

Mezenşimal Kök Hücre Sitokinlerinin Kansere Hücreleri Üzerine Olumsuz Etkileri

**¹Erhan Şahin, ¹Cengiz Bayçu, ²Ayşe Tansu Koparal,
¹Dilek Burukoğlu Dönmez, ¹N. Ezgi Bektur**

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
Eskişehir

²Anadolu Üniversitesi, Biyoloji Bölümü, Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir
*email: sahine@ogu.edu.tr

ÖZET: Kök hücreler kararlı yapısıyla çok hücreli canlılarda bulunan bir hücre türüdür. Mezenşimal kök hücreler yetişkin tipte kök hücrelerdir. Günümüzde kök hücre tedavileri, tıbbın birçok alanında deneysel veya bazı alanlarında da klinik olarak kullanılan önemli tedavi yöntemlerindedir. Kansere, insidansı son yıllarda artan bir hastalıktır. Farklı tedavi yöntemleri kullanılmasına rağmen henüz kansere eradike edebilecek bir tedavi mevcut değildir. Birçok deneysel çalışmada tedavi edici ve koruyucu özelliği gösterilen MKH'nin kanser modellerinde kanserli hücreleri baskıladığı ve çoğalmalarını durdurduğu bildirilmiştir. Ancak son yıllarda kansere tedavisi için kök hücrelerin kullanıldığı çalışmalarda; kök hücrelerin kansere oluşumunu tetiklediği, kitleyi büyüttüğü, yeni damarların oluşumuna ve kanserin invazyonuna yardımcı olduğu gösterilmiştir. MKH'ler ile kansere hücreleri arasındaki iletişimin MKH'lerden salınan sitokinler yardımıyla sağlandığı bilinmektedir. MKH'nin salgıladığı bu sitokinlerin varlığı ve kanserli hücreler üzerindeki etkisi MKH'lerin tedavi güvenilirliğini azaltmaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: Mezenşimal kök hücre, Kansere, Sitokin.

THE ADVERSE EFFECTS OF MESENCHYMAL STEM CELL CYTOKINES ON THE CANCER CELLS

ABSTRACT: Stem cells are the cell types that found in multicellular organisms with a stable structure. The mesenchymal stem cells (MSCs) are types of adult stem cells. Stem cell therapies are very important treatment methods that are used in many areas of experimental medicine or clinical part. Cancer is widespread disease with an increasing incidence in recent years. Despite the use of different treatment methods, there has been no definitive treatment for cancer treatment yet. MSCs therapeutic and protective features have been demonstrated in various experimental studies. In cancer models, MSCs suppressed and stopped the growth of cancer cells in recent studies. However, recently the stem cells used in cancer treatment studies trigger the formation of cancer, make larger its mass, help the formation of new vessels and lead to cancer invasion. The communication between cancer cells and MSCs are known to be done with MSCs released cytokines. The presence of these cytokines that secreted by MSCs and effects on cancer cells reduces the reliability of MSC treatment.

KEYWORDS: Mesenchymal stem cells, Cancer, Cytokine

1. Giriş

Kök hücreler farklı bir hücreye farklılaşma kapasitesi yüksek olan hem embriyonik hem de erişkin dönemde bulunan hücre türüdür. Erişkin dönemde yıllarca suskun kalabilen ama yaralanma veya onarım durumlarında aktif hale gelebilen hücrelerdir. Kök hücreler başlıca

embriyonik kök hücreler ve yetişkin tip kök hücreler olmak üzere iki ana grupta incelenebilirler. MKH'ler yetişkin kök hücre tipidir. MKH'ler farklılaşmamış ve genel olarak her dokuda bulunabilen stromal hücrelerdir. Başta kemik iliği olmak üzere birçok dokudan izole edilebilir. Kök hücre izolasyon kaynaklarına baktığımızda yağ doku

kolay ve fazla hücrenin izole edilebildiği kaynaklar arasındadır (1-2).

