

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Ο διττός ρόλος των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων στον καρκίνο Πιθανές εφαρμογές για κυτταροθεραπεία

Τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα είναι αρχέγονα αδιαφοροποίητα κύτταρα που αποτελούνται από διακριτούς, ετερογενείς υποπληθυσμούς. Συνολικά χαρακτηρίζονται από ορισμένες κοινές ιδιότητες, όπως η αυτο-ανανέωση και η πολυδυναμία, ενώ, ανάλογα με την προέλευσή τους, παρουσιάζουν και κάποια μοναδικά χαρακτηριστικά. Η ικανότητα μετανάστευσης προς τραυματισμένους ιστούς καθώς και η χαμηλή ανοσογονικότητα τα έχουν αναδείξει ως ιδιαίτερα ελκυστικούς και υποσχόμενους διαμεσολαβητές για την κυτταροθεραπεία πολλών νόσων. Συγκεκριμένα, η ανακάλυψη ότι τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα διαθέτουν μια εγγενή τάση τροπισμού προς περιοχές ανάπτυξης όγκων, καθώς και αλληλεπίδρασης με το καρκινικό μικροπεριβάλλον, έχει ωθήσει τους ερευνητές προς την κατεύθυνση ανεύρεσης αποτελεσματικών πρωτοκόλλων για τη χρήση τους στην κυτταροθεραπεία του καρκίνου. Οι σύγχρονες προκλινικές θεραπευτικές προσεγγίσεις στηρίζονται τόσο στην απ' ευθείας αλληλεπίδραση μεταξύ βλαστικών και καρκινικών κυττάρων, όσο και στα αποτελέσματα της παρακρινούς δράσης των βλαστικών κυττάρων στα κύτταρα του όγκου. Οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν τη χρήση τόσο αφελών, όσο και γενετικά τροποποιημένων βλαστικών κυττάρων ως φορέων αντικαρκινικών ουσιών ή γονιδίων για τη στόχευση των καρκινικών κυττάρων. Ωστόσο, παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα που έχει επιδείξει η χρήση γενετικά τροποποιημένων κυττάρων σε διάφορα προκλινικά μοντέλα καρκίνου, εγείρονται αρκετά θέματα ασφάλειας, λόγω της χρήσης ιικών φορέων. Επί πλέον, πειράματα μελέτης της αλληλεπίδρασης καρκινικών με αφελή βλαστικά κύτταρα, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*, καταλήγουν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα, καταστέλλοντας ή σε άλλες περιπτώσεις προωθώντας την ανάπτυξη των όγκων. Αυτή η εντελώς αντίθετη σε ορισμένες περιπτώσεις δράση που έχουν τα συγκεκριμένα κύτταρα έχει συσχετιστεί με ποικίλους παράγοντες, μεταξύ των οποίων είναι η προέλευση των χρησιμοποιούμενων βλαστικών κυττάρων, ο τύπος του καρκίνου και οι συνθήκες του πειράματος. Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι η παρουσίαση των διαφόρων χαρακτηριστικών των ετερογενών πληθυσμών βλαστικών κυττάρων, των τρόπων αλληλεπίδρασής τους με το μικροπεριβάλλον των όγκων, καθώς και των έως τώρα πειραματικών αποτελεσμάτων της χρήσης των αφελών και γενετικά τροποποιημένων βλαστικών κυττάρων σε διάφορους τύπους καρκίνου.

1. ΓΕΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ, ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΒΛΑΣΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

Τα βλαστοκύτταρα είναι αρχέγονα κύτταρα, τα οποία συμβάλλουν στη δημιουργία όλων των κυτταρικών τύπων του ανθρώπινου σώματος. Ο όρος «βλαστικά» περιγράφει το γεγονός ότι τα κύτταρα αυτά λειτουργούν ως παρακαταθήκη από την οποία δημιουργούνται άλλα κύτταρα. Διαθέτουν μοναδική ικανότητα για αυτο-ανανέωση, διαφοροποίηση

σε πολλούς διαφορετικούς τύπους κυττάρων και, υπό ειδικές συνθήκες (φυσιολογικές ή πειραματικές), μπορούν να διαφοροποιηθούν σε πιο εξειδικευμένα είδη, ώστε να γίνει αποκατάσταση κυττάρων τα οποία έχουν υποστεί βλάβη.

Βάσει της ικανότητας διαφοροποίησής τους σε έναν ή περισσότερους κυτταρικούς τύπους, τα βλαστοκύτταρα χαρακτηρίζονται ως μονοδύναμα (unipotent), πολυδύναμα (multipotent), πλειοδύναμα (pluripotent) και ολοδύναμα

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2017, 34(6):737-744
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2017, 34(6):737-744

Μ. Γουλιελμάκη,
Μ. Μαργαρίτη,
Ν. Χουρί,
Κ. Γεωργαδάκη,
Β. Ζουμπουρλής,
Ι. Χριστοδούλου

Μονάδα Βιοϊατρικών Εφαρμογών,
Ινστιτούτο Βιολογίας, Φαρμακευτικής
Χημείας και Βιοτεχνολογίας,
Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα

The dual role of mesenchymal
stem cells in cancer: Putative
applications for cytotherapy

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Βλαστικά κύτταρα
Καρκίνος
Κυτταροθεραπεία
Στοχευμένες θεραπείες
Τροπισμός

Υποβλήθηκε 28.11.2016
Εγκρίθηκε 9.12.2016

(totipotent). Σύμφωνα με τη συγκεκριμένη ταξινόμηση, τα εμβρυϊκά βλαστικά κύτταρα (embryonic stem cells, ESCs) ανήκουν στην κατηγορία των πλειοδύναμων κυττάρων, αφού μπορούν να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα και των τριών βλαστικών στιβάδων, ενώ τα μεσεγγυματικά βλαστικά κύτταρα (mesenchymal stem cells, MSCs) είναι πολυδύναμα.

