

# MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN MEME KANSERİ TEDAVİSİNDE GÜNCEL KATKILARI

Şule Terzioğlu Uşak<sup>1,2</sup>, Deniz Genç<sup>3</sup>, Ezgi Nurdan Yenilmez<sup>2</sup>, Noushin Zibandeh<sup>3</sup>, Hilal Fındık<sup>2</sup>, Tunç Akkoç<sup>3</sup>, İlhan Yaylım<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bezmialem Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, 34093, İstanbul

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, 34280, Çapa- İstanbul/Türkiye

<sup>3</sup> Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Allerji-İmmünoloji Bölümü, 34890, İstanbul-Türkiye

**Sorumlu Yazar** : Prof. Dr. İlhan Yaylım

**Yazışma adresi** : İstanbul Üniversitesi,

Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü,

Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul

## ÖZET

Mezenkimal kök hücreler (MKH) erişkin dokulardan elde edilen pluripotent kök hücrelerdir. Mezenki-mal kök hücrelerin plastisite, farklılaşabilme, immünmodülatör aktiviteleri onları doku rejenerasyonu, hedefli ilaç taşıma, yara iyileşmesi ve kanser gibi birçok alanda araştırılmaya sevketmiştir. MKH'lerin, yarada olduğu gibi salgıladıkları enflamatuar ve sitokin benzerlikleri sebebiyle kanserde de tümörlü ve metastatik bölgeye migrasyonu ve tropizmi olduğu bilinmektedir. Ancak literatürde MKH'lerin tümörogenezi arttırdığına veya azalttığına dair çelişen bilgiler mevcuttur. MKH'lerin immünmodülatör özel-likleri ile kanser hücrelerine karşı immün baskılayıcı olabildikleri gibi immün arttırıcı da olabildikleri bilinmektedir. Meme kanserinde MKH'lerin terapötik potansiyeli ise birçok kaynak tarafından destek-lenmektedir. Biz bu eleştiri yazımızda mezenkimal kök hücrelerin meme kanseri progresyonu üzerinde etkilerini ve tedavi mekanizmalarını güncel bilgi ile özetleyeceğiz.

**Anahtar Kelimeler:** Meme kanseri, Mezenkimal Kök Hücre, İmmünmodülatör.

## ABSTRACT

*Mesenchymal stem cells (MSCs) are pluripotent stem cells derived from adult tissues. The plasticity of mesenchymal stem cells, differentiation, immunomodulatory activities have led them to investigate in many areas such as tissue regeneration, target drug delivery, wound healing and cancer. MSCs migrate to the region and have tropic and penetrate the tumor and metastatic regions to remove the bladder. However, in the literature there is information on the extent to which MSCs increase or decrease tumorigenesis. It is known that MSCs can be immunosuppressants against cancer cells as well as immunostimulants with their immunomodulatory properties. The therapeutic potential of MDRs in breast cancer is supported by a wide variety of sources. We will summarize the interaction and treatment mechanisms of mesenchymal stem cells on breast cancer progression with current knowledge.*