MKH'ler hücrel tedavilerde gerek klinik çalışmalarda gerekse de deneysel çalışmalarda en çok kullanılan hücre türüdür. Klinik denemelerden hayvan modeli çalışmalarına MKH'ler birçok hastalığın tedavisinde umut verici olmuştur. MKH'ler ile ilgili yapılan klinik çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin önerileri doğrultusunda hücrel tedavilerde kullanılacak bir hücrenin; kolay elde edilebilir, immün yanıt oluşturmayan, karsinojenik olmayan, hızlı bölünen, gittiği dokuda hücrelere farklılaşabilen ve kan yoluyla verildiğinde yaralı alana göç edebilen bir hücre olması gerekmektedir. MKH'ler tüm bu özellikleri taşımaktadır (3). 1995 yılından beri MKH'ler birçok klinik çalışmada kullanılmaktadır. Bu çalışmalara baktığımızda kanser, diyabet, Chron hastalığı, kalp hastalıkları, karaciğer hastalıkları, multiple skleroz, graft versus host hastalığı, kemik ve kırıldak hasarları, omurilik zedelenmeleri ve beyin hasarlanmaları yer almaktadır (4).

Kanser, görülme sıklığı son yıllarda artan bir hastalıktır. Farklı tedavi yöntemleri kullanılmasına rağmen henüz kanseri tamamen ortadan kaldıracak bir tedavi mevcut değildir. Kanser, bu yüzyılın başlarında ölüme neden olan hastalıklar arasında 7.-8. sıralarda yer alırken bugün birçok ülkede kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıraya yerleşmiştir. Erkeklerde en sık görülen kanser türleri akciğer, prostat ve kolorektal iken kadınlarda meme, kolorektal ve akciğerdir. Kanser tedavisinde mortalite oranını azaltmak ve sağ kalımı arttırmak için farklı tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Cerrahi yöntemler, radyoterapi, kemoterapi, hormon tedavisi, immunoterapi, sinyal ileti sistemi inhibitörleri, gen tedavisi ve anjiyogenez inhibitörleri kanser tedavisinde kullanılan tedavi yöntemleridir. Kanser tedavisi için son yıllarda birçok ilaç ve yeni tedavi yöntemleri geliştirilmiş olsa da günümüzde ilerlemiş kanser hastalarında tam olarak tedavi seçenekleri yok gibidir. Bu durum, kanser gelişim sürecinin karmaşıklığı ve aydınlatılması gereken çok sayıda noktanın olması ile kısmen açıklanabilir (5-6).

Kanser, dünya çapında yaygın ve tedavisi hasta açısından oldukça ağır, ağrılı ve ülke

ekonomisi açısından da oldukça masraflı bir hastalıktır. Bu yüzden dünya genelinde alternatif tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır (7). MKH'ler kanserli organizmaya sistemik olarak verildiğinde dolaşımdan kanserli dokunun bulunduğu alana geçtiği ve bu dokuya karşı çeşitli savunma yöntemleri geliştirdiği deneysel olarak gösterilmiştir (8). MKH'lerin bu kanserli dokuya göç etme hareketi hücreye dayalı kanser tedavisinin geleceğini oluşturmaktadır. Ancak son yıllarda yapılan çalışmalar MKH'lerin salgıladığı sitokinler aracılığı ile kanserli hücrelerin büyümesini, bölünmesini ve metastazını arttırabileceğini göstermektedir (9).

2. MKH'nin Kanser Hücreleri Üzerine Olumsuz Etkileri

MKH ilk defa 1968 yılında Friedenstien tarafından kemik iliğinden elde edilen kök hücrelerin plastiğe yapışmasından dolayı bulunmuştur. Artan çalışmalar sonucunda MKH'lerin izolasyonu ve fenotiplendirilmesi daha kolay hale gelmiştir. İlk klinik çalışma 1995 yılında yapılmış ve bundan sonra giderek artmıştır. 2015 Nisan ayı itibarıyla <http://clinicaltrials.gov> adresine girilmiş çeşitli faz basamaklarında (Faz I, Faz II ve Faz III) MKH'lerle ilgili 490 çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar gönüllü insanlar üzerinde yapılmaktadır (10).

