناپدید شدن تومور منجر می شود و می تواند از داروهای شیمی درمانی در درمان سرطان موفقیت بیشتری داشته باشد [۵۷].

#### هدف گیری سلول های بنیادی سرطانی توسط ترکیبات مشتق از گیاهان

ترکیبات فیتوشیمیایی، مواد شیمیایی هستند که به طور طبیعی در گیاهان به وجود می آیند و اثرات پزشکی بیشتری نسبت به کاربردهای تغذیه ای دارند. تحقیقات مختلف نشان داده است ترکیبات فیتوشیمیایی با مکانیسم های مختلفی، سلول های بنیادی سرطانی را هدف قرار می دهند (شکل شماره ۱). همان طور که بیان شد سه مسیر کلیدی که به طور تنظیم نشده در سلول های بنیادی سرطانی فعالیت می کنند شامل Hedgehog و Wnt/ $\beta$ -actin, Notch هستند. ترکیبات طبیعی با هدف قراردادن این سه مسیر به مهار توانایی خودتجدیدی، متاستاز و تومورزایی در سلول های بنیادی سرطانی می شوند [۷]. بسیاری از ترکیبات فیتوشیمیایی نیز با مهار تکثیر، القای مرگ برنامه ریزی شده سلول، القای تمایز، مهار مهاجرت و قابلیت متاستاز و همچنین مهار عملکرد یا بیان ناقل های ABC و آنزیم آنزیم آلدئید دهیدروژناز در سلول های بنیادی سرطانی می توانند آنها را هدف قرار دهند و مقاومت سلول ها را به دارو کاهش دهند [۷].

سلول های سرطانی پانکراس با جمسیتابین<sup>۳۵</sup> که داروی اصلی شیمی درمانی در سرطان پانکراس است باعث افزایش درصد سلول های بنیادی سرطانی و افزایش بیان مارکرهای سلول های بنیادی سرطانی مانند CD44، ABCG2 و ABCB1 می شود [۵۴].

تیمار طولانی رده سلولی سرطان کولون با فولفاکس<sup>۳۶</sup> به عنوان ماده شیمی درمانی مرسوم این بیماری باعث می شود درصد جمعیت سلول های SP و سلول های بیان کننده مارکرهای سلول های بنیادی سرطانی کولون مانند CD166 و CD44 افزایش یابد. تمام این شواهد نشان دهنده افزایش درصد سلول های سلول های بنیادی سرطانی بعد تیمار با داروهای شیمی درمانی است [۵۵].

یک گروه تحقیقاتی نیز نشان دادند که سلول های بنیادی گلیوما (CD133<sup>+</sup>) به دلیل توانایی بالای ترمیم DNA به اشعه مقاوم هستند و پس از پرتودرمانی، فراوانی آنها هم افزایش می یابد [۳۳]. در نتیجه سلول هایی که به مدت طولانی در معرض داروهای شیمی درمانی قرار می گیرند درصد سلول های بنیادی سرطانی در آنها افزایش می یابد. علاوه بر اینکه روش های شیمی درمانی و پرتودرمانی مرسوم قادر به هدف قراردادن سلول های بنیادی سرطانی نیستند، اثرات جانبی زیادی روی بافت های طبیعی بدن از جمله مغز استخوان نیز می گذارند و به علت اینکه سیستم انتقال دارو هدفمند و مؤثر نیست، به عوارضی از جمله: تهوع، استفراغ و ریزش مو منجر می شوند [۵۶]. بنابراین پیدا کردن روش های درمانی و

35. Gemcitabine

36. FOLFOX

### رزوراترول<sup>۴۳</sup>

ترکیب پلی فنولیک رزوراترول یک ترکیب فیتوشیمیایی است که در گیاهان زیادی مانند انگور، بادام زمینی و گیاهان علفی وجود دارد. این ترکیب دارای اثرات آنتی اکسیدان و ضد تومور است که با مهار تکثیر سلول و رگ زایی و القای مرگ برنامه ریزی شده سلول باعث افزایش حساسیت سلول های سرطانی به داروهای شیمی درمانی می شود [۶۴].

همچنین رزوراترول از ترکیبات طبیعی است که مسیر سیگنالی WNT/ $\beta$ -catenin را مهار می کند و در سلول های بنیادی سرطانی پانکراس و سینه باعث مهار خودتجدیدی و کاهش توانایی سلول ها در تشکیل کلونی می شود. همچنین این ترکیب بیان عوامل دخیل در حفظ پرتوانی مانند NANOG، SOX2، c-MYC و OCT4 و همچنین بیان ABCG2 را در CSC پانکراس کاهش می دهد و در نهایت با مهار بیان BCL-2 و فعال کردن کاسپاز ۳/۷ به القای مرگ برنامه ریزی شده سلول در این سلول ها منجر می شود [۶۵].

### کور کومین<sup>۴۴</sup> و پیپرین<sup>۴۵</sup>

کور کومین به عنوان یک فنول طبیعی و پیپرین به عنوان یک آلکالوئید<sup>۴۶</sup> می توانند با هدف قراردادن مسیر سیگنالی WNT/ $\beta$ -catenin، توانایی خودتجدیدی سلول های بنیادی سرطانی را مهار کنند و بنابراین جمعیت سلول های بنیادی سرطانی را کاهش می دهند که این تأثیر با کاهش درصد سلول های بیان کننده ALDH1 قابل اثبات است [۶۶]. کور کومین به عنوان ترکیب اصلی زردچوبه، باعث مهار رشد سلول های ترانسفرم شده می شود و در نتیجه به مهار شروع و پیشرفت انواع سرطان ها از جمله سرطان کولون و گلیوبلاستوما منجر می شود [۶۷].

مطالعات نشان داده است این ترکیب با مهار فسفریلاسیون STAT3 باعث مهار تکثیر سلولی، القای مرگ برنامه ریزی شده سلول و مهار تشکیل کلونی در سلول های بنیادی سرطانی بافت کولون و سینه می شود [۶۸]. این ماده به صورت ترکیبی با فولفکس (داروی مرسوم شیمی درمانی در سرطان کولون است که ترکیبی از سه داروی اکسالی پلاتین، فلورو اوراسیل<sup>۴۷</sup> و فولینیک اسید<sup>۴۸</sup> است) اثر مهاری بیشتری بر رده های سلولی سرطان کولون از جمله HT29 و HCT-116 می گذارد. هر چند مطالعات بیشتر نشان داد در حالی که تیمار سلول ها با فولفکس باعث افزایش درصد سلول های بنیادی سرطانی بیان کننده CD44 می شود، اما تیمار با کور کومین به تنهایی

با شناسایی ترکیبات فیتوشیمیایی که قادر به هدف قراردادن سلول های بنیادی سرطانی هستند، نقطه عطفی در درمان سرطان ایجاد شده است، زیرا داروهای ضد سرطانی سنتتیک که در حال حاضر در شیمی درمانی استفاده می شوند برای اندام های سالم بسیار سمی هستند و سیستم ایمنی بیمار را تضعیف می کنند. در مقابل ترکیبات فیتوشیمیایی سمیت پایینی برای سلول های طبیعی نشان می دهند. علاوه بر این، کاربرد همزمان ترکیبات فیتوشیمیایی با داروهای شیمی درمانی نشان داده است این ترکیبات می توانند اثر داروهای شیمی درمانی را در مهار تکثیر و القای مرگ سلول های سرطانی افزایش دهند [۵۸، ۵۹].