Όσον αφορά στα MSCs, έχει δειχθεί ότι εμπλέκονται στην επούλωση τραυμάτων και στην αναγέννηση των ιστών, ενώ έχουν, επίσης, αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκατασταλτικές ιδιότητες. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι, μετά από εμφύτευση σε περιοχές τραύματος, τα MSCs διαφοροποιήθηκαν σε κύτταρα συνδετικού ιστού, υποστήριξαν τη νεο-αγγειογένεση, ενώ υπήρξε έκκριση κυτταροκινών και αυξητικών παραγόντων, που διευκόλυναν την επούλωση και την αναγέννηση του ιστού. Επί πλέον, λόγω των πολύπλοκων ανοσορρυθμιστικών ιδιοτήτων τους, τα MSCs έχουν τη δυνατότητα της αντιμετώπισης φλεγμονών, της καταστολής ανοσοαποκρίσεων του ξενιστή και της πρόληψης της ίνωσης.¹

Τα MSCs καταλήγουν στις θέσεις αιμοποίησης, φλεγμονής ή τραυματισμού, καθώς και σε συμπαγείς όγκους μέσω μιας διαδικασίας η οποία ονομάζεται τροπισμός. Η δυνατότητα τροπισμού των MSCs στα σημεία τραυματισμών έχει ενθαρρύνει τις έρευνες αναφορικά με την πιθανότητα χρήσης αυτών των κυττάρων ως μέσα μεταφοράς γονιδίων και φαρμάκων, απαραίτητων για τη θεραπεία του καρκίνου.² Επιπρόσθετα, έρευνες έχουν δείξει ότι τα αφελή MSCs αναστέλλουν την ανάπτυξη όγκων, προτρέποντας με αυτόν τον τρόπο τη χρήση τους ως αναστολείς των όγκων *in vivo*.³ Ωστόσο, υπάρχουν και έρευνες από τις οποίες φαίνεται ότι η συγχωρήγηση των MSCs μπορεί να προωθήσει την ανάπτυξη διαφορετικών τύπων καρκίνου *in vivo*, ενδεχομένως λόγω των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων των MSCs.^{4,5}

Τα MSCs μπορούν να απομονωθούν από πολλούς τύπους ενηλίκων (adult) και εμβρυϊκών (fetal) ιστών, με παρόμοιες μεθοδολογίες.⁶ Ο μυελός των οστών (BM) και ο λιπώδης ιστός (AT) είναι πλούσιες πηγές MSCs, ενώ απομόνωσή τους μπορεί, επίσης, να προκύψει και από άλλους ιστούς ενηλίκων, περιλαμβανομένων των νεφρών, του δέρματος και του παραθυρεοειδούς αδένου.⁷ Τα MSCs ή κύτταρα παρόμοια με αυτά έχουν επίσης απομονωθεί από ιστούς εμβρύων, όπως δέρμα, αίμα ομφάλιου λώρου (cord blood), ομφάλιο λώρο (UC) και πλακούντα.⁸

Έχει αναφερθεί ότι, μεταξύ των πληθυσμών των MSCs, τα κύτταρα τα οποία έχουν προέλθει από εμβρυϊκό ιστό παρουσιάζουν πλεονεκτήματα έναντι εκείνων που προέρχονται από ιστούς ενηλίκων. Τα εν λόγω πλεονεκτήματα είναι η μεγαλύτερη πολλαπλασιαστική ικανότητα και σταθερότητα όσον αφορά στον καρύοτύπο τους μέσα στην

καλλιέργεια, η μεγαλύτερη ευκολία γενετικού χειρισμού *ex vivo*, τα μεγαλύτερα ποσοστά επιβίωσης κατά τη διάρκεια της κρυοσυντήρησης και η αυξημένη απόκριση σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα.⁹ Επί πλέον, γίνεται πιο εύκολη απομόνωση, καθώς τα συγκεκριμένα κύτταρα μπορούν να εξαχθούν από ιστούς οι οποίοι θεωρούνται ιατρικά απόβλητα, όπως είναι ο ομφάλιος λώρος. Με αυτόν τον τρόπο αποφεύγεται η δημιουργία ηθικών ζητημάτων όσον αφορά στη διαδικασία χρήσης των συγκεκριμένων κυττάρων. Τέλος, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι τα εμβρυϊκά MSCs είναι λιγότερο ανοσογόνα, γεγονός το οποίο έχει ως αποτέλεσμα ο οργανισμός να μην τα απορρίπτει μετά τη μεταμόσχευση.¹⁰

Πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στις αντικαρκινικές λειτουργίες των νεογονικών MSCs, όπως τα κύτταρα του Wharton τα οποία προέρχονται από τον ομφάλιο λώρο (Wharton's jelly-derived MSCs, WJ-MSC), θέλοντας με αυτόν τον τρόπο να τονίσουν τα εν λόγω πρωταρχικά χαρακτηριστικά που καθιστούν τα συγκεκριμένα κύτταρα μη ογκογόνα. Τα WJ-MSCs επιδεικνύουν μετριοπαθή έκφραση γονιδίων πολυδυναμίας, υψηλά επίπεδα ογκοκατασταλτικών γονιδίων και έκκριση αυξητικών παραγόντων και κυτταροκινών, οι οποίες αναστέλλουν την ανάπτυξη του όγκου.¹¹⁻¹³

2. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΡΟΠΙΣΜΟΥ ΤΩΝ MSCs ΚΑΙ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑ ΜΕ ΤΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

Τροπισμός είναι η διαδικασία με την οποία τα κύτταρα μεταναστεύουν και εμφυτεύονται σε ιστό, όπου μπορούν, συνακόλουθα, να ασκούν τοπικές λειτουργικές επιδράσεις. Επαρκώς τεκμηριωμένο είναι το γεγονός ότι τα MSCs μεταναστεύουν σε περιοχές τραυματισμών, έτσι ώστε να υποστηρίξουν την ανακατασκευή του ιστού, την ομοιοστάση των βλαστικών κυττάρων και τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού. Σε περίπτωση καρκίνου, οι όγκοι μπορεί να θεωρηθούν χρόνιες πληγές από τον οργανισμό και έτσι γίνεται προσέλκυση των MSCs κατ' αντίστοιχο τρόπο με την προσέλκυσή τους σε έναν τραυματισμένο ιστό.¹⁴

Έχει αποδειχθεί ότι ο τροπισμός και η μετανάστευση των MSCs σε περιοχές όγκων διαμεσολαμβάνεται από έκκριση ουσιών, όπως της χημειοτακτικής πρωτεΐνης των μονοκυττάρων-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1 ή CCL2) σε πρωτογενείς καρκίνους του μαστού ή του προερχόμενου από τα κύτταρα του στρώματος παράγοντα 1 (stromal cell-derived factor 1, SDF-1) στον καρκίνο του προστάτη, στον καρκίνο του παχέος εντέρου και στον καρκίνο του μαστού *in vitro*.¹⁵ Επί πλέον, σε περιπτώσεις κακοήθους γλοιώματος η προσέλκυση MSCs επιτυγχάνεται μέσω της αλληλεπίδρασής τους με ένα ευρύ φάσμα κυτταροκινών