**Keywords:** Breast cancer, Mesenchymal Stem Cells, Immunomodulation.

## Mezenkimal Kök Hücreler

Mezenkimal kök hücreler (MKH) erişkin dokulardan elde edilen pluripotent kök hücrelerdir. Vücutta en yaygın olarak buldukları bölgeler, ana kaynak olarak ifade edilen kemik iliği ve sonrasında yağ dokudur. Kemik, kas dokusu, diş pulpası ve kordon kanı, plasenta, amniyon sıvısı, ve fetal dokulardan da elde edilmeleri mümkündür (Fibbe ve ark., 2002). Kemik iliği, hematopoietik kök hücre ve MKH olmak üzere iki çeşit kök hücre içerir. Kemik iliği kaynaklı MKH, elde edilmelerinin kolay olması, deneysel çalışma sırasında görülebilecek neoplastik diferansiyasyon ihtimalinin düşük olması, çalışılmalarının önünde etik anlamda bir engel olmaması nedeniyle en fazla araştırma yapılan ve klinik kullanımı en yaygın olan kök hücrelerdir. MKH, kendi orjinleri olan mezodermal kaynaklı yağ, kemik, kırıkta, iskelet kası ve stromal hücrelere farklılaşabildikleri gibi kendilerinden farklı orjinden olan ekto-dermal (sinir doku hücreleri gibi) ve endodermal (hepatositler gibi) kaynaklı dokulara ait hücre türlerine de farklılaşabilmektedir (1-3). MKH karakterizasyonunda plastik yüzeye yapışarak koloni halinde çoğalması, farklılaşabilmesi ve yüzey belirteçleri ayırt edici özelliklerdir. Yüzey belirteçlerinden CD73, CD90 ve CD105 pozitif olması gerekirken, hematopoietik hücrelerin en önemli belirteçleri olan CD34, CD45, CD14 veya CD11b, CD79 veya CD19 ve HLA-DR işaretleyicilerinin de negatif olması gerekir (1). Yapılan çalışmalarda MKH'lerin hasarlı bölgeye göç ederek nitrik oksit (NO), prostaglandin (PGE), indoleamin 2,3 dioksijenaz (IDO), interlökin (IL-6, 10), HLA-G, transforme edici büyüme faktörü (TGFB), tümör nekroz faktörü ailesi ilişkili protein 6 (TSG6) gibi birçok çözünür faktörü salgılayarak doku tamirinde endojen doku projenitörlerinin proliferasyonu ve farklılaşmasını stimüle ettiği, böylelikle enflamasyon ve immün reaksiyonları baskıladığı özelliklerine dikkat çekilmektedir (4-8).

Bu bağlamda, mezenkimal kök hücrelerin plas-tisite, farklılaşabilme, immünmodülatör aktiviteleri onları doku rejenerasyonu, hedefli ilaç taşıma, yara iyileşmesi ve kanser gibi birçok alanda araştırılmaya sevk etmiştir (8-12). MKH'lerin, yarada olduğu gibi salgıladıkları enflamatuar ve sitokin benzerlikleri sebebiyle kanserde de tümörlü ve metastatik bölgeye migrasyonu ve tropizmi olduğu bilinmektedir. Ancak literatürde MKH'lerin

tümörogenezi arttırdığına veya azalttığına dair çelişen bilgiler mevcuttur (13,14).

## MKH'lerin kanserde kullanımı

Birçok çalışmada mezenkimal kök hücrelerin tümör mikroçevresine yönelerek vaskülerleşmeyi arttırırken, immün reaksiyonları baskıladığı, böylelikle tümör progresyonunu stimüle ettiği savunulmaktadır (8, 15-18). Öte yandan, AKT, PI3K ve Wnt gibi hücre proliferasyonundan sorumlu yolları baskılama, hücre siklus progresyonunu inhibe etme, XIAP (X'e bağlı apoptoz protein inhibitörü) azaltıcı etkisi ve anjiyogenezi baskılama özellikleri de MKH'lerin bilinen tümör oluşumu ve büyümesine olumsuz etkileridir (19-25).

MKH'lerin hedefe yönelik tedavide vektör olarak kullanılabilme özellikleri glioma, melanoma, akciğer, hepatoma ve meme gibi birçok kanser türünün tedavilerinde anti tümör kapasiteleriyle ön plana çıkarılmıştır. Direkt intravenöz enjeksiyonla verilmiş insan MKH'leri Kaposi's sarkoma modeli farede tümörlü bölgeye ulaşarak tümör büyümesini inhibe ederken (19), in vitro ve in vivo fare melanoma modellerinde reaktif oksijen türlerini (ROS) yayımlayarak anjiyogenezi engellediği kanıtlanmıştır (25). Ayrıca tümör baskılayıcı gen içeren retro- ya da adenovirüsler, onkolitik virüsler ve ilaç yüklü polimerik nanoparçaçık taşıyan MKH'ler, yeni anti-kanser ajanlar olarak hücre ve gen tedavisinde kanserde kullanılabilir (27).

## MKH'lerin meme kanseri ve tedavisinde kullanımı

Meme kanseri kadınlarda, görülme sıklığı giderek artan ve 2020 yılı itibarıyla öldürücülüğü 6.6 milyondan 10 milyona yükselmesi öngörülen en yaygın kanser türlerinden biridir (27-29). Hastalar arasında diğer katı tümör kanser türlerinde olduğu gibi kliniksel hetorejenite sonucu gelişen klasik tedavilere direnç ile meme kanserinin biyolojisi hala tam anlamıyla çözümlenememiştir. İnsidans oranının bu denli yüksek olması ise araştırmacıları erken teşhis stratejileri geliştirmeye ve etkin terapötik yaklaşımlar geliştirmeye mecbur bırakmıştır.