علاوه بر ترکیبات خالص، عصاره برخی گیاهان نیز اثر مهاری روی سلول های سرطانی و جمعیت سلول های بنیادی سرطانی نشان می دهند. برای مثال عصاره گیاه Scutellaria به عنوان گیاهی که در درمان های سنتی چین استفاده می شود و یک معجون علفی چینی به نام Tien-Hsien Liquid (THL) می تواند جمعیت سلول های بنیادی سرطانی را در سرطان میلوما و هیپاتوما ی انسانی هدف قرار دهند [۶۰، ۶۱]. بررسی اثر ضد سرطانی عصاره متانولی برگ توت، آویشن، کاسنی و اکالیپتوس روی رده سلولی کارسینوما جینی P19 که ویژگی های سلول های بنیادی سرطانی را نشان می دهند نیز نشان دهنده اثر مهاری عصاره های گیاهان نامبرده روی این رده سلولی است [۵]. در ادامه به معرفی رایج ترین ترکیبات فیتوشیمیایی و مکانیسم اثر مهاری آن ها روی سلول های بنیادی سرطانی پرداخته شده است.

### ایزوتیوسیانات<sup>۳۷</sup>

ایزوتیوسیانات ها به طور گسترده ای در طبیعت موجود هستند. از جمله ترکیبات این دسته بنزیل ایزوتیوسیانات<sup>۳۸</sup>، فنتیل ایزوتیوسیانات<sup>۳۹</sup> و سولفورافان<sup>۴۰</sup> هستند که با واکنش آنزیمی و از متابولیت هایی به نام گلوکوزینولات های<sup>۴۱</sup> موجود در گیاهان مشتق می شوند. این ترکیبات در گیاهان خانواده شب بو<sup>۴۲</sup> از جمله کلم، گل کلم، کلم بروکلی وجود دارند و همه آن ها واجد فعالیت ضد سرطانی بالایی هستند و قادر به مهار رشد و خودتجدیدی، توقف چرخه سلول، مهار رگ زایی و مهاجرت، متاستاز و القای مرگ سلولی در انواع سلول های سرطانی هستند [۶۲]. مطالعات نشان می دهد این ترکیبات می توانند انواع سلول های بنیادی سرطانی را در محیط کشت و در بدن موجود زنده هدف قرار دهند و به کاهش توانایی تکثیر، کاهش توانایی تشکیل کلونی، کاهش فعالیت ALDH1 و القای مرگ برنامه ریزی شده سلول در سلول های بنیادی سرطانی منجر شود [۶۳].

43. Resveratrol  
44. Curcumin  
45. Piperine  
46. Alkaloid  
47. Fluorouracil  
48. Folinic acid

37. Isothiocyanate  
38. Benzyl isothiocyanate (BITC)  
39. Phenethyl isothiocyanate (PEITC)  
40. Sulforaphane  
41. Glucosinolates  
42. Brassicaceae

رده سلولی تراتوکارسینوما به کاهش پُر توانی و مهاجرت سلولی منجر می‌شود. همچنین بررسی‌ها نشان داد ترکیب این ماده و سولفورافان باعث کاهش توانایی سلول‌ها در تشکیل کولونی و همچنین کاهش سلول‌های بیان‌کننده ALDH1 (به عنوان یک مارکر CSC) و کاهش بیان ژن‌های مرتبط با متاستاز می‌شود [۷۴].

کوئرسستین و لوتئولین با مهار تولید متالوپروتئاز در سلول‌های سرطانی به مهار متاستاز و تهاجم منجر می‌شوند. این ترکیبات همچنین با مهار بیان مارکرهای بنیادی مانند CD44 ABCG2، SOX2 و NANOG باعث کاهش توانایی خودتجدیدی و تشکیل کلونی می‌شوند [۷۵]. تیمار سلول‌های سرطان سینه با لوتئولین همچنین باعث کاهش مارکرهای CSC مانند CD44 و ALDH1 و توانایی تشکیل کلونی در آن‌ها می‌شود [۷۶].

#### سیکلوپامین<sup>۵۳</sup>

سیکلوپامین یک آلکالوئید طبیعی مشتق از گیاهان است که می‌تواند سلول‌های بنیادی سرطانی را در رده سلولی سرطان سینه و گلیوما هدف قرار دهد [۷۷]. این ترکیب به عنوان یک مهارکننده مسیر Hedgehog شناخته شده است و باعث مهار رشد، تهاجم و متاستاز بدخیمی‌های سینه، پانکراس و پروستات می‌شود و به همراه داروی شیمی‌درمانی جمسیتابین نیز باعث کاهش سلول‌های بنیادی سرطانی پانکراس می‌شود. همچنین این ترکیب با مهار بیان ناقل‌های ABC باعث از بین بردن مقاومت دارویی سلول‌های بنیادی سرطانی و افزایش حساسیت سلول‌ها به داروهای شیمی‌درمانی می‌شود [۷۸].

#### جنیستین<sup>۵۴</sup> و بایکالئین<sup>۵۵</sup>

شواهدی وجود دارد مبنی بر اینکه مسیر Hedgehog در سلول‌های بنیادی سرطانی نسبت به سلول‌هایی غیر از سلول‌های بنیادی سرطانی فعالیت بیشتری دارد و اجزای این مسیر در سلول‌های بنیادی سرطانی بیشتر بیان می‌شوند. بنابراین مهار این مسیر باعث کاهش توانایی تشکیل تومور در سلول‌های بنیادی سرطانی می‌شود [۷۷]. برای مثال مشاهده شد جنیستین به عنوان یک ایزوفلاون<sup>۵۶</sup> با هدف قراردادن مسیر Hedgehog تومورزایی را در سلول‌های بنیادی سرطانی پروستات، معده و سینه مهار می‌کند [۷۹]. از میان فلاون‌ها، بایکالئین نیز اثرات مهاری را روی سلول‌های بنیادی سرطانی میلوئید انسان نشان می‌دهد و تیمار سلول‌ها با این ماده باعث کاهش ABCG2 و کاهش درصد سلول‌های SP می‌شود [۸۰].

یا به همراه فولفاکس به طور چشمگیری تعداد سلول‌های بیان‌کننده مارکرهای سلول‌های بنیادی سرطانی کولون (CD166 و CD44) را کاهش می‌دهد [۵۵].

#### بربرین<sup>۴۹</sup>

بربرین یک آلکالوئید است که از گیاهانی مانند انگور، زرشک و زردچوبه به دست می‌آید و علاوه بر اثرات ضد میکروبی و ضد التهابی و کاهش‌دهنده کلسترول، اثرات ضد توموری آن شامل القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، توقف چرخه سلول و مهار پیشرفت چرخه سلول به دنبال آسیب DNA نیز مشاهده شده است. علاوه بر این در رابطه با اثرات ضد سرطانی این ترکیب، اثر آن بر سلول‌های بنیادی سرطانی نیز نشان داده شده است [۶۹، ۷۰]. برای مثال در یک تحقیق، مقایسه اثر بربرین با اثر جمسیتابین به عنوان دارویی رایج در شیمی‌درمانی بیماران سرطان پانکراس نشان داد بربرین نسبت به جمسیتابین اثر بیشتری در کاهش درصد سلول‌های SP دارد و همچنین ترکیب بربرین با جمسیتابین به کاهش چشمگیر درصد سلول‌های SP منجر شده است و میزان مارکرهای سلول‌های بنیادی مانند SOX2، OCT4 و NANOG بعد تیمار همزمان با بربرین و جمسیتابین به شدت کاهش می‌یابد که نشان‌دهنده القای تمایز در سلول‌های بنیادی سرطانی بافت پانکراس است [۶۹].

#### اکسی‌ماترین<sup>۵۰</sup>

اکسی‌ماترین یک ترکیب آلکالوئید موجود در گیاهان است که اثرات ضد میکروبی و ضد التهابی دارد. علاوه بر این، این ترکیب با القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلول و توقف چرخه سلول و همچنین القای آسیب DNA در سلول‌های سرطانی اثر ضد توموری نیز دارد [۷۱]. بررسی‌های بیشتر نشان داد تیمار رده سلولی سرطان سینه MCF7 با اکسی‌ماترین نه تنها باعث مهار رشد سلول‌ها می‌شود بلکه در مقایسه با سیس پلاتین که داروی رایج شیمی‌درمانی است درصد سلول‌های SP را نیز کاهش می‌دهد و همچنین باعث کاهش فعالیت مسیر سیگنالی Wnt/ $\beta$ -catenin می‌شود. همچنین اثر این ترکیب آلکالوئیدی روی سلول‌های تفکیک‌شده SP بیشتر از سلول‌های غیر SP است [۷۲]. بنابراین این ترکیب طبیعی یک کاندید بالقوه علیه سلول‌های بنیادی سرطانی است.

