

## Prevalence of CD34, CD326 and STRO-1 expression in gastric precancerous and cancer samples: A preliminary study

Mehdi Mohammadi<sup>1</sup>, Ali Jalili<sup>1,2</sup>, Bahram Nikkhoo<sup>1</sup>, Fardshad Sheikhesmaieli<sup>2</sup>

1.Cancer and Immunology Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran, Tel: 087-33664658, Email: ali130@gmail.com, ORCID CD: 0000-0002-1833-4928

2.Liver and Digestive Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

### ABSTRACT

**Background and Aim;** Gastric cancer is one of the most common cancers in the world. It is well-known that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) plays a crucial role in its pathogenesis. Recent studies have shown that *H. pylori* infection leads to the migration of bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BM-MSC) into the gastric tissue and their resultant change into gastric cancer in animal models. However, the existence of these cells in human gastric cancers has not yet been studied.

**Materials and Methods:** We selected 10 each precancerous sample (dysplasia and metaplasia) and 15 gastric cancers from the pathology department of Toheed Hospital in Sanandaj.. All of the samples were stained by CD34, CD326, and *STRO-1* antibodies and immunohistochemistry technique. Pathologic diagnosis was made by an expert pathologist.

**Results:** CD34 was expressed only on endothelial cells of all samples. CD326 was expressed at a low level in precancerous samples, but its expression was much higher in cancer samples. In contrast, *STRO-1* antigen was not detected in any of the samples.

**Conclusion:** CD34 and CD326 were expressed in gastric cancer samples. However, *STRO-1* antigen which is a specific marker for BM-MSC was not detected in gastric precancerous and cancer samples. Our data suggested that BM-MSCs were not the origin of the gastric cancer cells or their nature might have been totally changed after transforming into cancer cells.

**Key words:** Gastric cancer, Mesenchymal stem cells, Metaplasia, Dysplasia

**Received: May12,2019**

**Accepted: May20,2019**

**How to cite the article:** Mehdi Mohammadi, Ali Jalili, Bahram Nikkhoo, Fardshad Sheikhesmaieli. Prevalence of CD34, CD326 and STRO-1 expression in gastric precancerous and cancer samples: A preliminary study. SJKU 2019; 24 (5): 69-76

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

## بررسی فراوانی مارکرهای CD34، CD236 و STRO-1 در ضایعات پیش سرطانی و سرطان معده: یک مطالعه مقدماتی

مهدی محمدی<sup>۱</sup>، علی جلیلی<sup>۱</sup>، بهرام نیکخوا<sup>۱</sup>، فرشاد شیخ اسماعیلی<sup>۲</sup>

۱. مرکز تحقیقات سرطان و ایمنولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، تلفن ثابت: ۰۸۷-۳۳۶۶۴۶۵۸، Email: [Ali130@gmail.com](mailto:Ali130@gmail.com)، کد ارکید:

۰۰۰۰-۰۰۰۲-۱۸۳۳-۴۹۲۸

۲. مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** سرطان معده یکی از شایع‌ترین سرطان‌های جهان و ایران است و عفونت با هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد آن نقش اساسی دارد. مطالعات جدید در موش آزمایشگاهی نشان دادند؛ که عفونت با این باکتری منجر به مهاجرت سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان به بافت معده و در نهایت تبدیل آن‌ها به سرطان معده می‌شود. هر چند که وجود این سلول‌ها در بافت معده انسان تا کنون به‌خوبی بررسی نشده است. هدف مطالعه حاضر تعیین فراوانی مارکرهای CD34، CD236 و STRO-1 در ضایعات پیش سرطانی و سرطان معده بود.

**روش بررسی:** در یک مطالعه توصیفی، ۱۰ نمونه از هر کدام از ضایعات پیش سرطانی دیس پلازی و متاپلازی و ۱۵ نمونه سرطان معده از بخش پاتولوژی بیمارستان توحید برای رنگ ایمنوهیستوشیمی انتخاب شدند. نوع ضایعات پیش سرطانی و سرطانی قبلاً توسط همکار پاتولوژیست تأیید شده بود. سپس نمونه‌های با آنتی‌بادی‌های اختصاصی CD34، CD236 و STRO-1 و کیت ایمنوهیستوشیمی رنگ آمیزی شدند و توسط همکار پاتولوژیست بررسی شدند.