Meme kanserinde MKH'lerin terapötik potansiyeli ise birçok kaynak tarafından desteklenmektedir. Örneğin, adipoz doku kaynaklı MKH'lerin insan

meme kanseri hücre hattı olan MCF-7 hücre büyümesini interferon betaya (IFN- $\beta$ ) bağlı olarak baskıladığı gösterilmiştir (30). Benzer olarak kemik iliği kaynaklı MKH'lerin *in vitro* ko-kültürde meme kanseri hücrelerinin büyümelerini onkojenik sinyallerden olan truncated nörokinin reseptör -1 (NK1R-Tr), tümörögenез ve metastaz artırıcı faktör SDF-1 $\alpha$  ve TGF- $\beta$  genlerini susturarak inhibe ettiği de yer almaktadır (31). Yine, adipoz kaynaklı MKH'lerinin ko-kültürde insan meme kanser hücrelerinin kemosensitivitesini arttırdığı kaydedilmiştir (32). Bir başka insan meme kanser hücre hattı olan MDA-MB-231 hücreleri (firefly lusiferaz (Fluc) ve enhanced yeşil floresan protein (eGFP) double füzyon haberci genleri taşıyan) ile ksenograft fare meme kanser modeli oluşturulmuş, ve insan umbilikal kordon kaynaklı MKH'ler (timidin kinaz truncated herpes simplex virüsü (HSV-ttk), renilla lusiferaz (Rluc), ve kırmızı floresan protein taşıyan) ile *in vivo* terapi sonucunda MKH'lerin meme kanser hücrelerinde apoptozu indükleyerek anjiyogenezi baskıladığı detaylandırılarak vurgulanmıştır (33). *In vivo* prelinik bir çalışmada ise N-nitroso-N-metilüre (NMU) ile meme tümörü oluşturulmuş, plasenta kaynaklı MKH'ler hem *in vitro* hem *in vivo*'da tümöre yönelerek tümör büyüme ve hacmini azaltmıştır (34).

MKH'lerin meme kanseri hücrelerine olan yönelimi ise ilk olarak ChemiArray teknolojisiyle, MKH'ler tarafından salgılanan monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1)'in bir başka meme kanser hücre hattı olan MDA-MB-231 hücrelerinin medyumlarında bulunmasıyla kanıtlanmıştır (35). Dahası, Lin ve arkadaşları, heparin bazlı kolon kromatografi yardımıyla siklofilin B ve hepatoma kaynaklı büyüme faktöründen oluşan (HDGF) iki ayrı kemoatraktan molekülü MDA-MB-231 hücrelerinin medyumlarından izole etmişlerdir (36). Boyden chamber sistemiyle yapılan bu çalışmalarda ancak yüksek konsantrasyonun rekombinant protein kullanıldığında MKH'lerin kanser hücrelerinin kemotaksisini etkilenmesi daha fazla kemoatraktan molekülün varlığına işaret etmiştir. Bir başka meme kanseri hücrelerine MKH'lerin yönelimini arttıran molekül ise ürokinaz plasminojen aktivatör (uPA) proteindir. Kanser hücreleri tarafından uPA ifadesinin (37) ve ayrıca MKH'lerin kök hücrede uPA ifadesini art-

tırdığı bilinen HDAC inhibitörleri ile muamelesi sonucu yönelimin arttığı gözlenmiştir (38). uPA sisteminin kemoatraktanlığı nasıl etkilediği tam olarak henüz bilinmese de uPA ifadesinin sitokin, kemokin, fibroblast büyüme faktör 2 (FGF-2) ve endotel vasküler büyüme faktörü (VEGF) gibi potansiyel kemotaktik faktörlerini uyardığı tahmin edilmektedir (39). Rattigan ve arkadaşları ise MDA-MB-231 hücrelerinde hipoksi sonrası artan interlökin 6 (IL-6) mRNA ve protein seviyesiyle MKH'lerin kanser hücrelerine kemotaksisi arasında pozitif bir korelasyon saptamışlardır (40).