οι οποίες σχετίζονται με την αγγειογένεση, περιλαμβανομένων των IL-8, TGF-β και VEGF που εκκρίνονται από τα καρκινικά κύτταρα.¹⁶ Επιπρόσθετα, ένα συστατικό της εξωκυττάριας ουσίας, η μητρική μεταλλοπρωτεϊνάση 1 (matrix metalloproteinase 1, MMP-1), διεγείρει τον τροπισμό των MSCs μέσω διάσπασης και επακόλουθης ενεργοποίησης ενός υποδοχέα πρωτεΐνης G, ο οποίος ενεργοποιείται μέσω πρωτεάσης, του υποδοχέα (PAR)-1.¹⁷ Άλλοι μηχανισμοί που συμβάλλουν στην ικανότητα τροπισμού των MSCs περιλαμβάνουν την έκκριση seleκτίνης P, MMP-2 και ενός αριθμού κυτταροκινών.¹⁸

Βασικό ρόλο στην επικοινωνία των MSCs με τα κύτταρα του ενδοθηλίου κατέχει η αλληλεπίδραση των μορίων κυτταρικής προσκόλλησης α4/β1-VCAM-1.¹⁸ Στο ίδιο πλαίσιο, η αλληλεπίδραση μεταξύ των ιντεγκρινών α4/β1, οι οποίες βρίσκονται στα MSCs, και της θέσης δέσμευσής τους επάνω στη φιμπρονεκτίνη της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (ECM) έχει αναφερθεί ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μετανάστευση των MSCs στο εξωκυττάριο πλέγμα.¹⁹

Όσον αφορά στον καρκίνο, τα MSCs τα οποία έχουν προσελκυθεί από τον όγκο αλληλεπιδρούν με το μικροπεριβάλλον του. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αναδιαμόρφωσή του και την προώθηση της εξέλιξης του καρκίνου. Έχει παρατηρηθεί ότι τα συγκεκριμένα MSCs μετατρέπονται σε ινοβλάστες, οι οποίοι σχετίζονται με τον όγκο (tumor-associated fibroblasts, TAFs)²⁰ και προάγουν την αγγειογένεση και τις ιδιότητες διείσδυσης.²¹

Η δραστηριότητα των MSCs εντός του στρώματος του όγκου περιλαμβάνει αυξημένη έκφραση TGF-β, ο οποίος συμβάλλει στη διαδικασία μετατροπής του επιθηλίου σε μεσέγγυμα (EMT) και στην ανοσοκατασταλτική δραστηριότητα. Επί πλέον, τα MSCs απελευθερώνουν VEGF, ο οποίος συμβάλλει στη δημιουργία νέων αγγείων εντός του μικροπεριβάλλοντος του όγκου. Υπάρχει, επίσης, υποστήριξη τόσο της ανάπτυξης των κυττάρων του όγκου όσο και της επιβίωσής τους μέσω παραγωγής SDF-1.²⁰ Τέλος, τα MSCs εκκρίνουν τον συνδέτη 5 της CC-χημειοκίνης (CC-chemokine ligand 5, CCL5), γνωστό επίσης και ως RANTES, ο οποίος αλληλεπιδρά με ειδικούς υποδοχείς κυτταροκίνης, όπως οι CCR1, CCR3 ή CCR5. Η παρακρινής σηματοδότηση CCL5 βρέθηκε ότι προάγει την ικανότητα μετανάστευσης, διείσδυσης και μετάστασης των καρκινικών κυττάρων του μαστού.²²

3. ΑΦΕΛΗ MSCs: ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΥ ΚΑΙ ΚΥΤΤΑΡΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Όσον αφορά στα αφελή MSCs, τα αποτελέσματα ερευνών δίνουν πολύ αντικρουόμενα αποτελέσματα, αφού άλλες

μελέτες αναφέρουν ότι τα κύτταρα αυτά υποστηρίζουν και άλλες ότι αναστέλλουν την ανάπτυξη του καρκίνου. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία, οι ογκοκατασταλτικές ιδιότητες των MSCs σχετίζονται στενά με την προέλευσή τους. Έχει δειχθεί ότι πολυδύναμα κύτταρα που απομονώνονται από τη γέλη του Wharton (WJ) (το μεσέγγυμα το οποίο ομοιάζει με προστατευτικό υλικό μεταξύ των αγγείων του ιστού του UC), τα οποία ονομάζονται στρωματικά κύτταρα της μεσοκυττάριας ουσίας στον ομφάλιο λώρο (UC matrix stromal cells, UCMSCs),²³ έχουν ογκοκατασταλτικές ιδιότητες. Η ογκοκατασταλτική τους δράση εκφράζεται με τον περιορισμό της μεταστατικής ικανότητας των MDA-231 κυττάρων καρκίνου του μαστού όταν γίνει έγχυσή τους σε αθυμικά ποντίκια, τα οποία φέρουν ήδη ξενογραφήματα όγκων MDA-231.²⁴ Τα αποτελέσματα αυτά είναι πολύ ενδιαφέροντα, ωστόσο οι ανασταλτικές επιδράσεις των αφελών UCMSCs είναι ελάχιστα κατανοητές και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Επί πλέον, τα αποτελέσματα των UCMSCs και η αλληλεπίδρασή τους με τα καρκινικά βλαστοκύτταρα είναι άγνωστα. Αν και τα αφελή UCMSCs θα παρείχαν, θεωρητικά, μια απλή προσέγγιση στην κυτταροθεραπεία του καρκίνου, είναι πιθανόν να εμφανίσουν, σε ορισμένες περιπτώσεις, μια ασταθή συμπεριφορά όσον αφορά στη συνεισφορά στον καρκινικό φαινότυπο, σε αναλογία με άλλους πληθυσμούς MSCs.

4. ΔΙΕΓΕΡΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΣΤΑΛΤΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ

4.1. Βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών

Ένας μεγάλος αριθμός τόσο *in vivo* όσο και *in vitro* μελετών έχει δείξει ότι τα βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών (bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs) έχουν εμπλακεί αρνητικά στην παθοφυσιολογία του καρκίνου, προκαλώντας σε πολλές περιπτώσεις την ανάπτυξη και τη μετάσταση των όγκων σε πειραματικά μοντέλα κυτταροθεραπείας του καρκίνου. Ενδεικτικά, έχει βρεθεί ότι τα BM-MSCs προάγουν την ανάπτυξη σε μια πλειάδα κυτταρικών τύπων καρκίνου του μαστού *in vitro*,² αλλά και την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου σε BALB/c-nu/nu ποντίκια *in vivo*.²⁶

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν έρευνες οι οποίες υποστηρίζουν τον ανασταλτικό χαρακτήρα των BM-MSCs. Αρχικά, μια *in vitro* μελέτη έδειξε ότι όταν συγκαλλιεργήθηκαν ανθρώπινα BM-MSCs με καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου ποντικού τα BM-MSCs αποδείχθηκαν τοξικά για τα καρκινικά κύτταρα.²⁷ Συνακόλουθα, μια *in vivo* μελέτη λίγα έτη αργότερα έδειξε ότι όταν BM-MSCs

κύτταρα χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως σε ένα μοντέλο ποντικού με σάρκωμα Karosi παρατηρήθηκε τροπισμός των κυττάρων στην περιοχή του όγκου και δυναμική αναστολή της ανάπτυξής του.²⁸

4.2. Βλαστικά κύτταρα του λιπώδους ιστού

Όσον αφορά στα βλαστικά κύτταρα του λιπώδους ιστού (adipose tissue-derived mesenchymal stem cells, AT-MSCs), έχει γίνει προσπάθεια ανάπτυξης πρωτοκόλλων για την κυτταροθεραπεία του καρκίνου, λόγω της σχετικά μεγαλύτερης ευκολίας με την οποία καλλιεργούνται και απομονώνονται σε σχέση με τα BM-MSCs. Ωστόσο, τα αποτελέσματα που προκύπτουν είναι ασταθή και ποικίλα, ακόμη και μέσα στην ίδια έρευνα. Ενδεικτικά, μετά από ταυτόχρονη υποδόρια ένεση των AT-MSCs και καρκινικών κυττάρων μαστού σε ποντικό παρατηρήθηκε προαγωγή του σχηματισμού και της ανάπτυξης του όγκου, ενώ υπήρξαν τα ίδια αποτελέσματα και σε *in vitro* πειράματα.²⁹

Αντίθετα, άλλες *in vitro* μελέτες έδειξαν αναστολή της βιωσιμότητας τριών διαφορετικών κυτταρικών σειρών γλοιοβλαστώματος μετά από καλλιέργειά τους μαζί με AT-MSCs.³⁰ Επιπρόσθετα, σε *in vivo* μελέτη σε μοντέλο ποντικού, μετά από εισαγωγή AT-MSCs παρατηρήθηκε αναστολή της μετάστασης στους πνεύμονες και του πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων μέσω επαγωγής της απόπτωσης.³¹

4.3. Βλαστικά κύτταρα του ομφάλιου λώρου

Στην περίπτωση των βλαστικών κυττάρων του ομφάλιου λώρου (umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, UC-MSCs), πρόσφατες *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι συμβάλλουν στην προαγωγή της ογκογένεσης σε κάποιες περιπτώσεις. Σύμφωνα με τους Liu et al, τα UC-MSCs αύξησαν τη διεισδυτική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων του ήπατος σε μια 3D καλλιέργεια. Από την άλλη όμως πλευρά, δεν επηρέασαν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.³² Επί πλέον, μετά από καλλιέργεια καρκινικών κυττάρων του μαστού σε καλλιεργητικό μέσο όπου προηγουμένως καλλιεργήθηκαν UC-MSCs, παρατηρήθηκε προαγωγή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού αλλά και αύξηση της μεταστατικής δυναμικής των καρκινικών κυττάρων.³³

Σε άλλες μελέτες έχει βρεθεί ότι τα πολυδύναμα αυτά βλαστικά κύτταρα μπορεί να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην κυτταροθεραπεία του καρκίνου.³⁴ Για παράδειγμα, έχει δείχθει ότι μη τροποποιημένα «αφελή» UC-MSCs του ανθρώπου μπορούν να αποικίσουν τα σημεία των

όγκων μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, περιορίζοντας τη μεταστατική ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων του μαστού MDA-231 στους πνεύμονες αθυμικών ποντικών.²⁴ Επιπρόσθετα, μείωσαν την ανάπτυξη και το μέγεθος του όγκου του πνεύμονα μέσω της επαγωγής της απόπτωσης των βρογχοκυψελιδικών καρκινικών κυττάρων H358.³⁵ Σε μια άλλη έρευνα έγινε καλλιέργεια κυττάρων μελανώματος σε υπερκείμενο καλλιεργητικό μέσο UC-MSCs (conditioning medium of UC-MSC) και το αποτέλεσμα ήταν η καταστολή της μελανογένεσης, η οποία αποδόθηκε στην παραγωγή από τα UC-MSCs μεγάλων ποσοτήτων του παράγοντα TGF-β1, γνωστού αναστολέα της ανάπτυξης του μελανώματος.³⁶ Μεγάλο ενδιαφέρον παρουσιάζει, επί πλέον, το γεγονός ότι τα UC-MSCs του ποντικού επιβράδυναν επίσης την ανάπτυξη του καρκίνου και υπήρξε αύξηση της επιβίωσης ποντικών που έφεραν όγκους είτε στο πάγκρεας³⁷ είτε στους πνεύμονες.³⁸ Τέλος, διενεργήθηκε μελέτη η οποία βασίστηκε στην προαγωγή του καρκίνου σε ορισμένες, κυρίως *in vitro*, περιπτώσεις και, βάσει των αποτελεσμάτων, προτάθηκε ότι μια προ-θεραπεία των UC-MSCs με IL-6 θα μπορούσε να εξαλείψει τις ευοδωτικές τους επιδράσεις σε καρκινικά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα.³⁹

5. ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΑ MSCs ΩΣ ΜΕΣΑ ΜΕΤΑΦΟΡΑΣ ΟΓΚΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

Εκτός από τα πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα των πρωτοκόλλων χρήσης μη τροποποιημένων MSCs στην κυτταροθεραπεία του καρκίνου, η μοναδική ικανότητα τροπισμού και ενσωμάτωσης των συγκεκριμένων κυττάρων στις θέσεις ανάπτυξης του όγκου τα καθιστά ιδανικούς υποψήφιους ώστε να τροποποιηθούν γενετικά και να μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέσα μεταφοράς ογκοστατικών μορίων ή μορίων αναστολής του καρκίνου. Με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατόν να αυξηθούν οι ογκοκατασταλτικές ιδιότητες των εν λόγω κυττάρων.