#### کوئرسستین<sup>۵۱</sup> و لوتئولین<sup>۵۲</sup>

کوئرسستین و لوتئولین نیز از دسته فلاونوئیدها هستند که اثر آن‌ها در مهار رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی و همچنین مهار رگ‌زایی و متاستاز به اثبات رسیده است [۷۳]. کوئرسستین در

53. Cyclopamin  
54. Genistein  
55. Baicalein  
56. Isoflavone

49. Berberine  
50. Oxymatrine  
51. Quercetin  
52. Luteolin

### سینامیک اسید<sup>۵۷</sup> و مشتقات آن

سینامیک اسید یک ترکیب آلی است که به عنوان کربوکسیلیک اسید اشباع نشده تقسیم بندی می شود. این ترکیب به طور طبیعی در تعدادی از گیاهان مانند دارچین موجود است. علاوه بر اثرات ضد میکروبی و ضد التهابی، اثرات سمیت سلولی این ترکیب در برخی سرطان ها دیده شده است [۸۱]. همچنین در یک تحقیق نشان داده شده است که سلول های بنیادی سرطانی سرطان ریه که تحت شرایط انتخابی در محیط کشت غنی شده و تشکیل کلونی داده اند، تحت تیمار با سینامیک اسید ویژگی های CSC مانند توانایی تکثیر، تومورزایی و قابلیت مهاجم خود را از دست می دهند و به سلول هایی غیر از سلول های بنیادی سرطانی تمایز می یابند.

علاوه بر این سینامیک اسید به افزایش القای مرگ برنامه ریزی شده سلول و توقف چرخه سلول در سلول های بنیادی سرطانی منجر می شود و به همراه داروهای شیمی درمانی سیس پلاتین و پاکلی تاکسل<sup>۵۸</sup> اثر هم افزایی در مهار تومورزایی سلول های بنیادی سرطانی دارد و حساسیت سلول های بنیادی سرطانی را به داروهای شیمی درمانی افزایش می دهد [۸۲].

در مطالعه سلطانیان و همکاران نشان داده شد سینامیک اسید در مقایسه با فولفکس که به عنوان داروی رایج در شیمی درمانی سرطان کولون استفاده می شود اثر مهارتی بیشتری در کاهش درصد سلول های CD44<sup>+</sup> و CD133<sup>+</sup> و همچنین جمعیت سلول های SP دارد. علاوه بر این، تیمار رده سلول های سرطان کولون با سینامیک اسید به کاهش بیشتری در بیان مارکرهای سلول های بنیادی سرطانی مانند Oct4, Nanog, Abcb1 و Aldh1 منجر می شود [۱۶].

### بتاکاروتن<sup>۵۹</sup>

سلول های بنیادی سرطانی مانند سلول های بنیادی طبیعی، سلول های تمایز نیافته ای هستند که بسیاری از مارکرهای پرتوانی را بیان می کنند. بنابراین دارای توانایی خود تجدیدی، قابلیت تمایز و تشکیل تومور هستند. در صورتی که بتوان این سلول ها را از وضعیت پرتوانی خارج و به سمت سلول تمایز یافته هدایت کرد، قابلیت تشکیل تومور را از دست می دهند. بتاکاروتن یک آنتی اکسیدان است که از ریشه هویج و سایر میوه ها استخراج می شود و اثرات ضد سرطانی آن در مطالعات زیادی به اثبات رسیده است. در واقع اثر ضد سرطانی این ترکیب با القای تمایز در سلول های بنیادی سرطانی نوروبلاستوما مشاهده شده است؛ به طوری که کاهش مارکرهای سلول های بنیادی سرطانی مانند OCT4 و افزایش

مارکرهای تمایزی مانند ویمنتین<sup>۶۰</sup> و نوروفیلانتها<sup>۶۱</sup> بعد از تیمار با بتاکاروتن مشاهده شده است [۸۳].

### کامفرول<sup>۶۲</sup>

کامفرول از گروه فلاونولها<sup>۶۳</sup> دارای فعالیت آنتی اکسیدانی و ضد سرطانی است و به کاهش تکثیر، توقف چرخه سلول و کاهش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی<sup>۶۴</sup> به عنوان یک مارکر رگ زایی و مهار متاستاز در انواع سلول های سرطانی منجر می شود. علاوه بر این نقش کامفرول به عنوان یک عامل القا کننده مرگ برنامه ریزی شده سلول در انواعی از سلول های سرطانی مانند سلول های سرطان تخمدان، پانکراس، کولون، لوسمی و کبد به اثبات رسیده است [۸۴، ۸۵].

همان طور که در مطالب پیشین ذکر شد القای تبدیل اپیتلیال به مزانشیم به ایجاد فنوتیپ CSC در سلول ها منجر می شود. در این رابطه مطالعات نشان داده است TGF- $\beta$  نقش مهمی را در تحریک تبدیل اپیتلیال به مزانشیم سلول های سرطانی و حفظ ویژگی های CSC بازی می کند و در سلول های CSC سرطان سینه (TGF- $\beta$ )، CD44<sup>+</sup>/CD24<sup>-</sup> به میزان زیادی بیان می شود [۸۶].

بر این اساس به نظر می رسد ترکیباتی که بتوانند تبدیل اپیتلیال به مزانشیم را مهار کنند در مهار جمعیت سلول های بنیادی سرطانی نیز نقش بالقوه ای داشته باشند. در این رابطه، در یک مطالعه نشان داده شده که کامفرول در سلول های سرطان ریه باعث مهار مهاجرت سلولی و معکوس کردن فرایند تبدیل اپیتلیال به مزانشیم می شود. این گروه تحقیقاتی نشان دادند کامفرول مانع کاهش بیان E-کادهرین و القای مارکرهای مزانشیمی و فعالیت متالوپروتئاز می شود و به این ترتیب با مهاجرت سلولی القا شده با TGF- $\beta$ 1 مقابله می کند [۸۵].

علاوه بر این با توجه به ارتباط تبدیل اپیتلیال به مزانشیم و فنوتیپ سلول های بنیادی سرطانی مشاهده شده است که مقاومت شیمیایی با فعال شدن مسیر تبدیل اپیتلیال به مزانشیم نیز مرتبط است و مهار مسیر سیگنالی تبدیل اپیتلیال به مزانشیم با کامفرول باعث افزایش حساسیت سلول های سرطانی به ماده شیمی درمانی می شود [۸۷]. بنابراین این نتایج نشان می دهد کامفرول اثر مهارتی روی مسیر تبدیل اپیتلیال به مزانشیم و روی جمعیت سلول های بنیادی سرطانی دارد.

ترکیبات دیگر مانند کورکومین و رزوراترول یا فلاونولهایی مانند کوئرستین نیز با مهار ژن های دخیل در تبدیل اپیتلیال

60. Vimentin  
61. Neurofilaments  
62. Kaempferol  
63. flavonol  
64. Vascular endothelial growth factor (VEGF)

57. Cinnamic acid  
58. Paclitaxel  
59.  $\beta$ -carotene

از جمله این ترکیبات کارنوزول است که با مهار بیان تنظیم‌کننده‌های اصلی تبدیل اپیتلیال به مزانشیم مانند، TWIST و SNAIL اثر مهاری روی فرایند تبدیل اپیتلیال به مزانشیم در سرطان تخمدان و گلیوبلاستوما دارد و همچنین مهار ویژگی‌های سلول‌های بنیادی سرطانی از جمله کاهش توانایی تشکیل کلونی، مهار بیان ژن‌های مرتبط با ویژگی‌های بنیادی مانند NANOG، OCT4، SOX2 و در نتیجه مهار خودتجدیدی سلول‌های بنیادی سرطانی از جمله اثرات تیمار سلول‌های گلیوبلاستوما با کارنوزول است [۹۳].