MKH'lerin deney hayvanı çalışmalarında ve in-vitro deneylerde anti-tümörojenik etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Bu anti kanserojenik etkinliğini kanser hücrelerine (gliyom, melanom, akciğer kanseri, hepatoma, meme kanseri) karşı salgıladığı sitokinler vasıtasıyla yaptığı görülmüştür. MKH'ler aynı zamanda genetik olarak modifiye edilerek vektör olarak da kanser hücrelerine karşı kullanılmıştır (11). In-vitro ve hayvan çalışmalarında MKH'lerin salgıladığı bazı sitokinlerin kanser hücrelerini uyarması, kanser hücrelerinin büyümesini ve metastatik özelliğini arttırması, tedavi aracı olarak kullanımını sınırlamıştır (9).

Asparajinaz, akut lenfoblastik lösemi tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. MKH'nin salgıladığı asparajinaz sentetaz enzimi ile bu ilacın bloke edildiği gösterilmiştir. MKH'nin, salgıladığı enzimler vasıtasıyla kanser

tedavisini etkisizleştirdiği araştırmacılar tarafından rapor edilmiştir (12).

MKH'lerin hedgehog sinyali ile plazma hücresi ve B lenfosit kanserlerini desteklediği ve yaşam sürelerini arttırdığı gösterilmiştir. Deney hayvanı kanser modellerinde ve in-vitro çalışmalarda MKH'lerin kanserli dokuyu büyüttüğü ve kanser hücrelerine metastatik özellik kazandırdığı bildirilmiştir (13).

Djouad ve arkadaşları in-vitro olarak ürettikleri kanser hücrelerini bağışıklık sistemi baskılanmış farelere vererek lokal bir tümör dokusu oluşturmuşlardır. Bu hayvanlara intravenöz olarak kök hücreler verildiğinde MKH'lerin kanserli bölgeye göç ettikleri ve farelerde belli bir süre sonra işaretlenmiş kanser kitlesi içerisinde bulunan kanser hücrelerinin akciğer dokusuna metastaz yaptıkları gösterilmiştir. Bu çalışmada araştırmacılar gruplar arasında kanserli dokuları karşılaştırdıklarında MKH verilen gruptaki kanser hücrelerinin metastatik özelliklerinin arttığı gösterilmiştir. MKH'nin vücudun immün sistemine karşı kanserli dokuyu büyüttüğü koruduğu metastatik özellik kazandırdığını gösteren birçok hayvan ve in-vitro çalışma bulunmaktadır (14).

Son yıllarda araştırmacılar kanserli dokudan da kök hücre izolasyonu yapabilmişlerdir. Yapılan bir çalışmada kanserli mide dokusundan ve normal mide dokusunda MKH izolasyonu yapılmış ve bu iki hücrenin gastrik kanser hücreleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Sonuç olarak, kanserli dokudan izole edilen kök hücrenin gastrik kanser hücreleri üzerinde büyütücü ve kanserli hücreleri metastatik yönde uyarıcı etkide bulunduğu gösterilmiştir. Normal dokudan izole edilen kök hücrenin de aynı yönde uyardığı ancak etkinliğinin kanserli dokudan izole edilen kök hücreye oranla daha az olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmada kök hücreler ile kanser hücreleri arasındaki iletişimin sitokinlerle sağlandığı ve IL-8 sitokininin ön plana çıktığı bulunmuştur (15).

miRNA'lar kısa kodlanmamış RNA'lardır. Bu RNA'lar mRNA'ların komplementer sekanslarına hibride olarak gen ifadesinin düzenlenmesinde görev alırlar. miRNA'ların mRNA'lara bağlanması bazen protein oluşumunu engeller ve bazen de mRNA'nın kesilmesini (RNA interferansa benzer bir

süreçle) kolaylaştırır. MKH'lerin meme kanseri hücrelerini etkilediği bilinmektedir. Yapılan çalışmaların çoğu MKH-Kanser hücresi arasında görev alan sitokinler üzerinedir. Ancak Cuiffo ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada MKH'lerin kanser hücreleri ile temas kurduğu bu temasın kanser hücreleri içerisinde bazı yolakları aktif hale getirdiği gösterilmiştir. MKH'nin meme kanseri hücrelerine teması kanser hücrelerinde miRNA'ları aktif hale getirip FOXP2 genini susturduğu ve durağan haldeki kanser hücrelerinin kök hücre temasıyla büyüüp metastatik özellik kazandığı bulunmuştur (16).