MKH'ler meme kanseri tedavisinde hücre sel kargo olarak da işlev görmektedirler. Gen modifikasyonları yapılmış MKH'ler tümör stromasında ifade edilen geni tanımlayarak ya da yüklenmiş tropik faktörleri salarak kanser hücrelerini öldürme yeteneği kazanabilmektedir (41). Bu kapsamda yapılan çalışmalara bir örnekte, IFN- $\beta$  ifadesi eden kemik iliği kaynaklı MKH'lerin sistematik enjeksiyon sonucunda tümör stromasına yerleşip lokal immüniteyi arttırarak, MDA-MB-231 hücrelerinin büyümelerini azalttığı gösterilmiştir (42, 43). MKH'lerin kargo kapasitesine göre geliştirilmiş bir diğer metodoloji ise onkolitik adenovirüs taşıyan bu hücrelerin pulmonari metastatik fare meme kanseri modelinde malign hücre çoğalmasını engellediği yönündedir (44). Ayrıca, MDA-MB-231 hücreleri (firefly lusiferaz (Fluc) ve enhanced yeşil floresan protein (eGFP) double füzyon haberci genleri taşıyan) ile ksenograft fare meme kanser modeli oluşturulmuş, ve insan umbilikal kordon kaynaklı MKH'ler (timidin kinaz truncated herpes simplex virüsü (HSV-ttk), renilla lusiferaz (Rluc), ve kırmızı floresan protein taşıyan) ile *in vivo* terapi sonucunda MKH'lerin meme kanser hücrelerinde apoptozu indükleyerek anjiyogenezi baskıladığı detaylandırılarak vurgulanmıştır (45).

#### **MKH'lerin kanserde immünmodülatör özellikleri**

MKH'lerin yara gibi kanserde tümörlü bölgeye göç edebilme kapasitesi alanında bir diğer incelenen önemli nokta ise onların immünmodülatör özellikleridir. MKH'ler kanser hücrelerine karşı immün baskılayıcı olabildikleri gibi immün artırıcı da olabilmektedirler. Tümör mikroçevresine göre farklılık gösterebildiği gibi MKH kökenine göre de bu çift yüzlü karakteri değişebilmektedir.

Örneğin, adipoz doku kaynaklı MKH'lerin kemik iliği kaynaklı MKH'lere oranla daha immünbas-kılayıcı özellikler sergilediği pek çok çalışmada kaydedilmiştir. (46). MKH'ler kanserli hücre ile direkt kontakt veya çözünür faktörleri salgı-layarak (PGE2,IDO, TSG6, NO ve TGF-β) parakrin sinyallerle T lenfositlerin, antijen sağlayan hü-crelerin ve katil hücrelerin proliferasyonunu, akti-vasyonunu ve etkilerini, interferon-gamma (IFN-γ) üretimini regüle edebilmektedirler (47).

Tip II interferon-gamma, IFN-γ, immün hücrelerin differensiyasyonunu ve tümörleşme kapasitelerini module eden pleitropik bir sitokindir. (48-50). IFN-γ insan kaynaklı MKH'lerin major histokompatibilite kompleks sınıf II moleküllerini (MHC class II) ifade ederek antijen sağlayan hücreler (APC) gibi davranmalarını indüklediği gibi MKH'lerinIDO sentezleyerek immünmodülatör aktivitelerini de stimüle edebilmektedir. (51, 52). IFN-γ'nın tüm bu modülatör özelliklerinin kanserde MKH'lerin antitumor etkilerine katkıları son zamanlarda merak uyandıran bir araştırma konusu haline gel-miştir. IFN-γ, MKH'lerin kanser hücreleri üzerinde sitotoksik etkilerini, spesifik olarak hücre-hücre kontaktı ile MKH'lerin TRAIL ekspresyonunu arttırıp apoptotik yolağı tetikleyerek sergiler (53-55). Tümör nekroz ailesinin üyesi olan bu ligand diğer aile üyelerine kıyasla kanser hücrelerine seçici davranır (56). Meme kanseri hücreleri üze-rinde yapılan bir çalışmada TRAIL yüklü adipoz kaynaklı MKH'lerin kaspaz 8'e bağlı apoptozu arttırarak metastazı gerilet-tiği kaydedilmiştir (57). Du ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada IFN-γ yüklü insan kemik iliği kaynaklı MKH'ler seçici, doz ve zamana bağlı olarak *in vitro* ortamda MCF-7 dahil birçok kanser hücresinde normal hücrelerden farklı olarak TRAIL ekspresyonunu arttırarak kaspaz 3 aktivasyonlu apoptoza sebep olmuştur (58). Ayrıca, MKH'lerin kargo özelliklerinden yararlanılarak IFN-β veya TRAIL ifade eden vektörler insan glioma hücrelerinden oluşturulmuş ksenograft fare modelinde tümör gelişimini baskılanmıştır (42, 59, 60). Güncel olarak yapılan bir çalışmada amniyotik membran parçası olan Wharton jeliden elde MKH'lerin salgıladıkları TNF-alfa and IFN-g kombinasyonun sebep olduğu sitotoksiste T47D ve MCF-7 gibi meme kanseri hücre hatlarında apoptoz veya nekroza sebep verdiği gösterilmiştir (61). MKH'lerin immünmo-