**یافته‌ها:** در این پژوهش مشخص شد که CD34 صرفاً در سطح سلول‌های اندوتلیال همه نمونه‌های مورد مطالعه بیان می‌شود. CD236 به مقدار کمی در سطح همه سلول‌های اپیتلیال معده در ضایعات پیش سرطانی بیان می‌شود، ولی میزان این پروتئین در بافت‌های سرطانی به مقدار بیشتری بیان می‌شود. برعکس آنتی ژن STRO-1 در هیچ کدام از نمونه‌های مورد مطالعه یافت نشد. **نتیجه‌گیری:** مارکرهای CD34 و CD236 در همه بافت سرطانی معده انسان بیان می‌شوند، ولی آنتی ژن STRO-1 که یک مارکر اختصاصی سلول‌های مزانشیمی است در سطح سلول‌های سرطانی معده وجود ندارد. این داده‌های اولیه نشان می‌دهند که سلول‌های سرطان معده یا از سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان منشأ نگرفته‌اند و یا اینکه بعد از سرطانی شدن ماهیت خود را از دست می‌دهند.

**کلمات کلیدی:** سرطان معده، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، متاپلازی، دیس پلازی

وصول مقاله: ۹۸/۲/۲۲ اصلاحیه نهایی: ۹۸/۲/۲۶ پذیرش: ۹۸/۲/۳۰

## مقدمه

سرطان معده چهارمین سرطان شایع بوده و بعد از سرطان ریه دومین عامل مرگ‌ومیر در جهان است. مطالعات اپیدمیولوژیکی نشان می‌دهند که در سال ۲۰۱۰ تعداد ۱/۱ میلیون نفر مورد جدید به این بیماری مبتلا شده‌اند که ۶۰٪ این موارد در کشورهای در حال توسعه هستند. در سال ۱۹۹۴ آژانس بین‌المللی سرطان (international agency for research on cancer) باکتری هلیکوباکتر پیلوری را به عنوان مهم‌ترین عامل مؤثر در ایجاد سرطان معده معرفی کرد (۱ و ۲). باکتری هلیکوباکتر پیلوری به کمک فاکتورهای ویرولانس نظیر Vac-A و Cag-A، Urease در بافت معده کلونیزه شده و با ایجاد التهاب و آسیب به اپیتلیوم معده باعث chronic atrophic gastritis می‌شود. در صورت وجود عوامل مساعد کننده کم‌کم ضایعه به سمت dysplasia, metaplasia و در نهایت ممکن است به آدنوکارسینوما تبدیل شوند (۳ و ۴).

اخیراً فرضیه جدیدی مطرح شد که منشأ سرطان معده در مدل حیوان آزمایشگاهی سلول‌های مشتق از مغز استخوان bone marrow-derived mesenchymal stem cells (BM-MSC) هستند. این فرضیه باعث تحولی بزرگ در مورد منشأ سرطان معده شد و توجه بسیاری از دانشمندان را به BM-MSC معطوف کرد. حضور و تجمع این سلول‌ها در نتیجه التهاب مزمن و طولانی در بافت معده به دنبال عفونت با هلیکوباکتر پیلوری رخ می‌دهد (۵). سلول‌های بنیادی مغز استخوان به دو گروه کلی سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک مغز استخوان Hematopoietic stem cells (HSCs) و سلول‌های بنیادی مزانشیمی مغز استخوان Mesenchymal stem cells (MSCs) تقسیم‌بندی می‌شوند. سلول‌های MSCs در واقع سلول‌های اولیه یا والدی مزوبلاست هستند که بستر لازم برای خون‌سازی را فراهم می‌کنند. تحت شرایط میکروشمیایی بافت‌ها این سلول‌ها قابلیت تمایز به بسیاری از سلول‌های مزانشیمی و غیر

مزانشیمی از جمله سلول‌های عضلانی، غضروف، سلول‌های چربی، استخوان، بافت همبند را دارند. قدرت خود تجدید شونده‌گی (self-renewal)، عمر طولانی، توانایی تکثیر برای دوره‌های طولانی، مقاومت در برابر آپوپتوزیس و مقاومت در برابر شیمی‌درمانی و رادیوتراپی از خصوصیات مهم این سلول‌ها است (۶ و ۷). سلول‌های MSCs مارکرهای CD۷۱، CD۴۴، CD۲۹، STRO-1، CD۱۰۵، CD۹۰، CD۷۳، CD۱۶۶ و CD۱۰۵ را در سطح خود بیان کرده، اما مارکرهای CD۳۴، CD۴۵ و HLA-DR را بیان نمی‌کنند (۸ و ۹). برعکس سلول‌های HSCs دارای مارکرهای CD۳۴ و CD۴۵ هستند و این سلول‌های بعد همه سلول‌های خونی و ایمنی را می‌سازند (۱۰). علاوه بر سلول‌های اندوتلیال عروق نیز مارکر CD۳۴ را بیان می‌کنند ولی مارکر CD۴۵ را ندارند (۱۱).