Τα MSCs μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέσα μεταφοράς αντικαρκινικών ουσιών άμεσα στο μικροπεριβάλλον του όγκου, όπου εμφυτεύονται και συμμετέχουν στη στρωματική ανάπτυξη. Η εν λόγω προσέγγιση, η οποία ομοιάζει με «Δούρειο Ίππο», χρησιμοποιεί την πρόσληψη ινοβλαστών, όπως τα MSCs, στο σημείο του όγκου ως θεραπευτικό εργαλείο παραγωγής ή απελευθέρωσης ισχυρών αντικαρκινικών παραγόντων *in situ*. Για παράδειγμα, MSCs (BM-MSC, UC-MSC και AT-MSC) τα οποία εκφράζουν IFN-β έχουν χρησιμοποιηθεί επιτυχώς έναντι καρκίνου του πνεύμονα,^{35,40} καρκίνου του μαστού^{41,42} και γλοιώματος του εγκεφάλου.⁴³

6. ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΥΤΤΑΡΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

6.1. Βλαστικά κύτταρα του μυελού των οστών

Σε τρεις διαφορετικές έρευνες, δύο *in vivo* και μία *in vitro*, χρησιμοποιήθηκαν γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα τα οποία είχαν τη δυνατότητα έκκρισης INF-β. Όσον αφορά στα *in vivo* πειράματα, παρατηρήθηκε αύξηση των ποσοστών επιβίωσης ποντικών με μοσχεύματα γλοιώματος, μετά από έγχυση των BM-MSCs,⁴³ αλλά και αναστολή της ανάπτυξης όγκων στο πάγκρεας αθυμικών ποντικών.⁴⁴ Αντίστοιχα, στην περίπτωση ενός *in vitro* μοντέλου χρόνιας μυελοειδούς λευχαιμίας, παρατηρήθηκε αναστολή του πολλαπλασιασμού και απόπτωση των καρκινικών κυττάρων.⁴⁵

Σε άλλες *in vivo* έρευνες χρησιμοποιήθηκαν BM-MSCs, τα οποία τροποποιήθηκαν γενετικά ώστε να εκκρίνουν ιντερλευκίνη 12 (IL-12)⁴⁶ ή τον παράγοντα νέκρωσης α (tumor necrosis factor, TNF-α).⁴⁷ Η πρώτη περίπτωση αφορούσε σε ποντίκια τα οποία έφεραν μελάνωμα με μετάσταση στους πνεύμονες. Μετά από θεραπεία με τα γενετικώς τροποποιημένα BM-MSCs παρατηρήθηκε μείωση της μετάστασης των όγκων στον πνεύμονα, ενώ υπήρξε επίσης επιβράδυνση στην ανάπτυξη του μελανώματος και αύξηση του χρόνου επιβίωσης των ποντικών. Στη δεύτερη περίπτωση ο καρκίνος εντοπιζόταν στον προστάτη και μετά τη θεραπεία παρατηρήθηκε αναστολή του πολλαπλασιασμού και αύξηση του ρυθμού απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων.

Από τα παραπάνω, αλλά και από άλλες έρευνες με γενετικώς τροποποιημένα BM-MSCs, εξάγεται το συμπέρασμα ότι τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα έχουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα όταν χρησιμοποιηθούν ως μέσα μεταφοράς, σε σύγκριση με τα μη τροποποιημένα κύτταρα. Ιδιαίτερα στην περίπτωση της INF-β, η μεταφορά και η έκκριση της ουσίας τοπικά στην περιοχή όπου αναπτύσσεται ο όγκος συμβάλλει σημαντικά στη διαδικασία αντιμετώπισης προβλημάτων που σχετίζονται με την τοξικότητά της, όταν αυτή χορηγείται σε υψηλές δόσεις ως μέρος συμβατικών θεραπειών του καρκίνου.

6.2. Βλαστικά κύτταρα του λιπώδους ιστού

Τα AT-MSCs έχουν δύο σημαντικά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με άλλους τύπους μεσεγχυματικών κυττάρων. Το πρώτο πλεονέκτημα είναι η αφθονία τους εντός του λιπώδους ιστού και το δεύτερο η ευκολία με την οποία μπορούν να απομονωθούν. Τα χαρακτηριστικά αυτά καθιστούν τα AT-MSCs ιδανικούς υποψήφιους για τον έλεγχο γονιδίων υπεύθυνων για τη σύνθεση αντικαρκινικών ουσιών.^{48,49} Σε συνδυασμό με μια σχετικά εύκολη, αποτελεσματική αλλά και ασφαλή για τον οργανισμό μεθοδολογία γενετικής

τροποποίησης, τα AT-MSCs πιθανόν να αντιπροσωπεύουν μια βέλτιστη στρατηγική για την κυτταροθεραπεία του καρκίνου.

Μέχρι στιγμής, γενετικώς τροποποιημένα AT-MSCs έχουν χρησιμοποιηθεί ως μέσα μεταφοράς ουσιών για τη θεραπεία του καρκίνου σε ζωικά μοντέλα, με άκρως ενθαρρυντικά αποτελέσματα για περιπτώσεις όπως ο καρκίνος του προστάτη,⁵⁰ το γλιοβλάστωμα,³⁰ το μελάνωμα⁵¹ και ο καρκίνος του παχέος εντέρου.⁵²

6.3. Βλαστικά κύτταρα του ομφάλιου λώρου

Τα UC-MSCs φαίνεται ότι αποτελούν τον ιδανικό τύπο κυττάρων για θεραπεία του καρκίνου, λόγω των εγγενών ανασταλτικών ιδιοτήτων τους. Επί πλέον, η μικρή ανοσογονικότητα και η μηδενική ογκογονικότητα των UC-MSCs του ανθρώπου τα καθιστά άκρως επιτυχή μέσα μεταφοράς ουσιών, τα οποία δυνητικά μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε πλειάδα ασθενών.