dülatör ve anti-tümör özellikleri açısından lite-ratüre katkı olarak yaptığımız bir çalışmada biz de insan kemik iliği kaynaklı MKH'ler, transwell sistemde MCF-7 hücrelerinin proliferasyonunu zamana bağlı olarak inhibe ettiğini göstermiş ol-duk. Aynı zamanda ELISA metoduyla tayin edilen TRAIL/Apo2L seviyesinde artış ile akım sitometri yöntemiyle apoptozdaki artışı ilişkilendirerek, meme kanseri progresyonunda etkisi olduğu bilinen IL-6 miktarında azalma ile sonuçlarımızı doğruladık. Tüm bu sonuçların MKH ve IFN-g kombinasyonu varlığında sinerjik olarak artması ise IFN-g'nın meme kanseri tedavisinde geliştirebilir, yeni bir anti-kanser ajanı olarak önerilmesini desteklemekte olduğunu düşünmekteyiz.

## SONUÇ

Özet olarak, mezenkimal kök hücreler, rejene-rasyonun yanında kanserde de hücrenel tedaviye olanak sunabilmektedir. Meme kanserinde karşı-laşılan kemodirenç ve heterojenlik doğru köken, doz, zaman, uygulama yolu keşfedilmiş MKH'ler ve sinerjik etki yaratan IFN-γ gibi kombine veya genetik modifikasyonlarla MKH'lere yüklenmiş ajanlarla yeni terapi alanları olarak umut vaad etmektedir.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araş-tırma Projeleri Birimi Proje No. 44772 ile Mar-mara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri No: SAG-BGS-150107-0009 tarafından destek-lenmiştir.

## KAYNAKÇA

1. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Sla-per-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, Prockop D, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent me-senchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position state-ment. *Cytotherapy* 2006; 8: 315-317.
2. Barzilay R, Melamed E, Offen D. Introducing transcription factors to multipotent mesenchymal stem cells: making transdif-ferentiation possible. *Stem Cells* 2009; 27: 2509- 2515.