اگرچه از لحاظ ژنتیکی تفاوت‌های قابل توجهی میان انواع سرطان وجود دارد، اما به طور کلی مراحل سلولی و مولکولی دخیل در ایجاد سرطان و متاستاز تقریباً در همه سرطان‌ها مشترک هستند. استروما و محیط میکروشمیایی که سلول‌های بدخیم در آن رشد می‌کنند، نقش مهمی در سرطانی شدن سلول‌ها به عهده دارند. همان‌طور که هموستاز نرمال بافتی میان سلول‌های اپیتلیال و محیط میکروشمیایی آن‌ها از جمله فیبربلاست، اندوتلیال و ماتریکس خارج سلولی حفظ می‌شود، در بدخیمی نیز واکنش مشابه اما متضاد میان سلول‌های نئوبلاستیک و محیط استرومایی پیرامون آن به وجود می‌آید. این واکنش‌ها دارای مراحل پیچیده شامل چسبیدن، بقا، پروتئولیز، مهاجرت، لانه‌گزینی، رگ‌زایی و فرار از سیستم ایمنی است که در نهایت به پیشرفت تومور و متاستاز منجر می‌شود (۱۲ و ۱۳). در حال حاضر اطلاعات اندکی در رابطه با تعامل سلول‌های سرطانی با محیط میکروشمیایی اطراف خود و عواملی که منجر به سرطان می‌شوند، وجود دارد. بر این اساس مطالعه درباره نقش سلول‌های MSCs در ایجاد تومور، پیشرفت تومور و

متاستاز آن، ضروری به نظر می‌رسد. در بسیاری از تحقیقات انجام شده تأثیر MSCs بر رشد سلول‌های توموری و سرطانی شدن آن‌ها، تأیید شده است (۱۴ و ۱۵). البته اغلب این مطالعات بر روی موش بوده است و تا کنون وجود این سلول‌ها به صورت مستقیم در بافت سرطانی معده انسان بررسی نشده است.

مارکر CD ۳۲۶ که در غشاء بسیاری از سلول‌های اپیتلیالی بیان می‌شود در حقیقت یکی یک مولکول چسبان (Adhesion Molecule) است که در بسیاری از سرطان‌های بخصوص سلول‌های سرطانی اپیتلیالی افزایش بیان دارد. به همین دلیل از این مارکر برای شناسایی سلول‌های سرطانی انتشار یافته به گردش خون و همچنین تشخیص متاستاز یا عود مجدد سرطان استفاده می‌شود (۱۶)، مارکر CD ۳۴ یک گلیکوپروتئین سطح سلولی با وزن مولکولی ۱۱۰ کیلودالتون است که در ابتدا به عنوان مارکر پیش‌ساز سلول‌های خون ساز انسانی شناخته شد؛ اما در پیش‌ساز سلول‌های اندوتلیال نیز بیان می‌شود (۱۱ و ۱۰). ماهیت مارکر STRO-۱ به خوبی شناسایی نشده و از آن به عنوان مارکری برای جداسازی و تشخیص سلول‌های MSCs در بافت‌های مختلف به ویژه بافت‌های دندانی استفاده می‌شود (۹، ۱۷) از آنجا که اطلاعات جدید منشأ سلول‌های سرطانی را سلول‌های BMDCs مزانشیمی مشتق از مغز استخوان می‌دانند در این مطالعه اولیه از CD ۳۲۶ به عنوان مارکر سلول‌های اپیتلیال، از CD ۳۴ به عنوان مارکر سلول‌های بنیادی خون‌ساز و از Stro-1 به عنوان مارکر سلول‌های مزانشیمی استفاده شد تا وجود هر کدام از سلول‌های یاد شده را در نمونه‌های متاپلازی، دیسپلازی و سرطان معده بررسی کردند.