Έτσι, αφελή UC-MSCs κατέστειλαν την καρκινική ανάπτυξη *in vivo* στην πλειονότητα των πειραμάτων που διεξήχθησαν. Επί πλέον, γενετικά τροποποιημένα UC-MSCs τα οποία είχαν τη δυνατότητα έκκρισης INF-β ήταν σε θέση να μειώσουν τον ρυθμό πολλαπλασιασμού καρκινικών κυττάρων του μαστού (MDA-MB-231)^{42,53} αλλά και να προκαλέσουν απόπτωση σε καρκινικά κύτταρα των βρογχοκυψελίδων (H358/SW1573).³⁵

Σε διαφορετική έρευνα, γενετικά τροποποιημένα UC-MSCs του ανθρώπου, τα οποία είχαν τη δυνατότητα έκκρισης IL-12 ποντικού, παρέτειναν την επιβίωση ποντικών με γλοιώμα, ενώ η πλέον ενδιαφέρουσα παρατήρηση που προέκυψε ήταν ότι στα ζώα στα οποία δόθηκε η αγωγή υπήρξαν στη συνέχεια ογκοειδικές αντιδράσεις μνήμης του οργανισμού.⁵⁴

Τέλος, άλλη μια προσέγγιση για τη θεραπεία του καρκίνου θεωρείται η υπερέκφραση ογκοκατασταλτικών γονιδίων μέσω γενετικά τροποποιημένων MSCs. Για τον σκοπό αυτόν έγινε μελέτη, η οποία έδειξε ότι UC-MSCs που είχαν τη δυνατότητα έκφρασης φολλιστατίνης (FST) ανέστειλαν τον πολλαπλασιασμό καρκινικών κυττάρων του μαστού *in vitro*, ενώ *in vivo* παρατηρήθηκε απόπτωση των καρκινικών κυττάρων και επιβράδυνση του μηχανισμού της μετάστασης.⁵⁵

7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα μεσεγχυματικά βλαστικά κύτταρα απομονώνονται από πολλούς τύπους τόσο ενήλικων όσο και εμβρυϊκών

ιστών, περιλαμβανομένων του μυελού των οστών, του λιπώδους ιστού και του ομφάλιου λώρου. Αυτά τα κύτταρα έχουν μοναδικές ιδιότητες, οι οποίες τα καθιστούν ιδανικούς υποψήφιους για την κυτταροθεραπεία του καρκίνου. Η ικανότητα τροπισμού των κυττάρων αποτελεί, ίσως, την πλέον σημαντική τους ιδιότητα. Ωστόσο, τα MSCs που αλληλεπιδρούν τόσο με τα κύτταρα του όγκου όσο και με το περιβάλλον του μπορεί να συνεισφέρουν είτε στην ενίσχυση είτε στην καταστολή του καρκίνου. Οι ογκογόνες ή οι ογκοκατασταλτικές ιδιότητες των MSCs εξαρτώνται από πολλές διαφορετικές παραμέτρους, οι οποίες κρίνονται καθοριστικές όσον αφορά στην έκβαση των θεραπειών

με χρήση των συγκεκριμένων κυττάρων. Ένα ενδιαφέρον εύρημα των *in vivo* και *in vitro* μελετών είναι το γεγονός ότι τα αφελή UC-MSCs ξεχωρίζουν ως ένα αποτελεσματικό κυτταρικό εργαλείο κατά του καρκίνου, επιδεικνύοντας μια ανασταλτική συμπεριφορά σε πλειάδα συνθηκών και καρκινικών τύπων. Βάσει αυτών των ιδιοτήτων έγιναν πρόσφατα προσπάθειες χρησιμοποίησης των MSCs ως μέσων μεταφοράς αντικαρκινικών μορίων, ώστε να επιτευχθεί αύξηση των κατασταλτικών ιδιοτήτων των κυττάρων. Παρ' όλα αυτά, εξακολουθεί να υπάρχει ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης για την κατοχύρωση της ασφάλειας κατά τη χρήση των συγκεκριμένων κυττάρων.

ABSTRACT

The dual role of mesenchymal stem cells in cancer: Putative applications for cytotherapy

M. GOULIELMAKI, M. MARGARITI, N. KHOURY, K. GEORGADAKI, V. ZOUMPOURLIS, I. CHRISTODOULOU
Unit of Biomedical Applications, Institute of Biology, Medicinal Chemistry and Biotechnology, National Hellenic Research Foundation, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2017, 34(6):737–744

Mesenchymal stem cells are primitive, undifferentiated cells which consist of distinct, heterogeneous subpopulations. They have common characteristics such as self-renewal and pluripotency and, depending on their origin, they also present some unique features. Their migration ability towards injured tissues, in combination with their low immunogenicity, highlights these cells as promising mediators for cell therapy against many diseases. In particular, the discovery that mesenchymal stem cells have an inherent tendency for tropism towards tumor sites, and that they interact with the tumor microenvironment, has prompted the search for efficient protocols for their use in cancer cell therapy. Current preclinical therapeutic approaches are based on both the direct interaction between stem and cancer cells, and the results of the paracrine effects of stem cells on tumor cells. Studies include the use of both naïve and genetically modified stem cells as carriers of anticancer agents or genes to target cancer cells. Despite the encouraging results in several preclinical models of cancer, the use of genetically modified stem cells raises important safety issues, due to the involvement of viral vectors. Furthermore, experiments on the interaction between tumor cells and naïve stem cells, both *in vitro* and *in vivo*, have led to contradictory results, in some cases suppressing, and in other cases promoting tumor growth. These completely opposite actions that these cells show have been related to various factors, among which are the source of the stem cells, the cancer type and the experimental conditions. This is a review of the various different characteristics of heterogeneous stem cell populations and how they interact with the microenvironment of tumors, and of the experimental results to date regarding the use of naïve and genetically modified stem cells in various types of cancer.

Key words: Cancer, Cytotherapy, Stem cells, Targeted therapy, Tropism

Βιβλιογραφία

- ULICNA M, DANISOVIC L, VOJTASSAK J. Does cell therapy and tissue engineering represent a promising treatment of diabetic foot ulcers? *Bratisl Lek Listy* 2010, 111:138–143
- STUDENY M, MARINI FC, DEMBINSKI JL, ZOMPETTA C, CABREIRA-HANSEN M, BEKELE BN ET AL. Mesenchymal stem cells: Potential precursors for tumor stroma and targeted-delivery vehicles for anticancer agents. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96:1593–1603
- RAMASAMY R, LAM EW, SOEIRO I, TISATO V, BONNET D, DAZZI F. Mesenchymal stem cells inhibit proliferation and apoptosis of tumor cells: Impact on *in vivo* tumor growth. *Leukemia* 2007, 21:304–310
- DJOUAD F, PLENCE P, BONY C, TROPEL P, APPARAILLY F, SANY J