Hastalıkların tedavisinde ve kanser tedavilerinde MKH'ler damar yoluyla verilmektedir. Damar yoluyla verilen kök hücrelerin damarlarda dolaştıktan sonra yangılı bölgeye veya kanser bölgesine geçtikleri bilinmektedir. Kök hücrelerle kanser hücreleri arasındaki iletişimin parakrin olarak etki gösteren sitokinlerin salınımıyla gerçekleştiği kanıtlanmıştır (17).

2.1. Mezenşimal Kök Hücrelerden Salınan, Kanserli Dokunun Büyümesini ve Metastazını Sağlayan Sitokinler

Sitokinler hücre sinyalizasyonunda görev alan 5-20 kDa ağırlığında salgısal proteinler ve polipeptitlerdir. Yunanca 'cyto (hücre)' ve 'kine (hareket)' kelimelerinin birleşmesinden oluşur. Bu salgısal proteinler salındığı hücreyi, hücrenin hemen etrafındaki hücreleri veya daha uzak hücreleri etkileyebilir. Hücreden salındıktan sonra karşı hücrede bulunan kendine özel reseptörüne bağlanırlar. Sürekli salınmazlar, ihtiyaç duyulduğunda üretilir ve salınırlar (18).

MKH'den salınan ve kanser hücrelerini olumsuz yönde etkileyen birçok sitokin tespit edilmiştir. Bu sitokinlerden bazıları IL-6, SDF-1, CCL-5, TGFβ1, EGF, FGF, VEGF ve CXCL7'dir (9).

Kanserli dokunun stroması kanserin büyümesinde, anjiyogenez ve metastazında etkili bileşenlerdir. Tümör stromasında bulunan aktif fibroblastlara, tümör ilişkili fibroblastlar denmektedir. MKH'lerin TGF-beta uyarısı altında tümör ilişkili fibroblastlara farklılığı myofibroblast özelliğinde proteinler ve yüzey belirteçleri ifade etmeye başladığı gösterilmiştir. Bu MKH den

fibroblastlara farklanmış hücrelerin CCL-5 ve SDF-1 gibi tümör hücrelerini uyarıcı etkinliği bulunan sitokin salınımını başlattığı belirtilmiştir. Kanser stromasıyla ilgili yapılan in-vitro çalışmalarda kanser ilişkili fibroblastların %20'sinin MKH'lerden farklı olduğu gösterilmiştir (19-22).

Farelerle yapılan bir çalışmada MKH'lerin salgıladığı TREG sitokiniyle CD8 T lenfosit ve doğal öldürücü hücreleri baskıladığı ve kanser hücrelerinin hücresele immün yanıtta kurtulduğu ve kanserin yaygınlaştığı gösterilmiştir (13).

Kanser dokusunda, artık varlığı bilinen MKH ve kanser kök hücreleri kanser tedavisinde kilit noktadurlar. Yapılan bir çalışmada glioma (bir tür beyin kanseri) dokusundan hem MKH'ler hem de glioma kanser kök hücreleri izole edilmiş, bunların genotipik ve fenotipik farklılıkları gösterildikten sonra deneye alınmıştır. MKH'lerin salgıladığı IL-6 sitokini ile gp130/STAT3 yolağı üzerinden kanser kök hücrelerinin proliferasyonunu ve kanser hücresi özelliklerini arttırdığı gösterilmiştir (23). Başka bir çalışmada akciğer kanser hücrelerinde yine MKH'lerin IL-6 sitokiniyle A549 akciğer kanser hücrelerinde metastazı arttırdığı belirtilmiştir (24-25).

Birçok deneysel çalışma MKH'nin tümör uyarıcı etkisi olduğunu göstermektedir. Bu tümör uyarıcı etkilerini CCL-5 ve SDF-1 gibi salgıladıkları proteinlerle sağlamaktadırlar. Tümör ortamına MKH'lerin bu sitokinleri salması ve tümör hücrelerinin bu sitokinlere metastatik özellikteki cevabı MKH'nin klinik bir tedavi olarak kullanılmasındaki en büyük engeldir. Bu iki sitokinin kanser hücrelerinde PI3K/Akt yolağını uyardığı gösterilmiştir (26-27).