### روش بررسی

روش جمع‌آوری نمونه: در یک مطالعه توصیفی، برای انجام این پژوهش ابتدا با مراجعه به آرشیو بخش پاتولوژی

بیمارستان توحید سنج از بین نمونه‌های معده ۱۰ نمونه متاپلازی، ۱۰ نمونه دیسپلازی و ۱۵ مورد کارسینوما بصورت تصادفی انتخاب شدند. لام‌ها و بلوک‌های آن‌ها استخراج و لام‌ها بازبینی شدند. در صورت عدم مناسب بودن لام‌ها، برش مجدد و رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین برای آن‌ها انجام شد. بعد از تأیید نهایی توسط همکار پاتولوژیست، لام‌ها علامت‌گذاری شده و برای رنگ آمیزی ایمنوهیستوشیمی با مارکرهای CD۳۴، CD ۳۲۶ و STRO-۱، برش‌های دیگری نیز از بلوک‌های پارافینی گرفته شد.

مطالعات بافت‌شناسی: بلوک‌های پارافینی موارد انتخاب شده توسط دستگاه میکروتوم به ضخامت ۵ میکرومتر برش داده شده و همان طوری که قبلاً گزارش شده بود به روش ایمنوهیستوشیمی، رنگ آمیزی شدند (۱۸)، ابتدا برش‌ها پارافین‌گیری (با استفاده از زایلن ۱۰۰ درصد) و آبدهی (با درجات صعودی الکل و یک مرحله آب مقطر خالص) شده و بعد از بازیابی آنتی‌ژن (Antigen retrieval) توسط بافر سیترات (به مدت ۱۵ دقیقه در بن ماری ۹۵ درجه)، با محلول پراکسید هیدروژن ۳٪ انکوبه شدند. سپس برش‌ها به صورت جداگانه با آنتی‌بادی‌های ضد CD۳۴، CD ۳۲۶ و STRO-۱ انکوبه گردیدند. در مراحل بعدی به ترتیب از biotinylated link antibody immunoglobulin و کمپلکس استرپتواویدین پراکسیداز استفاده گردید. وجود آنزیم پراکسیداز با کروموزن دی‌آمینوبنزیدین (DAB) نشان داده شد. سپس اسلایدها با هماتوکسیلین رنگ شدند و توسط همکار پاتولوژیست مورد بررسی قرار گرفتند. ضمناً داده‌های گردآوری شده با استفاده از فرمولهای آمار توصیفی دسته‌بندی شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه بیان مارکرهای CD ۳۴، CD ۳۲۶ و STRO-۱ در دو مرحله از ضایعات پیش‌سرطانی متاپلازی و

جدول ۲. فراوانی بیان مارکر فراوانی بیان مارکر CD۳۲۶ در نمونه های متاپلازی، دیس پلازی و سرطان معده

نوع ضایعه معده	CD326 <sup>+</sup>	CD326 <sup>-</sup>	تعداد کل
متاپلازی	۱۰	۰	۱۰
دیس پلازی	۱۰	۰	۱۰
سرطان معده	۱۵	۰	۱۵

جدول ۳ - فراوانی بیان مارکر فراوانی بیان مارکر Stro-1 در نمونه های متاپلازی، دیس پلازی و سرطان معده

نوع ضایعه معده	Stro1 <sup>+</sup>	Stro1 <sup>-</sup>	تعداد کل
متاپلازی	۰	۱۰	۱۰
دیس پلازی	۰	۱۰	۱۰
سرطان معده	۰	۱۰	۱۵

### بحث

عفونت هلیکوباکتر پیلوری در ایجاد سرطان معده نقش بسیار حیاتی بازی می کند و یافته های پژوهشی انجام شده در مدل های حیوانی حاکی از آن است که مهاجرت سلول هلی مزانشیمی مغز استخوان به بافت معده به دنبال عفونت هلیکوباکتر در ایجاد این سرطان بسیار مؤثر است (۵). لذا در این مطالعه بیان مارکرهای سلول های بنیادی مزانشیمی در نمونه های پیش سرطانی و سرطانی معده برای اولین بار بررسی شد. یافته های این مطالعه نشان می دهند که CD ۳۴ و CD ۳۲۶ در همه ی نمونه های آزمایش شده یافت می شوند ولی مارکر اختصاصی سلول های مزانشیمی انسان در هیچ کدام از نمونه های پیش سرطانی و سرطانی معده یافت نشد.