#### دی آیل دی سولفید<sup>۶۸</sup>

سیر و ترکیبات مشتق از آن در مهار انواع سرطان‌ها مانند سرطان‌های دستگاه گوارش مؤثر است [۹۴]. سیر حاوی مخلوط پیچیده‌ای از ترکیبات ارگانوسولفور<sup>۶۹</sup> است که اثرات ضدسرطانی آن به دلیل وجود این ترکیبات است. آلیسین<sup>۷۰</sup> موجود در سیر که عامل بوی سیر است یک ترکیب ناپایدار است و به راحتی به سایر ترکیبات مانند دی آیل سولفید<sup>۷۱</sup>، دی آیل دی سولفید و دی آیل تری سولفید<sup>۷۲</sup> تبدیل می‌شود که هر سه این ترکیبات دارای اثرات ضدسرطانی هستند و مانع رشد سلول‌های سرطانی و القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلول در آن‌ها می‌شوند.

دی آیل دی سولفید یک ترکیب ارگانوسولفور مشتق از سیر با توقف چرخه سلول، القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، تمایز و مهار رگ‌زایی و تهاجم دارای اثرات ضدسرطانی در انواع مختلفی از سلول‌های سرطانی است. علاوه بر اینکه دی آیل دی سولفید به القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلول و توقف چرخه سلول منجر می‌شود، از طریق مهار فعالیت مسیر سیگنالی  $\beta$ -کاتنین و با کاهش بیان MMP-9 و مارکرهای مزانشیمی مانند ویمنتین، N-cadherin و SNAIL و افزایش بیان مارکرهای اپیتلیال مانند E-cadherin به مهار فرایند تبدیل اپیتلیال به مزانشیم، مهار مهاجرت و تهاجم سلولی منجر می‌شود [۹۵].

با توجه به نقش تبدیل اپیتلیال به مزانشیم در ایجاد فنوتیپ سلول‌های بنیادی سرطانی، نقش مهاری دی آیل دی سولفید علیه سلول‌های بنیادی سرطانی نیز محتمل است که این اثر اخیراً به اثبات رسیده است. در این مقاله نشان داده شده است که دی آیل دی سولفید باعث مهار تکثیر و متاستاز و کاهش مارکرهای بنیادی مانند CD44 در CSCs سرطان سینه می‌شود [۹۶].

اگرچه فرضیه سلول‌های بنیادی سرطانی هنوز در حال بررسی است، اما تحقیقات پایه و کلینیکی شواهد قابل اعتمادی را

به مزانشیم مانند ویمنتین،  $\beta$ -کاتنین، SLUG, SNAIL و ZEB باعث مهار مهاجرت و متاستاز سلول‌های بنیادی سرطانی می‌شوند. مطالعه انجام شده توسط سلطانیان و همکاران نشان داد کامفرول در مقایسه با داروی دوستاکسل<sup>۶۵</sup> به عنوان داروی رایج در شیمی‌درمانی سرطان سینه، اثر مهاری بیشتری در بیان مارکرهای سلول‌های بنیادی سرطانی مانند OCT4, ABCB1, ALDH1, NANOG، و همچنین کاهش درصد سلول‌های SP در سلول‌های سرطان سینه دارد [۸۸].

#### آپی‌ژنین<sup>۶۶</sup>

آپی‌ژنین یک فلاون موجود در ترکیبات طبیعی مانند میوه‌ها و سبزیجات است که دارای اثرات آنتی‌اکسیدان، ضدالتهابی و ضدسرطانی است. آپی‌ژنین با مهار یک‌سری از مسیرهای سیگنالی و آنزیم‌های دخیل در تکثیر سلولی به مهار تکثیر، توقف چرخه سلول و القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، در سلول‌های سرطانی منجر می‌شود. علاوه بر این آپی‌ژنین با دخالت در بیان پروتئازها و عوامل مهم فرایند مهاجرت، به مهار تهاجم و متاستاز سلول منجر می‌شود [۸۹].

اثر آپی‌ژنین بر مهار رشد، القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، توقف چرخه سلولی و مهار مهاجرت سلول‌های سرطانی در انواع سرطان‌ها شامل: سینه، دهانه رحم، کولون، ریه، تخمدان، پروستات، تیروئید، معده، کبد و نوروبلاستوما در مطالعات مختلف به اثبات رسیده است [۹۰]. علاوه بر این در چندین مطالعه اثر مهاری این ترکیب روی سلول‌های بنیادی سرطانی نیز مشاهده شده است؛ برای مثال مثال مشاهده شده که آپی‌ژنین و کوئرتستین باعث مهار توانایی خودتجدیدی و توانایی تشکیل کلونی و قابلیت مهاجرت سلول‌های شبه‌بنیادی در گلیوبلاستوما می‌شوند. همچنین این ترکیبات از طریق مهار یک سری از مسیرهای سیگنالی، بیان مارکرهای سلول‌های بنیادی گلیوبلاستوما از جمله NANOG, CD133 و SOX2 را کاهش می‌دهند [۹۱].

#### کارنوزول<sup>۶۷</sup>

کارنوزول به عنوان یک ترکیب فنولی دی‌ترین دارای اثر مهارکننده روی تکثیر رده‌های مختلفی از سلول‌های سرطانی مانند: سینه، تخمدان و روده، پروستات، است [۹۲]. همان‌طور که بیان شد سلول‌هایی که در معرض تبدیل اپیتلیال به مزانشیم قرار می‌گیرند فنوتیپ شبه CSC را نشان می‌دهند. ترکیبات فیتوشیمیایی که در کاهش و مهار تبدیل اپیتلیال به مزانشیم نقش دارند، به کاهش قابلیت زنده ماندن سلول‌های بنیادی سرطانی نیز منجر می‌شود.

68. Diallyl disulfide (DADS)

69. Organosulfur

70. Allicin

71. Diallyl sulfide (DAS)

72. Diallyl trisulfide (DATS)

65. Docetaxel

66. Apigenin

67. Carnosol

## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این مقاله از نوع فراتحلیل است و نمونه انسانی و حیوانی نداشته است.

### حامی مالی

معاونت پژوهشی دانشگاه شهید باهنر کرمان تحقیقات انجام شده روی اثرات ترکیبات فیتوشیمیایی را حمایت کرده است.

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسنده این مقاله تعارض منافع ندارد.

### سپاسگزاری

این نویسنده از مسئولان گروه زیست‌شناسی در دانشکده علوم در دانشگاه شهید باهنر کرمان تشکر می‌کند.

در حمایت از وجود و ویژگی‌های دی آلیل دی سولفید نشان داده است [۹۸، ۹۷، ۳۸]. بر اساس این فرضیه می‌توان دلیل مقاومت سرطان‌ها را به درمان و درنهایت بازگشت و متاستاز تومورها توضیح داد. درمان‌های رایج سرطان قادر به از بین بردن جمعیت سلول‌های بنیادی سرطانی نیستند. یکی از دلایل این مسئله مکانیسم‌های مختلف مقاومت سلول‌های بنیادی سرطانی به شیمی‌درمانی و رادیوتراپی است.

دلیل دیگری که نمی‌توان به راحتی سلول‌های بنیادی سرطانی را هدف قرار داد، نبود مارکر مشخصی در سلول‌های بنیادی سرطانی است تا از این طریق بتوان آن‌ها را از سلول‌های پیکری و بنیادی طبیعی تفکیک کرد [۹۹]. بر این اساس درمان‌هایی که به طور اختصاصی سلول‌های بنیادی سرطانی را هدف قرار می‌دهد، به کاهش بازگشت سرطان و افزایش زنده ماندن بیماران منجر می‌شود. محصولات طبیعی مشتق از گیاهان منبعی غنی از ترکیبات فعال هستند که قادرند چندین مسیر سیگنالی مختلف را هدف قرار بدهند و همچنین اثرات جانبی و مضر کمتری برای بقیه دستگاه‌ها و سلول‌های سالم دارند. این ترکیبات فیتوشیمیایی از روش‌های مختلفی مانند مهار ناقل‌های ABC، مهار خودتجدیدی، القای تمایز و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، مهار متاستاز و مهاجرت سلول‌های بنیادی سرطانی را هدف قرار می‌دهند [۱۰۰، ۸، ۷].