Kolon kanseri sık görülen kanser türlerinden biridir. Kolon kanseri hücreleri incelendiğinde bu hücrelerde WNT sinyal yolağının normal hücrelerdeki gibi çalışmadığı, sinyal yolağının aşırı aktif olduğu saptanmıştır. Kolon kanseri çevre dokusunda bulunan stroma hücrelerinin de WNT sinyal yolağını uyaracak sitokinleri aşırı derecede salgıladıkları, kolon kanseri hücrelerinde sayısal artış ve metastaz eğiliminin arttığı gösterilmiştir. MKH ve kolon kanseri hücrelerinin in-vitro kökültüre edildiği bir çalışmada MKH'nin kolon kanseri hücrelerinin metastazik kapasitelerini kolon

kanseri hücrelerindeki WNT sinyal yolağını uyaracak sitokinlerle arttırdığı gösterilmiştir (28).

MKH'nin protein yapıdaki sitokinlerin dışında salgıladığı nitrik oksit ile de kanserli hücreler üzerinde etki gösterdiği tespit edilmiştir. MKH'nin salgıladığı nitrik oksit ile metastazik özelliği çok düşük olan nazofaringial kanser hücrelerinde metastaz oranını arttırdığı gösterilmiştir (29).

Epitel hücrelerinin metastazik özellik kazanmaları onların fiziksel ve genetik birçok değişiklik geçirmelerine bağlıdır. MKH'lerin salgıladığı TGFβ1 ve periostin sitokinleri ile prostat kanseri hücrelerinde bağ dokuya tutunmada kullandıkları birçok metastaz proteinlerinin ifadesini arttırdığı gösterilmiştir (30).

MKH'lerin meme kanseri hücreleri üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmada MKH'nin salgıladığı IL-6 ve VEGF sitokinleriyle meme kanseri hücrelerinin migrasyon yeteneğini arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada birçok MKH-Kanser çalışmalarının aksine MKH'nin meme kanseri hücrelerinde proliferasyonu değiştirmedeği bildirilmiştir (31).

Kanserin büyüüp yaygınlaşmasını sağlayan diğer önemli sitokin grubu da pro-anjiyogenik sitokinlerdir. MKH'lerin kanserli stromada bu sitokinleri salgıladığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu sitokinler arasında fibroblast büyüme faktörü-2, VEGF, anjiyogenin, TGF beta ve platelet kaynaklı büyüme faktörü-BB bulunmaktadır (1, 32-34).

MKH'nin in-vitro ve in vivo ortamda kolon kanseri hücrelerine karşı IL-8 sitokininin salınımını arttırdığı bu sitokininde kolon kanseri stromasında yeni damar oluşumunu arttırdığı kanser kitlesini büyüttüğü gösterilmiştir (35).

MKH'lerin kanser hücreleri üzerine literatürde birçok faydalı etkisi belirtilmiştir. Ancak son yıllardaki bazı deneysel çalışmalar bu bulgularla çakışmaktadır. Bu nedenle kök hücrelerin kanser tedavisindeki kullanımı tartışılmalı ve tam olarak netlik kazanmadan klinik uygulamalara geçilmemelidir. İlerleyen zamanlarda MKH'lerin kanseri tedavi edici özelliğinden yararlanmak adına kanserojen etki yarattığı bilinen sitokinleri salgılayamayan genetiği değiştirilmiş kök hücreler üretilebilir.