دیس پلازی بررسی شدند و همان طوری که در جدول ۱ آمده است. CD۳۴ در سطح سلول های اندوتلیال همه نمونه های پیش سرطانی متاپلازی و دیس پلازی و سرطان معده بیان می شود. از جهت اینکه CD۳۲۶ به عنوان مارکر سلول های اپیتلیالی شناخته شده است میزان بیان آن در سطح نمونه های متاپلازی، دیس پلازی و سرطان معده بررسی شد و همان طوری که در جدول ۲ نشان داده شده است ۳۲۶ CD در سطح سلول های اپیتلیالی همه بافت های مورد مطالعه یافت شد، هرچند که میان بیان آن در سطح سلول های سرطانی بسیار بیشتر از ضایعات پیش سرطانی متاپلازی و دیس پلازی بود. دیگر نتایج نشان داد همه سلول های ضایعات پیش سرطانی و سرطان معده، فاقد Stro-1 بودند (جدول ۳).

جدول ۱. فراوانی بیان مارکر فراوانی بیان مارکر CD ۳۴ در نمونه های متاپلازی، دیس پلازی و سرطان معده

نوع ضایعه معده	CD34 <sup>+</sup>	CD34 <sup>-</sup>	تعداد کل
متاپلازی	۱۰	۰	۱۰
دیس پلازی	۱۰	۰	۱۰
سرطان معده	۱۵	۰	۱۵

رنگ زایی در بافت بخصوص بافت سرطانی بیشتر باشد مقدار بیان CD ۳۴ هم بیشتر خواهد بود.

بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان همیشه به بافت‌ها و ارگان‌های آسیب مهاجرت می‌کنند تا در ترمیم آن بافت مؤثر باشند (۲۴). از طرف دیگر چون این سلول‌ها اثرات ضد التهابی و ایمنومدولاتوری دارند برای کاهش شدت التهاب به بافت‌های ملتهب هم مهاجرت می‌کنند (۲۵). با این وجود در سال ۲۰۰۴ برای اولین بار نشان داده شد که به دنبال عفونت مزمن با هلیکوباکتر پیلوری این سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان وارد بافت اپیتلیالی معده شده و تبدیل به سلول‌های سرطانی می‌شوند هر چند که این مسئله در عفونت حاد با هلیکو باکتر دیده نشد. این یافته این فرضیه را مطرح می‌کند که سلول‌های مزانشیمی برای ترمیم و یا کاهش التهاب وارد بافت ملتهب معده می‌شوند ولی به دلیل التهاب مزمن و همچنین مدیاتورهای شیمیایی تولید شده در این التهاب این سلول‌ها به سلول‌های سرطانی تبدیل می‌شوند (۵). در همین راستا مطالعه‌ی دیگری نشان داد که در خون محیطی بیماران مبتلا به سرطان معده سلول‌های بنیادی خونساز (CD13+/CD45+) همچنین سلول‌های بنیادی مزانشیمی (CD45-/Stro-1+) یافت شد. بر عکس این سلول‌ها در خون محیطی بیماران مبتلا به سرطان‌های استرومایی دستگاه گوارش و تومورهای نورواندکراین مشاهده نشد (۲۶). هر چند که پژوهش‌های یاد شده همگی دلالت بر نقش سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان در سرطان معده دارند ولی تا کنون مطالعه‌ای انجام نشده است تا این سلول‌ها را در بافت‌های پیش سرطانی و سرطان معده انسان مورد بررسی قرار دهد. در این مطالعه ما از Stro-1 به عنوان یک مارکر اختصاصی سلول‌های مزانشیمی مغز استخوان وجود این سلول‌ها را بررسی کردیم ولی هیچ کدام از نمونه‌های مورد مطالعه آنتی ژن Stro ۱ را بیان نمی‌کردند.

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که CD ۳۲۶ بر روی غشا سلولی، سلول‌های اپیتلیالی بیان می‌شود و نسبت بیان آن با تمایز سلولی نسبت عکس دارد؛ بنابراین در سرطان‌های سلول‌های اپیتلیالی مقدار بیان این مولکول در قیاس به سلول‌های نرمال به طور چشمگیری افزایش می‌یابد (۱۹). همچنین Joo M و همکاران نشان دادند که CD ۳۲۶ در بافت‌های متاپلازی، دیس پلازی و ادنوکارسینوما معده بیان می‌شود و میزان بیان آن با رتبه‌بندی پاتولوژی (pathological grading) نسبت مستقیم دارد ولی ارتباطی بین stage بیماری و متاستاز ندارد (۱۶). در تائید این یافته‌ها ما اخیراً گزارش کردیم که میزان بیان CD ۳۲۶ ارتباطی با طول عمر بیماران مبتلا به سرطان معده ندارد (۲۰) از طرف دیگر در مطالعه کنونی ما مشاهده کردیم CD ۳۲۶ نه تنها در همه‌ی نمونه‌های پیش سرطانی همانند متاپلازی و دیس پلازی بیان می‌شود بلکه در نمونه‌های سلول‌های معده هم بیان می‌شود که یافته‌های قبلی (۱۶) را تائید می‌کند.