## بحث و نتیجه‌گیری

در این مقاله مروری، ویژگی‌های سلول‌های بنیادی سرطانی و مکانیسم‌های مقاوم‌شان به روش‌های رایج درمان سرطان، توضیح داده شد و تعدادی از ترکیبات مهم فیتوشیمیایی و مکانیسم آن‌ها در مهار سلول‌های بنیادی سرطانی معرفی شد. امروزه تحقیقات زیادی به منظور بررسی اثر ترکیبات فیتوشیمیایی مشتق از گیاهان روی جمعیت سلول‌های بنیادی سرطانی در انواع سرطان‌ها و مکانیسم عملکرد آن‌ها در حال انجام است. با وجود این، مطالعات بیشتری در جهت غربالگری ترکیبات مشتق از گیاهان نیاز است تا ترکیباتی معرفی شود که به همراه داروهای رایج در درمان بیماران سرطانی استفاده شود.

بدین منظور در گام نخست لازم است کارایی و مکانیسم اثر این ترکیبات طبیعی روی جمعیت سلول‌های بنیادی سرطانی در خارج از بدن موجود زنده و روی رده‌های سلولی بررسی شود و به دنبال آن ارزیابی‌های پیش‌کلینیکی و کلینیکی بیشتری روی بازدهی و ایمنی این ترکیبات انجام شود. پیش‌بینی می‌شود برخی از این ترکیبات فیتوشیمیایی بتوانند در نهایت راه‌حلی را در حذف سلول‌های بنیادی سرطانی فراهم کنند و محققان را قادر سازند روش‌های مؤثرتری را برای درمان سرطان، کاهش بازگشت سرطان و افزایش بقای بیماران فراهم کنند.

## References

- [1] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000; 100(1):57-70. [DOI:10.1016/S0092-8674(00)81683-9]
- [2] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011; 144(5):646-74. [DOI:10.1016/j.cell.2011.02.013] [PMID]
- [3] Frank NY, Schatton T, Frank MH. The therapeutic promise of the cancer stem cell concept. *J Clin Investig*. 2010; 120(1):41-50. [DOI:10.1172/JCI41004] [PMID] [PMCID]
- [4] Longley D, Johnston P. Molecular mechanisms of drug resistance. *J Pathol*. 2005; 205(2):275-92. [DOI:10.1002/path.1706] [PMID]
- [5] Soltanian S, Sheikhabahaei M, Mohamadi N. Cytotoxicity evaluation of methanol extracts of some medicinal plants on P19 embryonal carcinoma cells. *J Appl Pharm Sci*. 2017; 7(7):142-9. [In Persian]
- [6] Soltanian S. Phytochemical composition, and cytotoxic, antioxidant, and antibacterial activity of the essential oil and methanol extract of *Semenovia suffruticosa*. *Avicenna J Phytomed*. 2018; 9(2):143-52. [PMID] [PMCID]
- [7] Liskova A, Kubatka P, Samec M, Zubor P, Mlyncek M, Bielik T, et al. Dietary phytochemicals targeting cancer stem cells. *Molecules*. 2019; 24(5):1-20. [DOI:10.3390/molecules24050899] [PMID] [PMCID]
- [8] Kapinova A, Kubatka P, Golubnitschaja O, Kello M, Zubor P, Solar P, et al. Dietary phytochemicals in breast cancer research: Anticancer effects and potential utility for effective chemoprevention. *Environ Health Prev Med*. 2018; 23(1):1-18. [DOI:10.1186/s12199-018-0724-1] [PMID] [PMCID]
- [9] Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, et al. Cancer stem cells-perspectives on current status and future directions: AACR workshop on cancer stem cells. *Cancer Res*. 2006; 66(19):9339-44. [DOI:10.1158/0008-5472.CAN-06-3126] [PMID]
- [10] Caceres-Cortes J, Mindeni M, Patersoni B, Caligiuri MA. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature*. 1994; 367(6464):645-8. [DOI:10.1038/367645a0] [PMID]
- [11] Baba T, Convery P, Matsumura N, Whitaker R, Kondoh E, Perry T, et al. Epigenetic regulation of CD133 and tumorigenicity of CD133+ ovarian cancer cells. *Oncogene*. 2009; 28(2):209-18. [DOI:10.1038/onc.2008.374] [PMID]
- [12] Eramo A, Lotti F, Sette G, Pilozi E, Biffoni M, Di Virgilio A, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death Differ*. 2008; 15(3):504-14. [DOI:10.1038/sj.cdd.4402283] [PMID]
- [13] Singh SK, Clarke ID, Terasaki M, Bonn VE, Hawkins C, Squire J, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Res*. 2003; 63(18):5821-8. [PMID]
- [14] Zhang Q, Shi S, Yen Y, Brown J, Ta JQ, Le AD. A subpopulation of CD133+ cancer stem-like cells characterized in human oral squamous cell carcinoma confer resistance to chemotherapy. *Cancer Lett*. 2010; 289(2):151-60. [DOI:10.1016/j.canlet.2015.01.044] [PMID]
- [15] Zhao JS, Li WJ, Ge D, Zhang PJ, Li JJ, Lu CL, et al. Tumor initiating cells in esophageal squamous cell carcinomas express high levels of CD44. *PLoS One*. 2011; 6(6):e21419. [DOI:10.1371/journal.pone.0021419] [PMID] [PMCID]
- [16] Soltanian S, Riahirad H, Pabarja A, Jafari E, Khandani BK. Effect of Cinnamic acid and FOLFOX in diminishing side population and downregulating cancer stem cell markers in colon cancer cell line HT-29. *DARU J Pharm Sci*. 2018; 26(1):19-29. [DOI:10.1007/s40199-018-0210-8] [PMID]
- [17] Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2003; 100(7):3983-8 [DOI:10.1073/pnas.0530291100] [PMID] [PMCID]
- [18] Cheung PF, Cheung TT, Yip CW, Ng LW, Fung SW, Lo CM, et al. Hepatic cancer stem cell marker granulin-epithelin precursor and  $\beta$ -catenin expression associate with recurrence in hepatocellular carcinoma. *Onco Targ*. 2016; 7(16):21644-57. [DOI:10.18632/oncotarget.7803] [PMID] [PMCID]
- [19] Du Y, Ma C, Wang Z, Liu Z, Liu H, Wang T. Nanog, a novel prognostic marker for lung cancer. *Surg Oncol*. 2013; 22(4):224-9. [DOI:10.1016/j.suronc.2013.08.001] [PMID]
- [20] Collins AT, Berry PA, Hyde C, Stower MJ, Maitland NJ. Prospective identification of tumorigenic prostate cancer stem cells. *Cancer Res*. 2005; 65(23):10946-51. [DOI:10.1158/0008-5472.CAN-05-2018] [PMID]
- [21] Yeung TM, Gandhi SC, Wilding JL, Muschel R, Bodmer WF. Cancer stem cells from colorectal cancer-derived cell lines. *Proc Natl Acad Sci*. 2010; 107(8):3722-7. [DOI:10.1073/pnas.0915135107] [PMID] [PMCID]
- [22] Richichi C, Brescia P, Alberizzi V, Fornasari L, Pelicci G. Marker-independent method for isolating slow-dividing cancer stem cells in human glioblastoma. *Neoplasia*. 2013; 15(7):840-47. [DOI:10.1593/neo.13662] [PMID] [PMCID]
- [23] Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res*. 2007; 67(3):1030-7. [DOI:10.1158/0008-5472.CAN-06-2030] [PMID]
- [24] Zhou C, Sun B. The prognostic role of the cancer stem cell marker aldehyde dehydrogenase 1 in head and neck squamous cell carcinomas: A meta-analysis. *Oral Oncol*. 2014; 50(12):1144-8. [DOI:10.1016/j.oraloncology.2014.08.018] [PMID]
- [25] Reynolds BA, Weiss S. Clonal and population analyses demonstrate that an EGF-responsive mammalian embryonic CNS precursor is a stem cell. *Dev Biol*. 1996; 175(1):1-13. [DOI:10.1006/dbio.1996.0090] [PMID]
- [26] Silva IA, Bai S, McLean K, Yang K, Griffith K, Thomas D, et al. Aldehyde dehydrogenase in combination with CD133 defines angiogenic ovarian cancer stem cells that portend poor patient survival. *Cancer Res*. 2011; 71(11):3991-4001. [DOI:10.1158/0008-5472.CAN-10-3175] [PMID] [PMCID]

