



# JAMS

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

دوره بیست و یک، شماره شش، آذر و دی ۱۳۹۷

journal homepage: <http://jams.arakmu.ac.ir>



نامه به سردبیر

## محیط احاطه کننده تومور

اعظم احمدی<sup>۱</sup>، علی آرش انوشیروانی<sup>۲\*</sup>

۱. دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۲. بیمارستان آیت اله خوانساری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

\* نویسنده مسئول: علی آرش انوشیروانی؛ ایران، اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، بیمارستان آیت اله خوانساری.

شماره تماس: ۳۵۴۸ ۳۴۱۷ ۸۶ ۹۸+

پست الکترونیک: [anoush\\_aa@yahoo.com](mailto:anoush_aa@yahoo.com)

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۸/۲۹

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۹/۲۸

تاریخ انتشار: ۹۷/۱۰/۰۱

شناسایی TME توسط پروفایل‌های سلولی و مولکولی نشان می‌دهد که در این محیط انواع متفاوت سلول وجود دارند که ضمن تحریک تغییر نئوپلاستیک و متاستاز، تومور را از سیستم ایمنی میزبان محافظت نموده و منجر به مقاومت به درمان می‌شوند (۲). از میان انواع متفاوت سلول‌های حاضر در TME، شامل سلول‌های پارانشیمال تومور، فیبروبلاست، سلول‌های اپی‌تلیال و التهابی، ماتریکس خارج سلولی و مولکول‌های پیام‌رسان، خون و رگ‌های لنفی، فیبروبلاست‌ها بیشترین تعداد سلول را به خود اختصاص می‌دهند. در مراحل اولیه سرطان‌زایی، فیبروبلاست‌های نرمال از رشد تومور جلوگیری می‌کنند. به مرور با ایجاد تغییرات ژنتیکی، این سلول‌ها با کمک عوامل التهابی، فاکتورهای رشدی را آزاد می‌کنند که یا مستقیماً سلول‌های تحریک‌کننده تکثیر تومور را متاثر می‌نمایند و یا به صورت غیرمستقیم آپتوز را با تحریک رشد و القای آنژیوژنز مهار می‌کنند. در مجموع، با درگیر شدن تعداد متنوعی از عوامل سلولی و پیام‌های

سرطان یک بیماری چند عاملی است که در اثر عوامل محیطی و ژنتیکی متعدد ایجاد می‌شود. ژن‌های دخیل در بروز سرطان را به چند گروه شامل پروتئوآنکوژن‌ها، ژن‌های سرکوب‌گر تومور، ژن‌های دخیل در پایداری ژنوم و مهاجرت سلول طبقه‌بندی می‌کنند. در اثر تجمع تغییرات ژنتیکی، توده توموری ایجاد شده، منبع خونی برای تغذیه و تداوم رشد خود را کسب می‌کند. توده توموری مجموعه‌ای از سلول‌های منفرد نیست و برهم کنش‌های دوطرفه با محیط در برگیرنده خود دارد. محیط دربرگیرنده تومور (TME) عملکرد مشابهی با کنام سلول‌های بنیادی داشته که پیشرفت تومور و ایجاد متاستاز را متاثر می‌نماید. مطالعه ماهیت این محیط در تشخیص و درمان مولکولی سرطان موثر است و اطلاعات ارزشمند و جدیدی برای کنترل بدخیمی تومور و ارزیابی خطر فراهم می‌کند (۱). در این مقاله به بررسی عناصر تشکیل‌دهنده TME و اهداف مولکولی درمان سرطان پرداخته می‌شود.

مولکولی، سیستم پیچیده‌ای از برهم‌کنش‌ها ایجاد می‌شود (۴، ۳).

در یک TME، میان‌کنش‌های دوطرفه سلول‌های توموری با ماتریکس خارج سلولی (ECM)، ماکروفاژهای مرتبط با تومور (TAM)، فیبروبلاست‌های تمایز یافته (CAF)، سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC) و سلول‌های اندوتلیال (EC) به اثبات رسیده است. این ارتباطات با کمک کموکاین‌ها، فاکتورهای رشد، ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP) و پروتئین‌های ECM برقرار شده و نهایتاً منجر به مهاجرت، حمله به اندام‌های دوردست و ایجاد متاستاز می‌شود (۵).