- ET AL. Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood* 2003, 102:3837–3844
5. SPAETH EL, DEMBINSKI JL, SASSER AK, WATSON K, KLOPP A, HALL B ET AL. Mesenchymal stem cell transition to tumor-associated fibroblasts contributes to fibrovascular network expansion and tumor progression. *PLoS One* 2009, 4:e4992
 6. DOMINICI M, LE BLANC K, MUELLER I, SLAPER-CORTENBACH I, MARINI F, KRAUSE D ET AL. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2006, 8:315–317
 7. SHIH YR, KUO TK, YANG AH, LEE OK, LEE CH. Isolation and characterization of stem cells from the human parathyroid gland. *Cell Prolif* 2009, 42:461–470
 8. FLYNN A, BARRY F, O'BRIEN T. UC blood-derived mesenchymal stromal cells: An overview. *Cytotherapy* 2007, 9:717–726
 9. AMIT M, CARPENTER MK, INOKUMA MS, CHIU CP, HARRIS CP, WAKNITZ MA ET AL. Clonally derived human embryonic stem cell lines maintain pluripotency and proliferative potential for prolonged periods of culture. *Dev Biol* 2000, 227:271–278
 10. WEISS ML, ANDERSON C, MEDICETTY S, SESHAREDDY KB, WEISS RJ, VANDER WERFF I ET AL. Immune properties of human umbilical cord Wharton's jelly-derived cells. *Stem Cells* 2008, 26:2865–2874
 11. TONG CK, VELLASAMY S, TAN BC, ABDULLAH M, VIDYADARAN S, SEOW HF ET AL. Generation of mesenchymal stem cell from human umbilical cord tissue using a combination enzymatic and mechanical disassociation method. *Cell Biol Int* 2011, 35:221–226
 12. FONG CY, CHAK LL, BISWAS A, TAN JH, GAUTHAMAN K, CHAN WK ET AL. Human Wharton's jelly stem cells have unique transcriptome profiles compared to human embryonic stem cells and other mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev* 2011, 7:1–16
 13. GAUTHAMAN K, YEE FC, CHEYYATRAIVENDRAN S, BISWAS A, CHOOLANI M, BONGSO A. Human umbilical cord Wharton's jelly stem cell (hWJSC) extracts inhibit cancer cell growth *in vitro*. *J Cell Biochem* 2012, 113:2027–2039
 14. DVORAK HF. Tumors: Wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986, 315:1650–1659
 15. MENON LG, PICINICH S, KONERU R, GAO H, LIN SY, KONERU M ET AL. Differential gene expression associated with migration of mesenchymal stem cells to conditioned medium from tumor cells or bone marrow cells. *Stem Cells* 2007, 25:520–528
 16. BIRNBAUM T, ROIDER J, SCHANKIN CJ, PADOVAN CS, SCHICHOR C, GOLDBRUNNER R ET AL. Malignant gliomas actively recruit bone marrow stromal cells by secreting angiogenic cytokines. *J Neurooncol* 2007, 83:241–247
 17. HO IA, CHAN KY, NG WH, GUO CM, HUI KM, CHEANG P ET AL. Matrix metalloproteinase 1 is necessary for the migration of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells toward human glioma. *Stem Cells* 2009, 27:1366–1375
 18. RÜSTER B, GÖTTIG S, LUDWIG RJ, BISTRAN R, MÜLLER S, SEIFRIED E ET AL. Mesenchymal stem cells display coordinated rolling and adhesion behavior on endothelial cells. *Blood* 2006, 108:3938–3944
 19. VALENICK LV, HSIA HC, SCHWARZBAUER JE. Fibronectin fragmentation promotes alpha4beta1 integrin-mediated contraction of a fibrin-fibronectin provisional matrix. *Exp Cell Res* 2005, 309:48–55
 20. BALKWILL FR, CAPASSO M, HAGEMANN T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci* 2012, 125:5591–5596
 21. DIREKZE NC, HODIVALA-DILKE K, JEFFERY R, HUNT T, POULSOM R, OUKRIF D ET AL. Bone marrow contribution to tumor-associated myofibroblasts and fibroblasts. *Cancer Res* 2004, 64:8492–8495
 22. KARNOUB AE, DASH AB, VO AP, SULLIVAN A, BROOKS MW, BELL GW ET AL. Mesenchymal stem cells within tumour stroma promote breast cancer metastasis. *Nature* 2007, 449:557–563
 23. WANG HS, HUNG SC, PENG ST, HUANG CC, WEI HM, GUO YJ ET AL. Mesenchymal stem cells in the Wharton's jelly of the human umbilical cord. *Stem Cells* 2004, 22:1330–1337
 24. AYUZAWA R, DOI C, RACHAKATLA RS, PYLE MM, MAURYA DK, TROYER D ET AL. Naïve human umbilical cord matrix derived stem cells significantly attenuate growth of human breast cancer cells *in vitro* and *in vivo*. *Cancer Lett* 2009, 280:31–37
 25. SASSER AK, MUNDY BL, SMITH KM, STUDEBAKER AW, AXEL AE, HAIDET AM ET AL. Human bone marrow stromal cells enhance breast cancer cell growth rates in a cell line-dependent manner when evaluated in 3D tumor environments. *Cancer Lett* 2007, 254:255–264
 26. ZHU W, XU W, JIANG R, QIAN H, CHEN M, HU J ET AL. Mesenchymal stem cells derived from bone marrow favor tumor cell growth *in vivo*. *Exp Mol Pathol* 2006, 80:267–274
 27. LARMONIER N, GHIRINGHELLI F, LARMONIER CB, MOUTET M, FROMENTIN A, BAULOT E ET AL. Freshly isolated bone marrow cells induce death of various carcinoma cell lines. *Int J Cancer* 2003, 107:747–756
 28. KHAKOO AY, PATI S, ANDERSON SA, REID W, ELSHAL MF, ROVIRA II ET AL. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumor effects in a model of Kaposi's sarcoma. *J Exp Med* 2006, 203:1235–1247
 29. WEI HJ, ZENG R, LU JH, LAI WF, CHEN WH, LIU HY ET AL. Adipose-derived stem cells promote tumor initiation and accelerate tumor growth by interleukin-6 production. *Oncotarget* 2015, 6:7713–7726
 30. MATUSKOVA M, HLUBINOVA K, PASTORAKOVA A, HUNAKOVA L, ALTANEROVA V, ALTANER C ET AL. HSV-tk expressing mesenchymal stem cells exert bystander effect on human glioblastoma cells. *Cancer Lett* 2010, 290:58–67
 31. SUN B, ROH KH, PARK JR, LEE SR, PARK SB, JUNG JW ET AL. Therapeutic potential of mesenchymal stromal cells in a mouse breast cancer metastasis model. *Cytotherapy* 2009, 11:289–298
 32. LIU C, LIU Y, XU XX, GUO X, SUN GW, MA XJ. Mesenchymal stem cells enhance the metastasis of 3D-cultured hepatocellular carcinoma cells. *BMC Cancer* 2016, 16:566
 33. LI T, ZHANG C, DING Y, ZHAI W, LIU K, BU F ET AL. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promote proliferation and migration in MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cells through activation of the ERK pathway. *Oncol Rep* 2015, 34:1469–1477
 34. TROYER DL, WEISS ML. Wharton's jelly-derived cells are a primitive stromal cell population. *Stem Cells* 2008, 26:591–599
 35. MATSUZUKA T, RACHAKATLA RS, DOI C, MAURYA DK, OHTA N, KAWA-