- [27] Chen S, Hou JH, Feng XY, Zhang XS, Zhou ZW, Yun JP, et al. Clinicopathologic significance of putative stem cell marker, CD44 and CD133, in human gastric carcinoma. *J Surg Oncol*. 2013; 107(8):799-806. [DOI:10.1002/jso.23337] [PMID]
- [28] Scharenberg CW, Harkey MA, Torok-Storb B. The ABCG2 transporter is an efficient Hoechst 33342 efflux pump and is preferentially expressed by immature human hematopoietic progenitors. *Blood*. 2002; 99(2):507-12. [DOI:10.1182/blood.V99.2.507] [PMID]
- [29] Litman T, Brangi M, Hudson E, Fetsch P, Abati A, Ross DD, et al. The multidrug-resistant phenotype associated with overexpression of the new ABC half-transporter, MXR (ABCG2). *J Cell Sci*. 2000; 113(11):2011-21. [PMID]
- [30] Ucar D, Cogle CR, Zucali JR, Ostmark B, Scott EW, Zori R, et al. Aldehyde dehydrogenase activity as a functional marker for lung cancer. *Chem Biol Interact*. 2009; 178(1):48-55. [DOI:10.1016/j.cbi.2008.09.029] [PMID] [PMCID]
- [31] Cheung A, Wan T, Leung J, Chan L, Huang H, Kwong Y, et al. Aldehyde dehydrogenase activity in leukemic blasts defines a subgroup of acute myeloid leukemia with adverse prognosis and superior NOD/ SCID engrafting potential. *Leuk*. 2007; 21(7):1423-30. [DOI:10.1038/sj.leu.2404721] [PMID]
- [32] Duong HQ, Hwang JS, Kim HJ, Kang HJ, Seong YS, Bae I. Aldehyde dehydrogenase 1A1 confers intrinsic and acquired resistance to gemcitabine in human pancreatic adenocarcinoma MIA PaCa-2 cells. *Int J Oncol*. 2012; 41(3):855-61. [DOI:10.3892/ijo.2012.1516] [PMID] [PMCID]
- [33] Bao S, Wu Q, McLendon RE, Hao Y, Shi Q, Hjelmeland AB, et al. Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response. *Nature*. 2006; 444(7120):756-60. [DOI:10.1038/nature05236] [PMID]
- [34] Elyer CE, Foo WC, LaFiura KM, McLendon RE, Hjelmeland AB, Rich JN. Brain cancer stem cells display preferential sensitivity to Akt inhibition. *Stem Cells*. 2008; 26(12):3027-36. [DOI:10.1634/stemcells.2007-1073] [PMID] [PMCID]
- [35] Liu G, Yuan X, Zeng Z, Tunici P, Ng H, Abdulkadir IR, et al. Analysis of gene expression and chemoresistance of CD133+ cancer stem cells in glioblastoma. *Mol Cancer*. 2006; 5(67):1-12. [DOI:10.1186/1476-4598-5-67]
- [36] Konopleva M, Zhao S, Hu W, Jiang S, Snell V, Weidner D, et al. The anti-apoptotic genes Bcl-XL and Bcl-2 are over-expressed and contribute to chemoresistance of non-proliferating leukaemic CD34+ cells. *Br J Haematol*. 2002; 118(2):521-34. [DOI:10.1046/j.1365-2141.2002.03637.x] [PMID]
- [37] Madjd Z, Mehrjerdi AZ, Sharifi AM, Molanaei S, Shahzadi SZ, Asadi-Lari M. CD44+ cancer cells express higher levels of the anti-apoptotic protein Bcl-2 in breast tumours. *Cancer Immun Arch*. 2009; 9:4. [PMID] [PMCID]
- [38] Soltanian S, Dehghani H. BORIS: A key regulator of cancer stemness. *Cancer Cell Int*. 2018; 18(154):1-13. [DOI:10.1186/s12935-018-0650-8] [PMID] [PMCID]
- [39] Forouzes F, Agharezaee N. Review on the molecular signaling pathways involved in controlling cancer stem cells and treatment. *J Qazvin Uni Med Sci*. 2018; 22(3):77-92. [DOI:10.29252/qums.22.3.77]
- [40] Weng AP, Lau A. Notch signaling in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *J Pathol*. 2011; 223(2):262-73.
- [41] Sandy AR, Maillard I. Notch signaling in the hematopoietic system. *Expert Opin Biol Ther*. 2009; 9(11):1383-98 [DOI:10.1517/14712590903260777] [PMID]
- [42] Guo S, Liu M, Gonzalez-Perez RR. Role of Notch and its oncogenic signaling crosstalk in breast cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1815(2):197-213. [DOI:10.1016/j.bbcan.2010.12.002] [PMID] [PMCID]
- [43] Es-haghi M, Soltanian S, Dehghani H. Perspective: Cooperation of Nanog, NF-κB, and CXCR4 in a regulatory network for directed migration of cancer stem cells. *Tumor Biol*. 2016; 37(2):1559-65. [DOI:10.1007/s13277-015-4690-6] [PMID]
- [44] Mani SA, Guo W, Liao MJ, Eaton EN, Ayyanan A, Zhou AY, et al. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell*. 2008; 133(4):704-15. [DOI:10.1016/j.cell.2008.03.027] [PMID] [PMCID]
- [45] Hermann PC, Huber SL, Herrler T, Aicher A, Ellwart JW, Guba M, et al. Distinct populations of cancer stem cells determine tumor growth and metastatic activity in human pancreatic cancer. *Cell Stem Cell*. 2007; 1(3):313-23. [DOI:10.1016/j.stem.2007.06.002] [PMID]
- [46] Harrison H, Farnie G, Howell SJ, Rock RE, Stylianou S, Brennan KR, et al. Regulation of breast cancer stem cell activity by signaling through the Notch4 receptor. *Cancer Res*. 2010; 70(2):709-18. [DOI:10.1158/0008-5472.CAN-09-1681] [PMID] [PMCID]
- [47] Taipale J, Beachy PA. The Hedgehog and Wnt signaling pathways in cancer. *Nat*. 2001; 411(6835):349-54. [DOI:10.1038/35077219] [PMID]
- [48] Clevers H. Wnt breakers in colon cancer. *Cancer Cell*. 2004; 5(1):5-6. [DOI:10.1016/S1535-6108(03)00339-8]
- [49] Reya T, Duncan AW, Ailles L, Domen J, Scherer DC, Willert K, et al. A role for Wnt signalling in self-renewal of haematopoietic stem cells. *Nat*. 2003; 423(6938):409-14. [DOI:10.1038/nature01593] [PMID]
- [50] Yang W, Yan HX, Chen L, Liu Q, He YQ, Yu LX, et al. Wnt/β-catenin signaling contributes to activation of normal and tumorigenic liver progenitor cells. *Cancer Res*. 2008; 68(11):4287-95. [DOI:10.1158/0008-5472.CAN-07-6691] [PMID]
- [51] Yang L, Xie G, Fan Q, Xie J. Activation of the hedgehog-signaling pathway in human cancer and the clinical implications. *Oncogene*. 2010; 29(4):469-81. [DOI:10.1038/onc.2009.392] [PMID]
- [52] Song Z, Yue W, Wei B, Wang N, Li T, Guan L, et al. Sonic hedgehog pathway is essential for maintenance of cancer stem-like cells in human gastric cancer. *PLoS One*. 2011; 6(3):e17687. [DOI:10.1371/journal.pone.0017687] [PMID] [PMCID]
- [53] Yao J, An Y, Wie JS, Chen P, Miao Y, Ji ZL, et al. Cyclopamine reverts acquired chemoresistance and down-regulates cancer stem cell markers in pancreatic cancer cell lines. *Swiss Med Wkly*. 2011; 141(2122):1-7. [DOI:10.4414/smw.2011.13208]