TME با ایجاد تغییرات در فراخوانی سلول‌های استرومال و ایمنی، بافت را بازسازی کرده و در تومور تغییرات متابولیکی ایجاد می‌کند. این بازسازی در یک محیط القایی پیش‌برنده تومور، مشابه ناحیه اطراف یک زخم است که توسط مجموعه‌ای از سلول‌ها احاطه می‌شود (۶). بسته به نوع سرطان، بیش از ۴۰ درصد CAF‌ها می‌توانند مشتق از سلول‌های پیش‌ساز مغز استخوان باشند که به مکان تومور در حال رشد فراخوانده می‌شوند. اگرچه، CAF‌ها همچنین ممکن است ناشی از سلول‌های سرطانی اپی‌تلیالی یا فیبروبلاست‌های ساکنی باشند که به میوفیبروبلاست تمایز یافته‌اند. در تومورهای اپی‌تلیالی، فیبروبلاست‌ها عمدتاً از طریق ترشح فاکتورهای رشد و کموکاین‌ها منجر به ایجاد یک ماتریکس خارج سلولی تغییر یافته شده و سیگنال‌های تکثیر و متاستاز را افزایش داده و نهایتاً منجر به تحریک پیشرفت تومور می‌شوند (۷). ماتریکس خارج سلولی نیز داربستی از سلول‌های التهابی، رگ‌های لنفی و عصب را تشکیل می‌دهد. به‌طور کلی، در پدیده متاستاز، تومورهای مهاجم بایستی توانایی حرکت، ظرفیت تجزیه ماتریکس خارج سلولی بافت، تشکیل رگ‌های خونی جدید، بقا در خون و تثبیت در یک محیط بافتی جدید را کسب کنند. در مطالعاتی که برای شناخت چگونگی کسب این قابلیت‌ها در سلول‌های سرطانی انجام شده، مشخص شده است TME اهمیت حیاتی در ایجاد این پدیده دارد. TME با ارسال سیگنال‌هایی به سلول‌های استرومایی یا غیر بدخیم و فعال کردن رونویسی برخی از ژن‌ها،

حمله تومور به بافت‌های دوردست و محیط جدید را تثبیت می‌کند (۸، ۹). هم‌چنین، سلول‌های پیش‌ساز آنژیوژن که تحت شرایط هیپوکسی به TME فراخوانده شده‌اند با متاستاز در ارتباط هستند. برخی از مطالعات نشان می‌دهند که مولکول‌هایی تحت عنوان miRNA تنظیم‌کننده اصلی این فعالیت بوده و منجر به تغییر فیبروبلاست‌ها در TME می‌شوند. MiR-21، miR-31، miR-214 و miR-155 نقش مهمی در تمایز فیبروبلاست‌های نرمال به CAF دارند (۱۰). هرچند عملکرد miRNAها در TME هنوز هم به‌طور کامل شناسایی نشده است، اما مطالعات حاکی از این است که miRNAهای تولید شده توسط سلول‌های TME، به‌خصوص CAFها، روی رشد تومور اثر می‌گذارند (۱۱). موسومسی و همکاران نقش miRNAها در TME را در سرطان پروستات نشان دادند. در مطالعه آن‌ها مشخص شد در این سرطان بیان miR-15a و miR-16 در فیبروبلاست‌های حاضر در TME کاهش می‌یابد و آنکوژن‌هایی مانند Bcl-2 و اجزای مسیر WNT توسط این miRNAها هدف‌گیری می‌شوند (۱۲).

استراتژی‌های مختلفی برای هدف قرار دادن اجزای TME در درمان سرطان پیشنهاد شده است (۲). مسدود نمودن فراخوانی و فعال‌سازی سلول‌های استرومال در TME یکی از این راهکارهاست و داروی Avastin در درمان سرطان کولون و گلیوبلاستوما بر همین اساس طراحی شده است. برخی داروها نیز میان‌کنش بین سلول‌های TME با تومور و یا آنژیوژن، ECM و ترکیبات التهابی در TME را مورد هدف قرار می‌دهند. siltuximab یک آنتی بادی ضد IL-6 انسانی است که مسیر فعالیت IL-6/STAT3 را در سلول‌های سرطانی مهار می‌کند و اثرات درمانی آن در مدل‌های زئوگرافت گزارش شده است. اثر این دارو نیز در فاز II کلینیکال تریال در سرطان تخمدان مقاوم به platinum در دست مطالعه است. شناسایی دقیق تر شبکه‌های ژنی و مسیرهای سلولی به بهبود درک ما از پاتوژن سرطان و پیشرفت روش‌های درمانی کمک می‌کند. بنابراین علاوه بر کنترل مسیرهای پیام‌رسان در داخل تومور، شناسایی TME مرتبط با آن نیز ضرورت دارد. اگرچه علی‌رغم شناسایی اهمیت TME در سرطان‌زایی، با توجه به

تعدد سلول‌های درگیر در آن، منشا ایجاد جهش‌های مولکولی در اجزای آن هنوز هم به‌طور کامل مشخص نشده است و نیازمند اجرای مطالعات گسترده در این زمینه می‌باشد.