- BATA A ET AL. Human umbilical cord matrix-derived stem cells expressing interferon-beta gene significantly attenuate bronchiolo-alveolar carcinoma xenografts in SCID mice. *Lung Cancer* 2010, 70:28–36
36. KIM ES, JEON HB, LIM H, SHIN JH, PARK SJ, JO YK ET AL. Conditioned media from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells inhibits melanogenesis by promoting proteasomal degradation of MITF. *PLoS One* 2015, 10:e0128078
37. DOI C, MAURYA DK, PYLE MM, TROYER D, TAMURA M. Cytotherapy with naïve rat umbilical cord matrix stem cells significantly attenuates growth of murine pancreatic cancer cells and increases survival in syngeneic mice. *Cytotherapy* 2010, 12:408–417
38. MAURYA DK, DOI C, KAWABATA A, PYLE MM, KING C, WU Z ET AL. Therapy with un-engineered naïve rat umbilical cord matrix stem cells markedly inhibits growth of murine lung adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2010, 10:590
39. WANG M, CAI J, HUANG F, ZHU M, ZHANG Q, YANG T ET AL. Pre-treatment of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells with interleukin-6 abolishes their growth-promoting effect on gastric cancer cells. *Int J Mol Med* 2015, 35:367–375
40. STUDENY M, MARINI FC, CHAMPLIN RE, ZOMPETTA C, FIDLER IJ, ANDREEFF M. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells as vehicles for interferon-beta delivery into tumors. *Cancer Res* 2002, 62:3603–3608
41. RACHAKATLA RS, MARINI F, WEISS ML, TAMURA M, TROYER D. Development of human umbilical cord matrix stem cell-based gene therapy for experimental lung tumors. *Cancer Gene Ther* 2007, 14:828–835
42. RACHAKATLA RS, PYLE MM, AYUZAWA R, EDWARDS SM, MARINI FC, WEISS ML ET AL. Combination treatment of human umbilical cord matrix stem cell-based interferon-beta gene therapy and 5-fluorouracil significantly reduces growth of metastatic human breast cancer in SCID mouse lungs. *Cancer Invest* 2008, 26:662–670
43. NAKAMIZO A, MARINI F, AMANO T, KHAN A, STUDENY M, GUMIN J ET AL. Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of gliomas. *Cancer Res* 2005, 65:3307–3318
44. KIDD S, CALDWELL L, DIETRICH M, SAMUDIO I, SPAETH EL, WATSON K ET AL. Mesenchymal stromal cells alone or expressing interferon-beta suppress pancreatic tumors *in vivo*, an effect countered by anti-inflammatory treatment. *Cytotherapy* 2010, 12:615–625
45. LI X, LU Y, HUANG W, XU H, CHEN X, GENG Q ET AL. *In vitro* effect of adenovirus-mediated human *gamma interferon* gene transfer into human mesenchymal stem cells for chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol* 2006, 24:151–158
46. ELZAOUKL, MOELLING K, PAVLOVIC J. Anti-tumor activity of mesenchymal stem cells producing IL-12 in a mouse melanoma model. *Exp Dermatol* 2006, 15:865–874
47. ZHANG X, XU W, QIAN H, ZHU W, ZHANG R. Mesenchymal stem cells modified to express lentivirus TNF- α Tumstatin(45–132) inhibit the growth of prostate cancer. *J Cell Mol Med* 2011, 15:433–444
48. KERN S, EICHLER H, STOEVE J, KLÜTER H, BIEBACK K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells* 2006, 24:1294–1301
49. ZHU Y, LIU T, SONG K, FAN X, MA X, CUI Z. Adipose-derived stem cell: A better stem cell than BMSC. *Cell Biochem Funct* 2008, 26:664–675
50. CAVARRETTA IT, ALTANEROVA V, MATUSKOVA M, KUCEROVA L, CULIG Z, ALTANER C. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells expressing prodrug-converting enzyme inhibit human prostate tumor growth. *Mol Ther* 2010, 18:223–231
51. KUCEROVA L, ALTANEROVA V, MATUSKOVA M, TYCIAKOVA S, ALTANER C. Adipose tissue-derived human mesenchymal stem cells mediated prodrug cancer gene therapy. *Cancer Res* 2007, 67:6304–6313
52. KUCEROVA L, MATUSKOVA M, PASTORAKOVA A, TYCIAKOVA S, JAKUBIKOVA J, BOHOVIC R ET AL. Cytosine deaminase expressing human mesenchymal stem cells mediated tumour regression in melanoma bearing mice. *J Gene Med* 2008, 10:1071–1082
53. SHEN CJ, CHANTF, CHEN CC, HSU YC, LONG CY, LAI CS. Human umbilical cord matrix-derived stem cells expressing interferon- β gene inhibit breast cancer cells via apoptosis. *Oncotarget* 2016, 7:34172–34179
54. RYU CH, PARK SH, PARK SA, KIM SM, LIM JY, JEONG CH ET AL. Gene therapy of intracranial glioma using interleukin 12-secreting human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Hum Gene Ther* 2011, 22:733–743
55. OHTA N, ISHIGURO S, KAWABATA A, UPPALAPATI D, PYLE M, TROYER D ET AL. Human umbilical cord matrix mesenchymal stem cells suppress the growth of breast cancer by expression of tumor suppressor genes. *PLoS One* 2015, 10:e0123756

Corresponding author:

V. Zoumpourlis, Institute of Biology, Medicinal Chemistry and Biotechnology, National Hellenic Research Foundation, 48 Vassileos Constantinou Ave., GR-116 35 Athens, Greece
e-mail: vzub@eie.gr