در ابتدا CD ۳۴ به عنوان یک مارکر سلول‌های بنیادی خون ساز شناخته شد که باعث اتصال این سلول‌های به سلول‌های استرومایی مغز استخوان و یا ماتریکس خارجی سلول مغز استخوان را فراهم می‌کند. اگرچه در آغاز پژوهشگران بر این باور بودند که CD ۳۴ مارکر سلول‌های بنیادی خون ساز است ولی بعداً نشان داده شد که این مولکول در سطح بسیاری از سلول‌های دیگر یافت می‌شود (۲۱). همچنین مطالعه‌های گذشته نشان دادند که CD ۳۴ در سلول‌های اندوتلیال سرطان معده بیان می‌شود و میزان بیان آن نسبت مستقیم با میزان تولید اینترلوکین هشت دارد (۲۲ و ۲۳). در این پژوهش ما نشان مشاهده کردیم که در CD ۳۴ سطح سلول‌های اندوتلیال ضایعات پیش سرطانی متاپلازی، دیس پلازی و سرطان معده بیان می‌شود و همه سلول‌های اندوتلیال در نمونه‌های مورد مطالعه دارای CD ۳۴ هستند؛ بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که CD ۳۴ در سطح همه سلول‌های اندوتلیال وجود دارد و هر چه مقدار

دست بدهند. البته نمی‌توان این حقیقت را پنهان کرد که نه تنها فرآیند سرطانی شدن در انسان و موش آزمایشگاهی بسیار متفاوت است و از طرف دیگر تعداد نمونه‌های که ما در این مطالعه استفاده کردیم بسیار کم بودند و نمی‌توان بر اساس این تعداد نمونه و یک پژوهش اولیه نتیجه‌گیری نهایی کرد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان به خاطر حمایت مالی کمال تشکر را دارند.

### Reference

1. Lyon F. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some industrial chemicals. 1994;60:389-433.
2. Asaka M, Sepulveda AR, Sugiyama T, Graham DY. Gastric Cancer. In: Mobley HLT, Mendz GL, Hazell SL, editors. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington (DC): ASM Press; 2001.
3. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer letters*. 2014;345(2):196-202.
4. Zhou CB, Fang JY. The role of inflammatory programmed cell death in gastrointestinal cancer and immune responses to intestinal microbial infection. *Biochimica et biophysica acta Reviews on cancer*. 2019.
5. Houghton J, Stoicov C, Nomura S, Rogers AB, Carlson J, Li H, et al. Gastric cancer originating from bone marrow-derived cells. *Science (New York, NY)*. 2004;306(5701):1568-71.
6. Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost. *Stem Cells*. 2019.
7. Viswanathan C, Kulkarni R, Bopardikar A, Ramdasi S. Significance of CD34 Negative Hematopoietic Stem Cells and CD34 Positive Mesenchymal Stem Cells - A Valuable Dimension to the Current Understanding. *Current stem cell research & therapy*. 2017;12(6):476-83.
8. Lv F-J, Tuan RS, Cheung KM, Leung VY. Concise review: the surface markers and identity of human mesenchymal stem cells. *Stem cells*. 2014;32(6):1408-19.
9. Zhang Y, Zhao D, Tian C, Li F, Li X, Zhang L, et al. Stro-1-positive human mesenchymal stem cells prolong skin graft survival in mice. *Transplantation proceedings*. 2013;45(2):726-9.
10. Garg S, Madkaikar M, Ghosh K. Investigating cell surface markers on normal hematopoietic stem cells in three different niche conditions. *International journal of stem cells*. 2013;6(2):129.

این در حالی است که در مطالعه‌ای دیگر وجود این سلول‌های در سرطان استخوان گزارش شده است و سلول‌های Stro1+ در قیاس با سلول‌هایی که این مارکر را ندارند قدرت تکثیر و مقاومت دارویی بیشتری را از خود نشان دادند(۲۷).