KAYNAKLAR

1. Razmkhah, M., Jaberipour, M., Erfani, N., Habibagahi, M., Talei, A.-r., and Ghaderi, A. (2011). Adipose derived stem cells (ASCs) isolated from breast cancer tissue express IL-4, IL-10 and TGF- β 1 and upregulate expression of regulatory molecules on T cells: do they protect breast cancer cells from the immune response? *Cellular immunology*, 266(2), 116-122.
2. Yao, W., Hu, Q., Ma, Y., Xiong, W., Wu, T., Cao, J., and Wu, D. (2015). Human adipose-derived mesenchymal stem cells repair cisplatin-induced acute kidney injury through antiapoptotic pathways. *Experimental and Therapeutic Medicine*.
3. Bang, O. Y. (2015). Autologous Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients with Stroke *Cell Therapy for Brain Injury* (pp. 21-35): Springer.
4. Wang, S., Qu, X., and Zhao, R. C. (2012). Clinical applications of mesenchymal stem cells. *J Hematol Oncol*, 5(1), 19.
5. Aktaş, S. H. (2010). *Kemoterapinin Kolon Kanseri, Meme Kanseri Ve Mide Kanseri Üzerine VEGF Düzeylerine Etkisinin İn Vivo Ve İn Vitro İncelemesi*. (Yüksek Lisans Tezi), Ankara Üniversitesi, Ankara.
6. Houghton, J., Morozov, A., Smirnova, I., and Wang, T. C. (2007). Stem cells and cancer. *Seminars in Cancer Biology*, 17(3), 191-203.
7. Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Bray, F. (2015). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359-E386.
8. Heldring, N., Mäger, I., Wood, M. J., Le Blanc, K., and Andaloussi, S. E. (2015). Therapeutic Potential of Multipotent Mesenchymal Stromal Cells and Their Extracellular Vesicles. *Human gene therapy*, 26(8), 506-517.
9. Torsvik, A., and Bjerkvig, R. (2013). Mesenchymal stem cell signaling in cancer progression. *Cancer treatment reviews*, 39(2), 180-188.
10. Bobis, S., Jarocha, D., and Majka, M. (2007). Mesenchymal stem cells: characteristics and clinical applications. *Folia Histochemica et Cytobiologica*, 44(4), 215-214.
11. Shah, K. (2012). Mesenchymal stem cells engineered for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev*, 64(8), 739-748.
12. Iwamoto, S., Mihara, K., Downing, J. R., Pui, C.-H., and Campana, D. (2007). Mesenchymal cells regulate the response of acute lymphoblastic leukemia cells to asparaginase. *Journal of Clinical Investigation*, 117(4), 1049.
13. Djouad, F., Plence, P., Bony, C., Tropel, P., Apparailly, F., Sany, J., Jorgensen, C. (2003). Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood*, 102(10), 3837-3844.
14. Djouad, F., Bony, C., Apparailly, F., Louis-Plence, P., Jorgensen, C., and Noël, D. (2006). Earlier onset of syngeneic tumors in the presence of mesenchymal stem cells. *Transplantation*, 82(8), 1060-1066.
15. Li, W., Zhou, Y., Yang, J., Zhang, X., Zhang, H., Zhang, T., Wu, H. (2015). Gastric cancer-derived mesenchymal stem cells prompt gastric cancer progression through secretion of interleukin-8. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*, 34(1), 1-15.
16. Cui, Benjamin G., Campagne, A., Bell, George W., Lembo, A., Orso, F., Lien, Evan C., Karnoub, Antoine E. (2014). MSC-Regulated MicroRNAs Converge on the Transcription Factor FOXP2 and Promote Breast Cancer Metastasis. *Cell Stem Cell*, 15(6), 762-774.
17. Liu, S., Ginestier, C., Ou, S. J., Clouthier, S. G., Patel, S. H., Monville, F., Kleer, C. G. (2011). Breast cancer stem cells are regulated by mesenchymal stem cells through cytokine networks. *Cancer research*, 71(2), 614-624.
18. Barnes, P. J., Drazen, J. M., Rennard, S. I., and Thomson, N. C. (2009). *Asthma and COPD*: Academic Press.
19. Jotzu, C., Alt, E., Welte, G., Li, J., Hennessy, B. T., Devarajan, E., Song, Y.-H. (2010). Adipose tissue-derived stem cells differentiate into carcinoma-associated fibroblast-like cells under the influence of tumor-derived factors. *Analytical cellular pathology*, 33(2), 61-79.
20. Mishra, P. J., Mishra, P. J., Humeniuk, R., Medina, D. J., Alexe, G., Mesirov, J. P., Banerjee, D. (2008). Carcinoma-associated fibroblast-like differentiation of human mesenchymal stem cells. *Cancer research*, 68(11), 4331-4339.
21. Mueller, M. M., and Fusenig, N. E. (2004). Friends or foes—bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 4(11), 839-849.
22. Quante, M., Tu, S. P., Tomita, H., Gonda, T., Wang, S. S., Takashi, S., Betz, K. S. (2011). Bone marrow-derived myofibroblasts