3. Lindner U, Kramer J, Rohwedel J, Schlenke P. Mesenchymal Stem or Stromal Cells: Toward a Better Understanding of Their Biology?. *Transfus Med Hemother* 2010; 37, 75-78.
4. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, Milanese M, Longoni PD, et al. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 2002; 99: 3838-3843.
5. Raffaghello L, Bianchi G, Bertolotto M, Montecucco F, Busca A, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche. *Stem Cells* 2008; 26: 151-162.
6. Aggarwal S, Pittenger MF, Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 105: 1815-1822, (2005).
7. Trim N, Morgan S, Evans M, Issa R, Fine D, et al. Hepatic stellate cells express the low affinity nerve growth factor receptor p75 and undergo apoptosis in response to nerve growth factor stimulation. *Am J Pathol* 2000; 156: 1235-1243.
8. Meisel R, Zibert A, Laryea M, Göbel U, Däubener W, et al. Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood* 2004; 103: 4619-4621.
9. Klopp A H, Gupta A, Spaeth E, Andreeff M. @ Marini F., 3rd., Dissecting a discrepancy in the literature: do mesenchymal stem cells support or suppress tumor growth? *Stem Cells*, Vol.29, No.1, pp. 11-19, (2011).
10. Krabbe C.; Zimmer J. @ Meyer M., Neural transdifferentiation of mesenchymal stem cells--a critical review. *Apmis*, Vol.113, No.11-12, pp. 831-844, (2005).
11. Patel S. A.; Heinrich A. C.; Reddy B. Y.; Srinivas B.; Heidaran N. @ Rameshwar P., Breast cancer biology: the multifaceted roles of mesenchymal stem cells. *J Oncol*, Vol.2008, pp. 425895, (2008).
12. Uccelli A.; Moretta L. @ Pistoia V., Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*, Vol.8, No.9, pp. 726-736, (2008).
13. Beckermann B.M., Kallifatidis G., Groth A., Frommhold D., Apel A., Mattern J., Salnikov A.V., Moldenhauer G., Wagner W., Diehlmann A., et al. VEGF expression by mesenchymal stem cells contributes to angiogenesis in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 2008; 99: 622-631.
14. Block GJ, Ohkouchi S, Fung F, Frenkel J, Gregory C, Pochampally R, DiMattia G, Sullivan DE, Prockop DJ. Multipotent stromal cells are activated to reduce apoptosis in part by upregulation and secretion of stanniocalcin-1. *Stem Cells* 2009; 27: 670-681.
15. Zhang Y, Daquinag A, Traktuev DO, Ama-ya-Manzanares F, Simmons PJ, March KL, Pasqualini R, Arap W, Kolonin MG. White adipose tissue cells are recruited by experimental tumors and promote cancer progression in mouse models. *Cancer Res* 2009; 69: 5259-5266.
16. Jotzu C, Alt E, Welte G, Li J, Hennessy BT, Devarajan E, Krishnappa S, Pinilla S, Droll L, Song YH. Adipose tissue derived stem cells differentiate into carcinoma-associated fibroblast-like cells under the influence of tumor derived factors. *Cell Oncol* 2011; 34: 55-67.
17. Pinilla S, Alt E, Abdul Khalek FJ, Jotzu C, Muehlberg F, Beckmann C, Song YH. Tissue resident stem cells produce CCL5 under the influence of cancer cells and thereby promote breast cancer cell invasion. *Cancer Lett* 2009; 284: 80-85.
18. Krohn A, Song YH, Muehlberg F, Droll L, Beckmann C, Alt E. CXCR4 receptor positive spheroid forming cells are responsible for tumor invasion *in vitro*. *Cancer Lett* 2009; 280: 65-71.
19. Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, Reid W, Elshal MF, Rovira II, Nguyen AT, Malide D, Combs CA, Hall G, et al. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorigenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. *J Exp Med* 2006; 203:1235-1247.