### **تقدیر و تشکر**

بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی اراک و تمامی همکارانی که ما را در ارائه این پژوهش یاری نموده‌اند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌گردد.

### **سهم نویسندگان**

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

### **تضاد منافع**

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

**References**

1. Bullock MD, Pickard KM, Nielsen BS, Sayan AE, Jenei V, Mellone M, Mitter R, Primrose JN, Thomas GJ, Packham GK, Mirnezami AH. Pleiotropic actions of miR-21 highlight the critical role of deregulated stromal microRNAs during colorectal cancer progression. *Cell death & disease*. 2013; 4(6):e684.
2. Swartz MA, Iida N, Roberts EW, Sangaletti S, Wong MH, Yull FE, Coussens LM, DeClerck YA. Tumor microenvironment complexity: emerging roles in cancer therapy. *Cancer research*. 2012:canres-0122.
3. Powell AE, Anderson EC, Davies PS, Silk AD, Pelz C, Impey S, Wong MH. Fusion between Intestinal epithelial cells and macrophages in a cancer context results in nuclear reprogramming. *Cancer research*. 2011.
4. Anoushirvani AA, Aghabozorgi R, Ahmadi A\*, Arjomandzadegan M, Khalili S, Sahraei M, Fereydouni T, Khademi Z. Association of rs1042522 SNP with clinicopathologic factors of breast cancer patients in the Markazi province of Iran, accepted OAMJMS. 2018; 1-10
5. Ungefroren H, Sebens S, Seidl D, Lehnert H, Hass R. Interaction of tumor cells with the microenvironment. *Cell Communication and Signaling*. 2011; 9(1):18.
6. Koehne CH, Dubois RN. COX-2 inhibition and colorectal cancer. *In Seminars in oncology* 2004; 31: 12-21. WB Saunders.
7. Lelièvre SA, Weaver VM, Nickerson JA, Larabell CA, Bhaumik A, Petersen OW, Bissell MJ. Tissue phenotype depends on reciprocal interactions between the extracellular matrix and the structural organization of the nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998; 95(25):14711-6.
8. Mittal K, Ebos J, Rini B. Angiogenesis and the tumor microenvironment: vascular endothelial growth factor and beyond. *In Seminars in oncology*. 2014; 2(41): 235-251. WB Saunders.
9. Ahmadi A, Khansarinejad B, Hosseinkhani S, Ghanei M, Mowla SJ. miR-199a-5p and miR-495 target GRP78 within UPR pathway of lung cancer. *Gene*. 2017; 620:15-22.
10. Soon P, Kiaris H. MicroRNAs in the tumour microenvironment: big role for small players. *Endocrine-related cancer*. 2013; 20(5):R257-67.
11. Anoushirvani AA, Ahmadi A\*, Aghabozorgi R, Khalili S, Sahraei M, Fereydouni T, Khademi Z. Gengenotypic Evaluation of Hsa-miR-433-3p Binding Site in the Regulatory Region of TYMS in Breast Cancer Patients. *Jams*. 2018; 21(131): 1-9.
12. Musumeci M, Coppola V, Addario A, Patrizii M, Maugeri-Sacca M, Memeo L, Colarossi C, Francescangeli F, Biffoni M, Collura D, Giacobbe A. Control of tumor and microenvironment cross-talk by miR-15a and miR-16 in prostate cancer. *Oncogene*. 2011; 30(41):4231.



# JAMS

Journal of Arak University of Medical Sciences  
2018; 21(6)

Journal Homepage: <http://jams.arakmu.ac.ir>



## Letter to Editor

### Tumor Microenvironment

Azam Ahmadi<sup>1</sup>, Ali Arash Anoushirvani<sup>2\*</sup>

1. Infectious Diseases Research Center (IDRC), Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

2. Khansari Hospital and Department of Internal Medicine, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

\* **Corresponding Author:** Ali Arash Anoushirvani; Khansari Hospital and Department of Internal Medicine, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Tel: +98 86 3417 3548. Email: [anoush\\_aa@yahoo.com](mailto:anoush_aa@yahoo.com)