### نتیجه‌گیری

هر چند که بر اساس این یافته‌های ما نتوانستیم این سلول‌ها را در بافت‌های مورد مطالعه شناسایی کنیم ولی دلیل بر این نیست که این سلول‌ها در این فرآیند سرطانی شدن معده نقش ندارند. زیرا ممکن است این سلول‌ها بعد از ورود به معده تحت فرآیند التهاب مزمن به سلول‌های اپیتلیالی تبدیل شده باشند و دیگر مارکرهای سلول‌های مزانشیمی را از

11. Benyamine A, Magalon J, Cointe S, Lacroix R, Arnaud L, Bardin N, et al. Increased serum levels of fractalkine and mobilisation of CD34+ CD45- endothelial progenitor cells in systemic sclerosis. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):60.
12. Wang M, Zhao J, Zhang L, Wei F, Lian Y, Wu Y, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis. *Journal of Cancer*. 2017;8(5):761.
13. Schedin P, Elias A. Multistep tumorigenesis and the microenvironment. *Breast cancer research*. 2004;6(2):93.
14. Bergfeld SA, DeClerck YA. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells and the tumor microenvironment. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2010;29(2):249-61.
15. Liu S, Ginestier C, Ou SJ, Clouthier SG, Patel SH, Monville F, et al. Breast cancer stem cells are regulated by mesenchymal stem cells through cytokine networks. *Cancer research*. 2011;71(2):614-24.
16. Joo M, Kim H, Kim MK, Yu HJ, Kim JP. Expression of Ep-CAM in intestinal metaplasia, gastric epithelial dysplasia and gastric adenocarcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2005;20(7):1039-45.
17. Williams EL, White K, Oreffo RO. Isolation and enrichment of Stro-1 immunoselected mesenchymal stem cells from adult human bone marrow. *Stem Cell Niche: Springer*; 2013. p. 67-73.
18. Nikkhoo B, Jalili A, Fakhari S, Sheikhesmaili F, Fathi F, Rooshani D, et al. Nuclear pattern of CXCR4 expression is associated with a better overall survival in patients with gastric cancer. *Journal of oncology*. 2014;2014:808012.
19. Kroepil F, Dulian A, Vallbohmer D, Geddert H, Krieg A, Vay C, et al. High EpCAM expression is linked to proliferation and lauren classification in gastric cancer. *BMC research notes*. 2013;6:253.
20. Mohammadi M, Jalili A, Nikkhoo B, Roshani D, Tari K, Sheikhesmaili F. Overexpression of epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) in gastric cancer and its correlation with overall survival of the patients. *Chronic Diseases Journal*. 2019;7(1):49-52.
21. Sidney LE, Branch MJ, Dunphy SE, Dua HS, Hopkinson A. Concise review: evidence for CD34 as a common marker for diverse progenitors. *Stem cells*. 2014;32(6):1380-9.
22. Tenderenda M, Rutkowski P, Jesionek-Kupnicka D, Kubiak R. Expression of CD34 in gastric cancer and its correlation with histology, stage, proliferation activity, p53 expression and apoptotic index. *Pathology Oncology Research*. 2001;7(2):129-34.
23. Nakayama H, Enzan H, Miyazaki E, Kuroda N, Naruse K, Kiyoku H, et al. CD34 positive stromal cells in gastric adenocarcinomas. *Journal of clinical pathology*. 2001;54(11):846-8.
24. Caplan AI, Correa D. The MSC: an injury drugstore. *Cell stem cell*. 2011;9(1):11-5.
25. Ben-Ami E, Berrih-Aknin S, Miller A. Mesenchymal stem cells as an immunomodulatory therapeutic strategy for autoimmune diseases. *Autoimmunity reviews*. 2011;10(7):410-5.
26. Błogowski W, Zuba-Surma E, Sałata D, Budkowska M, Dołęgowska B, Starzyńska T. Peripheral trafficking of bone-marrow-derived stem cells in patients with different types of gastric neoplasms. *Oncoimmunology*. 2016;5(4):e1099798.
27. Lan J, Liu X, Rong W, Wei F, Jiang L, Yu H, et al. Stro-1(+) stromal cells have stem-like features in giant cell tumor of bone. *Journal of surgical oncology*. 2012;106(7):826-36.