- contribute to the mesenchymal stem cell niche and promote tumor growth. *Cancer cell*, 19(2), 257-272.
23. Hossain, A., Gumin, J., Gao, F., Figueroa, J., Shinojima, N., Takezaki, T., Joyce, C. (2015). Mesenchymal Stem Cells Isolated from Human Gliomas Increase Proliferation and Maintain Stemness of Glioma Stem Cells Through the IL-6/gp130/STAT3 Pathway. *Stem Cells*.
 24. Hsu, H.-S., Lin, J.-H., Hsu, T.-W., Su, K., Wang, C.-W., Yang, K.-Y., Hung, S.-C. (2012). Mesenchymal stem cells enhance lung cancer initiation through activation of IL-6/JAK2/STAT3 pathway. *Lung Cancer*, 75(2), 167-177.
 25. Tsai, K. S., Yang, S. H., Lei, Y. P., Tsai, C. C., Chen, H. W., Hsu, C. Y., Chiou, S. H. (2011). Mesenchymal stem cells promote formation of colorectal tumors in mice. *Gastroenterology*, 141(3), 1046-1056.
 26. Barbero, S., Bonavia, R., Bajetto, A., Porcile, C., Pirani, P., Ravetti, J. L., Schettini, G. (2003). Stromal cell-derived factor 1 α stimulates human glioblastoma cell growth through the activation of both extracellular signal-regulated kinases 1/2 and Akt. *Cancer research*, 63(8), 1969-1974.
 27. Ignatov, A., Robert, J., Gregory-Evans, C., and Schaller, H. (2006). RANTES stimulates Ca²⁺ mobilization and inositol trisphosphate (IP₃) formation in cells transfected with G protein-coupled receptor 75. *British journal of pharmacology*, 149(5), 490-497.
 28. Chen, D., Liu, S., Ma, H., Liang, X., Ma, H., Yan, X., Liu, X. (2015). Paracrine factors from adipose-mesenchymal stem cells enhance metastatic capacity through Wnt signaling pathway in a colon cancer cell co-culture model. *Cancer Cell International*, 15(1), 42.
 29. Zhang, L., Sun, J., Liu, Z., Dai, Y., Luo, Z., Jiang, X., Li, G. (2014). Mesenchymal stem cells regulate cytoskeletal dynamics and promote cancer cell invasion through low dose nitric oxide. *Curr Mol Med*, 14(6), 749-761.
 30. Lee, M. J., Heo, S. C., Shin, S. H., Kwon, Y. W., Do, E. K., Suh, D. S., Kim, J. H. (2013). Oncostatin M promotes mesenchymal stem cell-stimulated tumor growth through a paracrine mechanism involving periostin and TGFBI. *Int J Biochem Cell Biol*, 45(8), 1869-1877.
 31. De Luca, A., Lamura, L., Gallo, M., Maffia, V., and Normanno, N. (2012). Mesenchymal stem cell-derived interleukin-6 and vascular endothelial growth factor promote breast cancer cell migration. *J Cell Biochem*, 113(11), 3363-3370.
 32. Dufourcq, P., Descamps, B., Tojais, N. F., Leroux, L., Oses, P., Daret, D., Duplaa, C. (2008). Secreted Frizzled-Related Protein-1 Enhances Mesenchymal Stem Cell Function in Angiogenesis and Contributes to Neovessel Maturation. *Stem Cells*, 26(11), 2991-3001.
 33. Hung, S. C., Pochampally, R. R., Chen, S. C., Hsu, S. C., and Prockop, D. J. (2007). Angiogenic Effects of Human Multipotent Stromal Cell Conditioned Medium Activate the PI3K-Akt Pathway in Hypoxic Endothelial Cells to Inhibit Apoptosis, Increase Survival, and Stimulate Angiogenesis. *Stem Cells*, 25(9), 2363-2370.
 34. Lin, G., Yang, R., Banie, L., Wang, G., Ning, H., Li, L. C., Lin, C. S. (2010). Effects of transplantation of adipose tissue-derived stem cells on prostate tumor. *The Prostate*, 70(10), 1066-1073.
 35. Wang, J., Wang, Y., Wang, S., Cai, J., Shi, J., Sui, X., Xiang, A. P. (2015). Bone marrow-derived mesenchymal stem cell-secreted IL-8 promotes the angiogenesis and growth of colorectal cancer. *Oncotarget*.