20. Qiao L, Xu Z, Zhao T, Zhao Z, Shi M, Zhao RC, Ye L, Zhang X. Suppression of tumorigenesis by human mesenchymal stem cells in a hepatoma model. *Cell Res* 2008; 18: 500-507.
21. Qiao L, Xu ZL, Zhao TJ, Ye LH, Zhang XD. Dkk-1 secreted by mesenchymal stem cells inhibits growth of breast cancer cells via depression of Wnt signalling. *Cancer Lett* 2008; 269: 67-77.
22. Zhu Y, Sun Z, Han Q, Liao L, Wang J, Bian C, Li J, Yan X, Liu Y, Shao C, et al. Human mesenchymal stem cells inhibit cancer cell proliferation by secreting DKK-1. *Leukemia* 2009; 23: 925-933.
23. Cousin B, Ravet E, Poglio S, de Toni F, Bertuzzi M, Lulka H, Touil I, Andre M, Grolleau JL, Peron JM, et al. Adult stromal cells derived from human adipose tissue provoke pancreatic cancer cell death both *in vitro* and *in vivo*. *PLoS ONE* 2009; 4(7): e6278.
24. Dasari VR, Velpula KK, Kaur K, Fassett D, Klopfenstein JD, Dinh DH, Gujrati M, Rao JS. Cord blood stem cell-mediated induction of apoptosis in glioma downregulates X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) *PLoS ONE* 2010; 5(7): e11813.
25. Otsu K, Das S, Houser SD, Quadri SK, Bhattacharya S, Bhattacharya J. Concentration-dependent inhibition of angiogenesis by mesenchymal stem cells. *Blood* 2009; 113: 4197-4205.
26. Li Z, Fan D, Xiong D. Mesenchymal stem cells as delivery vectors for anti-tumor therapy, *Stem Cell Investigation* 2015.
27. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-156.
28. Roukos DH, Murray S, Briasoulis E. Molecular genetic tools shape a roadmap towards a more accurate prognostic prediction and personalized management of cancer. *Cancer Biol Ther* 2007; 6: 308-312.
29. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X, Sanders ME, Chakravarthy AB, Shyr Y, Pietenpol JA. Identification of human triplenegative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J Clin Invest* 2011; 121: 2750-2767.
30. Ryu H, Oh JE, Rhee KJ, Baik SK, Kim J, Kang SJ, Sohn JH, Choi E, Shin HC, Kim YM, Kim HS, Bae KS, Eom YW. Adipose tissue-derived mesenchymal stem cells cultured at high density express IFN-beta and suppress the growth of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Lett* 2014; 352: 220-227.
31. Zhou Y, Zuo D, Wang M, Zhang Y, Yu M, Yang J, Yao Z. Effect of truncated neurokinin-1 receptor expression changes on the interaction between human breast cancer and bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Genes Cells* 2014; 19: 676-691.
32. Kucerova L, Skolekova S, Matuskova M, Bohac M, Kozovska Z. Altered features and increased chemosensitivity of human breast cancer cells mediated by adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells. *BMC Cancer* 2013; 13: 535.
33. Leng L, Wang Y, He N, Wang D, Zhao Q, Feng G, Su W, Xu Y, Han Z, Kong D, Cheng Z, Xiang R, Li Z. Molecular imaging for assessment of mesenchymal stem cells mediated breast cancer therapy. *Biomaterials* 2014; 35: 5162-5170.
34. Vegh I, Grau M, Gracia M, Grande J, de la Torre P, Flores AI. Decidua mesenchymal stem cells migrated toward mammary tumors *in vitro* and *in vivo* affecting tumor growth and tumor development. *Cancer Gene Ther* 2013; 20: 8-16.
35. Dwyer RM, Potter-Beirne SM, Harrington KA, Lowery AJ, Hennessy E, Murphy JM et al. Monocyte chemotactic protein-1 secreted by primary breast tumors stimulates migration of mesenchymal stem cells. *Clin Cancer Res* 2007; 13(17): 5020-5027.
36. Lin SY, Yang J, Everett AD, Clevenger CV, Koneru M, Mishra PJ, Kamen B, Banerjee D, Glod J. The isolation of novel mesenchymal stromal cell chemotactic factors from the conditioned medium of tumor cells. *Exp Cell Res* 2008; 314(17): 3107-3117.