- [54] Hong SP, Wen J, Bang S, Park S, Song SY. CD44- positive cells are responsible for gemcitabine resistance in pancreatic cancer cells. *Int J Cancer*. 2009; 125(10):2323-31. [DOI:10.1002/ijc.24573] [PMID]
- [55] Yu Y, Kanwar SS, Patel BB, Nautiyal J, Sarkar FH, Majumdar AP. Elimination of colon cancer stem-like cells by the combination of curcumin and FOLFOX. *Transl Oncol*. 2009; 2(4):321-8. [DOI:10.1593/tlo.09193] [PMID] [PMCID]
- [56] Barreto JN, McCullough KB, Ice LL, Smith JA. Anti-neoplastic agents and the associated myelosuppressive effects: A review. *J Pharm Pract*. 2014; 27(5):440-6. [DOI:10.1177/0897190014546108] [PMID]
- [57] Barton DL, Thanarajasingam G, Sloan JA, Diekmann B, Furloria J, Kottschade LA, et al. Phase III double-blind, placebo-controlled study of gabapentin for the prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy, NCCTG N08C3 (Alliance). *Cancer*. 2014; 120(22):3575-83. [DOI:10.1002/ncr.28892] [PMID] [PMCID]
- [58] Chearwae W, Shukla S, Limtrakul P, Ambudkar SV. Modulation of the function of the multidrug resistance-linked ATP-binding cassette transporter ABCG2 by the cancer chemopreventive agent curcumin. *Mol Cancer Ther*. 2006; 5(8):1995-2006. [DOI:10.1158/1535-7163.MCT-06-0087] [PMID]
- [59] Harbottle A, Daly AK, Atherton K, Campbell FC. Role of glutathione S-transferase P1, P-glycoprotein and multidrug resistance-associated Protein 1 in acquired doxorubicin resistance. *Int J Cancer*. 2001; 92(6):777-83. [DOI:10.1002/ijc.1283] [PMID]
- [60] Lin MG, Liu LP, Li CY, Zhang M, Chen Y, Qin J, et al. Scutellaria extract decreases the proportion of side population cells in a myeloma cell line by down-regulating the expression of ABCG2 protein. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14(12):7179-86. [DOI:10.7314/APJCP.2013.14.12.7179] [PMID]
- [61] Yao CJ, Yeh CT, Lee LM, Chuang SE, Yeh CF, Chao WJ, et al. Elimination of cancer stem-like "side population" cells in hepatoma cell lines by chinese herbal mixture "tien-hsien liquid". *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012:1-10. [DOI:10.1155/2012/617085] [PMID] [PMCID]
- [62] Mukherjee S, Bhattacharya RK, Roy M. Targeting Protein Kinase C (PKC) and telomerase by Phenethyl Isothiocyanate (PEITC) sensitizes PC-3 cells towards chemotherapeutic drug-induced apoptosis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2009; 28(4):269-82 [DOI:10.1615/JEnvironPatholToxicolOncol.v28.i4.30]
- [63] Zhang Y, Tang L. Discovery and development of sulforaphane as a cancer chemopreventive phytochemical. *Acta Pharmacol Sin*. 2007; 28(9):1343-54. [DOI:10.1111/j.1745-7254.2007.00679.x] [PMID]
- [64] Huang XT, Li X, Xie ML, Huang Z, Huang YX, Wu GX, et al. Resveratrol: Review on its discovery, pharmacokinetics and anti-leukemia effects. *Chem Biol Interact*. 2019; 306:29-38 [DOI:10.1016/j.cbi.2019.04.001] [PMID]
- [65] Shankar S, Nall D, Tang SN, Meeker D, Passarini J, Sharma J, et al. Resveratrol inhibits pancreatic cancer stem cell characteristics in human and KrasG12D transgenic mice by inhibiting pluripotency maintaining factors and epithelial-mesenchymal transition. *PLoS One*. 2011; 6(1):e16530. [DOI:10.1371/journal.pone.0016530] [PMID] [PMCID]
- [66] Kakarala M, Brenner DE, Korkaya H, Cheng C, Tazi K, Ginestier C, et al. Targeting breast stem cells with the cancer preventive compounds curcumin and piperine. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 122(3):777-85. [DOI:10.1007/s10549-009-0612-x] [PMID] [PMCID]
- [67] Shahcheraghi S, Zangui M, Lotfi M, Ghayour-Mobarhan M, Ghorbani A, Jalilani H, et al. Therapeutic potential of curcumin in the treatment of glioblastoma multiforme. *Current pharmaceutical design*. *Curr Pharm Des*. 2019; 25(3):333-43. [DOI:10.2174/1381612825666190313123704] [PMID]
- [68] Lin L, Liu Y, Li H, Li P, Fuchs J, Shibata H, et al. Targeting colon cancer stem cells using a new curcumin analogue, GO-Y030. *Br J Cancer*. 2011; 105(2):212-20. [DOI:10.1038/bjc.2011.200] [PMID] [PMCID]
- [69] Park S, Sung J, Chung N. Berberine diminishes side population and down-regulates stem cell-associated genes in the pancreatic cancer cell lines PANC-1 and MIA PaCa-2. *Mol Cell Biochem*. 2014; 394(1-2):209-15. [DOI:10.1007/s11010-014-2096-1] [PMID]
- [70] Bar EE, Chaudhry A, Lin A, Fan X, Schreck K, Matsui W, et al. Cyclopamine-mediated hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma. *Stem Cells*. 2007; 25(10):2524-33. [DOI:10.1634/stemcells.2007-0166] [PMID] [PMCID]
- [71] Lu LG, Zeng MD, Mao YM, Fang JY, Song YL, Shen ZH, et al. Inhibitory effect of oxymatrine on serum hepatitis B virus DNA in HBV transgenic mice. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(8):1176-9. [DOI:10.3748/wjg.v10.i8.1176] [PMID] [PMCID]
- [72] Zhang Y, Piao B, Zhang Y, Hua B, Hou W, Xu W, et al. Oxymatrine diminishes the side population and inhibits the expression of  $\beta$ -catenin in MCF-7 breast cancer cells. *Med Oncol*. 2011; 28(1):99-107. [DOI:10.1007/s12032-010-9721-y] [PMID]
- [73] Kim MH. Flavonoids inhibit VEGF/bFGF-induced angiogenesis in vitro by inhibiting the matrix-degrading proteases. *J Cell Biochem*. 2003; 89(3):529-38. [DOI:10.1002/jcb.10543] [PMID]
- [74] Zhou W, Kallifatidis G, Baumann B, Rausch V, Mattern J, Gladkich J, et al. Dietary polyphenol quercetin targets pancreatic cancer stem cells. *Int J Oncol*. 2010; 37(3):551-61. [DOI:10.3892/ijo\_00000704] [PMID]
- [75] Tsai PH, Cheng CH, Lin CY, Huang YT, Lee LT, Kandaswami CC, et al. Dietary flavonoids luteolin and quercetin suppressed cancer stem cell properties and metastatic potential of isolated prostate cancer cells. *Anticancer Res*. 2016; 36(12):6367-80. [DOI:10.21873/anticancer.11234] [PMID]
- [76] Cook MT, Liang Y, Besch-Williford C, Goyette S, Mafuvadze B, Hyder SM. Luteolin inhibits progesterin-dependent angiogenesis, stem cell-like characteristics, and growth of human breast cancer xenografts. *Springerplus*. 2015; 4(444): 1-16. [DOI:10.1186/s40064-015-1242-x] [PMID] [PMCID]
- [77] Clement V, Sanchez P, De Tribolet N, Radovanovic I, Altaba AR. HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human glioma

- growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity. *Curr Biol.* 2007; 17(2):165-72. [DOI:10.1016/j.cub.2007.01.024] [PMID] [PMCID]
- [78] Feldmann G, Dhara S, Fendrich V, Bedja D, Beatty R, Mulendore M, et al. Blockade of hedgehog signaling inhibits pancreatic cancer invasion and metastases: A new paradigm for combination therapy in solid cancers. *Cancer Res.* 2007; 67(5):2187-96. [DOI:10.1158/0008-5472.CAN-06-3281] [PMID] [PMCID]
- [79] Montales MTE, Rahal OM, Kang J, Rogers T, Prior RL, Wu X, et al. Repression of mammosphere formation of human breast cancer cells by soy isoflavone genistein and blueberry polyphenolic acids suggests diet-mediated targeting of cancer stem-like/progenitor cells. *Carcinog.* 2012; 33(3):652-60. [DOI:10.1093/carcin/bgr317] [PMID]
- [80] Gu YY, Liu LP, Qin J, Zhang M, Chen Y, Wang D, et al. Baicalein decreases side population proportion via inhibition of ABCG2 in multiple myeloma cell line RPMI 8226 in vitro. *Fitoterapia.* 2014; 94:21-8. [DOI:10.1016/j.fitote.2014.01.019] [PMID]
- [81] Bai Y, Hayashi R, Hata T. Kinetic studies of Carboxypeptidase Y: II. Effects of substrate and product analogs on peptidase and esterase activities. *J Biochem.* 1975; 77(1):81-8. [DOI:10.1093/oxfordjournals.jbchem.a130721]
- [82] Huang Y, Zeng F, Xu L, Zhou J, Liu X, Le H. Anticancer effects of cinnamic acid in lung adenocarcinoma cell line h1299-derived stem-like cells. *Oncol Res Featuring Preclin Clin Cancer Ther.* 2012; 20(11):499-507. [DOI:10.3727/096504013X13685487925095] [PMID]
- [83] Lim JY, Kim YS, Kim KM, Min SJ, Kim Y. B-carotene inhibits neuroblastoma tumorigenesis by regulating cell differentiation and cancer cell stemness. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 450(4):1475-80. [DOI:10.1016/j.bbrc.2014.07.021] [PMID]
- [84] Kim SH, Choi KC. Anti-cancer effect and underlying mechanism (s) of kaempferol, a phytoestrogen, on the regulation of apoptosis in diverse cancer cell models. *Toxicol Res.* 2013; 29(4):229-34. [DOI:10.5487/TR.2013.29.4.229] [PMID] [PMCID]
- [85] Nguyen T, Tran E, Ong C, Lee S, Do P, Huynh T, et al. Kaempferol-induced growth inhibition and apoptosis in A549 lung cancer cells is mediated by activation of MEK-MAPK. *J Cell Physiol.* 2003; 197(1):110-21. [DOI:10.1002/jcp.10340] [PMID]
- [86] Luo H, Daddysman MK, Rankin GO, Jiang BH, Chen YC. Kaempferol enhances cisplatin's effect on ovarian cancer cells through promoting apoptosis caused by down regulation of cMyc. *Cancer Cell Int.* 2010; 10(16):1-9. [DOI:10.1186/1475-2867-10-16] [PMID] [PMCID]
- [87] Liang S, Marti T, Dorn P, Froment L, Hall S, Berezowska S, et al. Blocking the epithelial-to-mesenchymal transition pathway abrogates resistance to anti-folate chemotherapy in lung cancer. *Cell Death Dis.* 2015; 6(7):e1824. [DOI:10.1038/cddis.2015.195] [PMID] [PMCID]
- [88] Soltanian S, Riahiad H, Pabarja A, Karimzadeh MR, Saeidi K, Perez-Tejada E, et al. Kaempferol and docetaxel diminish side population and down-regulate some cancer stem cell markers in breast cancer cell line MCF-7. *Biocell.* 2017; 41(2-3):33-40.
- [89] Piantelli M, Rossi C, Iezzi M, La Sorda R, Iacobelli S, Alberti S, et al. Flavonoids inhibit melanoma lung metastasis by impairing tumor cells endothelium interactions. *J Cell Physiol.* 2006; 207(1):23-9. [DOI:10.1002/jcp.20510] [PMID]
- [90] Osada M, Imaoka S, Funae Y. Apigenin suppresses the expression of VEGF, an important factor for angiogenesis, in endothelial cells via degradation of HIF-1 $\alpha$  protein. *FEBS Lett.* 2004; 575(1-3):59-63. [DOI:10.1016/j.febslet.2004.08.036] [PMID]
- [91] Erdogan S, Doganlar O, Doganlar ZB, Serttas R, Turkekel K, Dibirdik I, et al. The flavonoid apigenin reduces prostate cancer CD44+ stem cell survival and migration through PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B signaling. *Life Sci.* 2016; 162:77-86. [DOI:10.1016/j.lfs.2016.08.019] [PMID]
- [92] Vergara D, Simeone P, Bettini S, Tinelli A, Valli L, Storelli C, et al. Antitumor activity of the dietary diterpene carnosol against a panel of human cancer cell lines. *Food Funct.* 2014; 5(6):1261-9. [DOI:10.1039/c4fo00023d] [PMID]
- [93] Giacomelli C, Daniele S, Natali L, Iofrida C, Flamini G, Braca A, et al. Carnosol controls the human glioblastoma stemness features through the epithelial-mesenchymal transition modulation and the induction of cancer stem cell apoptosis. *Sci Rep.* 2017; 7(1):15174. [DOI:10.1038/s41598-017-15360-2] [PMID] [PMCID]
- [94] Yi L, Su Q. Molecular mechanisms for the anti-cancer effects of diallyl disulfide. *Food Chem Toxicol.* 2013; 57:362-70. [DOI:10.1016/j.fct.2013.04.001] [PMID]
- [95] Huang J, Yang B, Xiang T, Peng W, Qiu Z, Wan J, et al. Diallyl disulfide inhibits growth and metastatic potential of human triple-negative breast cancer cells through inactivation of the  $\beta$ -catenin signaling pathway. *Mol Nutr Food Res.* 2015; 59(6):1063-75. [DOI:10.1002/mnfr.201400668] [PMID]
- [96] Xie X, Huang X, Tang H, Ye F, Yang L, Guo X, et al. Diallyl Disulfide inhibits breast cancer stem cell progression and glucose metabolism by targeting CD44/PKM2/AMPK signaling. *Curr Cancer Drug Targets.* 2017; 18(6):592-9. [DOI:10.2174/1568009617666171024165657] [PMID]
- [97] Ailles LE, Weissman IL. Cancer stem cells in solid tumors. *Curr Opin Biotechnol.* 2007; 18(5):460-6. [DOI:10.1016/j.copbio.2007.10.007] [PMID]
- [98] Gopalan V, Islam F, Lam AK. Surface markers for the identification of cancer stem cells. *Cancer Stem Cells.* 2018; 1692:17-29 [DOI:10.1007/978-1-4939-7401-6\_2] [PMID]
- [99] Nunes T, Hamdan D, Leboeuf C, El Bouchtaoui M, Gapihan G, Nguyen T, et al. Targeting cancer stem cells to overcome chemoresistance. *Int J Mol Sci.* 2018; 19(12): 4036. [DOI:10.3390/ijms19124036] [PMID] [PMCID]
- [100] Thomas ML, Coyle KM, Sultan M, Vaghar-Kashani A, Marcato P. Chemoresistance in cancer stem cells and strategies to overcome resistance. *Chemother.* 2014; 3(1):1-10. [DOI:10.4172/2167-7700.1000125]