#### Article history:

**Received:** 20 November 2018

**Accepted:** 19 December 2018

**Published online:** 22 December 2018

Cancer is a multifactorial Disorder caused by variations in multiple genes coupled with environmental risk factors. The genes involved in the carcinogenesis can be classified into several groups, including proto-oncogenes, tumor suppressor genes, genes involved in genome stability and cell migration. The accumulations of genetic changes lead to tumor mass and formation of new blood vessels to grow. The tumor is not a collection of single cells and has bilateral interactions with its environments. The tumor microenvironment (TME) has a similar function to stem cells niches that affect tumor progression and metastasis. The study of this environment is effective in diagnosis and treatment of cancer and provides valuable and new information for controlling tumor malignancy and risk assessment (1). This paper focuses on TME components and the molecular targets for cancer treatment. Investigating of TME by cellular and molecular profiles indicated that there are different types of cells in this environment that promote neoplastic changes and metastasis and protect the tumor from the immune system and lead to resistance to treatment (2). Among the different types of cells present in the TME, including parenchymal tumor, fibroblasts, epithelial and inflammatory cells, extracellular matrix and signaling molecules, blood and lymph vessels, the highest number of cells are fibroblasts. In the early stages of carcinogenesis, normal fibroblasts prevent tumor growth. The genetic changes of these cells, with the help of inflammatory agents, release the growth factors that directly inhibit tumor-stimulating cells or indirectly inhibit apoptosis by stimulating growth and inducing angiogenesis. Therefore, a complex system of interactions is created by the involvement of a variety of cellular factors and molecular signals (3,4). Within the TME infrastructure, there are interactions of tumor cells with extracellular matrix (ECM), tumor-associated macrophages (TAMs), cancer-associated fibroblasts (CAFs), mesenchymal stem cells (MSCs) and endothelial cells (EC). These communications have been established with the help of chemokines, growth factors, matrix metalloproteases (MMPs) and ECM proteins, that lead to migration, invasion to distant organs and metastasis (5). TME restores tissue and induces metabolic changes in the tumor by making changes in the stromal and immune cells. This remodeling in a TME is similar to around of scar surrounded by different cells (6). Based on tissue type's cancers, more than 40% of the CAFs can be derived from bone marrow progenitors that are recruited to the growing TME. Although CAFs may also be derived of epithelial cancer cells or stained fibroblasts that differentiate into myofibroblasts. In epithelial tumors, fibroblasts, mainly through the secretion of growth factors and chemokines, led to an altered ECM, and

increase signals of proliferation and metastasis, and ultimately lead to tumor progression (7). The ECM also accumulated a scaffold of inflammatory and immune cells, lymph and nerve arteries. In general, in the metastatic phenomenon, the invasive tumors should be able to move, to break up the extracellular matrix of the tissue, to form new blood vessels, to survive in the blood and to stabilize in a new tissue environment. In studies that have been conducted to understand how these capabilities are achieved in cancer cells, TME has been identified as critical to the development of this phenomenon. TME stabilizes invasion of tumor to distant organs via signals to stromal or non-malignant cells and activation of transcription of genes (8,9). Also, angiogenesis precursor cells that are recruited to TME under hypoxic conditions are associated with metastasis. Some studies have shown that miRNA molecules are the main regulator of this activity, leading to changes in fibroblasts in the TME. MiR-21, miR-31, miR-214 and miR-155 play an important role in differentiation of normal fibroblasts to CAF (10). Although miRNAs in TME have not yet been fully identified, some studies indicated that miRNAs produced by TME cells and specially CAFs affect on tumor growth (11). Musumeci and colleagues showed the role of miRNAs in TME in prostate cancer. Their study found that expression of miR-15a and miR-16 down-regulated in fibroblasts of TME in prostate cancer. MiRNAs target oncogenes such as Bcl-2 and WNT pathway components (12). Several strategies have been proposed to remodel TME components in cancer treatment (2). Blocking the recruitment and activation of stromal cells in TME is one of these molecular approaches. Based on this strategy, Avastin has been designed to treat clone and glioblastoma cancer. Some drugs also block the interaction between the TME cells with the tumor and angiogenesis, ECM and inflammatory compounds in TME. Siltuximab is a human anti-IL-6 antibody that inhibits the pathway of IL-6 / STAT3 in cancer cells and its therapeutic effects have been reported in xenografet models. The effect of this drug in the Phase II clinical trials in platinum-resistant ovarian cancer is under survey. More accurate identification of gene networks and cell pathways will help us improve our understanding of the pathogenesis of cancer and the advancement of therapeutic approaches. Therefore, in addition to controlling the signaling pathway inside the tumor, it is also necessary to identify the TME. Although, despite the recognition of the importance of TME in carcinogenesis, due to the multiplicity of involved cells, the origin of molecular mutations in its components is still not fully detected and requires extensive research in this area.

© Copyright (2018) Arak University of Medical Sciences

Cite this article as: Ahmadi A., Anoushirvani AA. Tumor Microenvironment. J Arak Uni Med Sci. 2018; 21(6): 1-6.