37. Gutova M, Najbauer J, Frank RT, Kendall SE, Gevorgyan A, Metz MZ, et al. Urokinase plasminogen activator and urokinase plasminogen activator receptor mediate human stem cell tropism to malignant solid tumors. *Stem Cells* 2008; 26(6): 1406-1413.
38. Pulukuri SMK, Gorantla B, Dasari VR, Gondi CS, Rao JS. Epigenetic upregulation of urokinase plasminogen activator promotes the tropism of mesenchymal stem cells for tumor cells. *Mol Cancer Res* 2010; 8(8): 1074-1083.
39. Ritter E, Perry A, Yu J, Wang T, Tang L, Bieberich E. Breast cancer cell-derived fibroblast growth factor 2 and vascular endothelial growth factor are chemoattractants for bone marrow stromal stem cells. *Ann Surg* 2008; 247(2): 310-314.
40. Rattigan Y, Hsu J-M, Mishra PJ, Glod J, Bannerjee D. Interleukin 6 mediated recruitment of mesenchymal stem cells to the hypoxic tumor milieu. *Exp Cell Res* 2010; 316(20): 3417-3124.
41. Shah K. Mesenchymal stem cells engineered for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2012; 64: 739-748.
42. 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(13): 3603-3608.
43. 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(21): 1593-1603.
44. Stoff-Khalili MA, Rivera AA, Mathis JM, Bannerjee NS, Moon AS, Hess A, et al. Mesenchymal stem cells as a vehicle for targeted delivery of CRAds to lung metastases of breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 05(2):157-167.
45. Leng L, Wang Y, He N, Wang D, Zhao Q, Feng G, Su W, Xu Y, Han Z, Kong D, Cheng Z, Xiang R, Li Z. Molecular imaging for assessment of mesenchymal stem cells mediated breast cancer therapy. *Biomaterials* 2014; 35: 5162-5170.
46. Gjorgieva D, Zaidman N, Bosnakovski D. Mesenchymal stem cells for anti-cancer drug delivery. *Rec Pat Anticancer Drug Discov* 2013; 8, 310-318.
47. Griffin MD, Elliman SJ, Cahill E, English K, Ceredig R, Ritter T. Concise review: adult mesenchymal stromal cell therapy for inflammatory diseases: how well are we joining the dots?. *Stem Cells* 2013; 31: 2033-2041.
48. Stark GR, Kerr IM, Williams BR, Silverman RH, Schreiber RD. How cells respond to interferons. *Annual Review of Biochemistry* 1998; 67: 227-264.
49. Celada A, Schreiber RD. Role of protein kinase C and intracellular calcium mobilization in the induction of macrophage tumoricidal activity by interferon-gamma. *Journal of Immunology* 1986; 137: 2373-2379.
50. Nastala CL, Edington HD, McKinney TG, Tahara H, Nalesnik MA, Brunda MJ, et al. RecombinantIL-12 administration induces tumor regression in association with IFN-gamma production. *Journal of Immunology* 1994; 153:1697-1706.
51. Stagg J, Pommey S, Eliopoulos N, Galipeau J. Interferon-gamma-stimulated marrow stromal cells: a new type of nonhematopoietic antigen-presenting cell. *Blood* 2006; 107: 2570-2577.
52. Ren G, Su J, Zhang L, Zhao X, Ling W, L'huillie A, et al. Species variation in the mechanisms of mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression. *Stem Cells* 2009; 27:1954-1962.
53. Der SD, Zhou A, Williams BR, Silverman RH. Identification of genes differentially regulated by interferon alpha, beta, or gamma using oligonucleotide arrays. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15623-15628.
54. Miura Y, Tsujioka T, Nishimura Y, Sakaguchi H, Maeda M, Hayashi H, et al. TRAIL expression up-regulated by interferon-gamma via phosphorylation of STAT1 induces myeloma



- cell death. *Anticancer Research* 2006; 26: 4115-4124.
55. Lee J, Shin JS, Park JY, Kwon D, Choi SJ, Kim SJ, et al. P38 mitogen-activated protein kinase modulates expression of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand induced by interferon-gamma in fetal brain astrocytes. *J Neurosci Res* 2003; 74: 884-890.
56. Almasan A, Ashkenazi A. Apo2L/TRAIL: apoptosis signaling, biology, and potential for cancer therapy. *Cytokine and Growth Factor Reviews* 2003; 14: 337-348.
57. Grisendi G, Bussolari R, Cafarelli L, Petak I, Rasini V, Veronesi E, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells as stable source of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand delivery for cancer therapy. *Cancer Res* 2010; 70 (9): 3718-3729.
58. Du J, Zhou L, Chen X, Yan S, Ke M, Lu X, Wang Z, Yu W, Xiang AP. IFN- $\gamma$  primed human bone marrow mesenchymal stem cells induce tumor cell apoptosis in vitro via tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44: 1305-1314.
59. Sasportas LS, Kasmieh R, Wakimoto H, Hingtgen S, van de Water JA, et al. Assessment of therapeutic efficacy and fate of engineered human mesenchymal stem cells for cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4822-4827.
60. Loebinger MR, Eddaoudi A, Davies D, Janes SM. Mesenchymal stem cell delivery of TRAIL can eliminate metastatic cancer. *Cancer Res* 2009; 69: 4134-4142.
61. Widowati W, Murti H, Jasaputra DK, Sumitro SB, Widodo MA, Fauziah N, Maesaroh M, Bachtiar I. Selective Cytotoxic Potential of IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  on Breast Cancer Cell Lines (T47D and MCF7), *Asian J Cell Biol* 2016; 11 (1): 1-12.

