

Solid tümörlerde ve lösemilerde kanser kök hücreleri

Cancer stem cells in solid tumors and leukemia

Musaffe TUNA¹

¹MD Anderson Cancer Center, Cancer Genetics, Houston, ABD

Kanser kök hücreleri (KKH) tümörün başlangıcından sorumlu olan ve tümör dokusundaki çok sayıda farklılaşmış hücre topluluğunu oluşturan hücrelerdir. Aynı özgü sinyal ileti sistemleri KKH'lerin ve normal kök hücrelerinin kendi-kendini yenileme ve/veya farklılaşmasında fonksiyonel rol oynarlar. Araştırmadaki başlıca fark; KKH'lerde aynı sinyal ileti sistemlerinin düzenlenmesi değişmektedir. Son çalışmalarla KKH'lerin ilaç ve radyasyon tedavisine dirençli oldukları gösterilmiştir. Gelecekteki çalışmalar kanserin tedavisi için KKH'leri hedef alan tedavilerin geliştirilmesine öncülük edecektir.

Anahtar sözcükler: Kanser kök hücresi; kanser kök hücresi belirteçleri; normal kök hücre.

Cancer stem cells (CSCs) are cells that drive tumorigenesis, as well as give rise to a large population of differentiated progeny that make up the bulk of the tumor. The same specific signaling pathways play a functional role in CSC renewal and/or differentiation as with normal stem cells, the only difference being that the same signaling pathways are dysregulated in CSCs. In addition, recent studies have demonstrated that CSCs are resistant to chemo- and radiotherapy. Future studies should lead to development of CSC-targeted therapies for cancer treatment.

Key words: Cancer stem cell; cancer stem cell markers; normal stem cell.

Kanser insanlardaki ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Yalnızca Amerika'da 2004 istatistiklerine göre yaklaşık >550,000 kişi kanserden ölmüştür. Kanserde tedaviyi olanaklı kılmayı amaçlayan kanser araştırmacıları kanserin biyolojik kökeni, kansere eğilimi artıran genetik değişiklikler ve kanser oluşumuna katılan sinyal ileti yollarını aydınlatma alanlarında büyük gelişmeler katetmektedir. Derleme niteliğindeki bu çalışmamızda; son derece heyecan verici gelişme ve ilerlemelerin kat edildiği "Kanser Kök Hücreleri" üzerinde durulacaktır.

Kök hücreler nelerdir?

Kök hücreler, kendi-kendilerini yenileme, ve belirli organa veya dokuya özel karakteristikleri olan, olgun hücreye farklılaşan hücreler olarak tanımlanmaktadır. Kök hücreleri; embriyonik kök

hücreleri, germinal kök hücreleri ve somatik kök hücreleri olmak üzere üç ana gruba ayrılır.^[1]

1. Blastosistin iç hücre tabakası Ebriyonik Kök Hücrelerini (EKH) oluşturur. EKH omnipotenttir, yani yetişkin organizmadaki herhangi bir hücre tipini oluşturma kabiliyeti vardır. Günümüzdeki EKH araştırmaları, daha çok doku transplantasyonu ve tamirinde kullanılmak üzere doku ve organ oluşumuna odaklanmıştır.

2. Germinal kök hücreleri (GKH); ebriyonun germinal tabakasından oluşmaktadır. Germinal kök hücreler farklılaşarak belli organı oluştururlar.

3. Somatik veya yetişkin dokuya-özgü kök hücreler: EKH gibi totipotent değildirler, fakat kendilerini yenileme kapasiteleri vardır ve belli organ veya dokudaki tüm hücrelere farklılaşabilir-

ler. Somatik kök hücreler (SKH) birçok farklı organda belirlenmiştir; kemik iliği, nöral doku, deri, meme, prostat, akciğer, karaciğer, over ve benzeri. Bu kök hücreler hayat boyunca dokunun sınırları içinde dokunun yenilenmesini ve devamını sağlarlar. Bu hücreler normal dokunun dengesini (“homeostasis”), tamirini, yaralanmadan sonra iyileşmesini sağlarlar ve çevresel strese karşı sorumludurlar. Saç, kan, deri, sperm ve gastrointestinal epitel hücreleri gibi yaşam süresi kısa olan ve hızla yenilenme gereksinimi olan hücreler SKH havuzlarında yenilenirler.^[1]

Kendi-kendini yenileme, farklılaşma ve kanser oluşumundaki sinyal ileti yolları (“signal transduction pathways”)

Kök hücre biyolojisinde en önemli konu; kendi-kendini yenileme ve farklılaşmayı düzenleyen mekanizmalarını anlama çabalarıdır. Farklı organlardaki kök hücrelerin gelişim potansiyelinin değişik olmasına karşın, bütün kök hücreler kendi-kendini yenileme ve farklılaşma arasındaki dengeyi korumakla yükümlüdür. Kanserle ilgili birçok sinyal ileti sistemi kök hücrelerin kendi-kendini yenileme ve farklılaşmasını da düzenlemektedir. Wnt, Hedgehog, Shh ve Notch sinyal ileti yollarının kök hücrelerinin kendi-kendini yenileme özelliğinin düzenlenmesindeki rollerinin anlaşılması, tümör oluşumunun anlaşılmasına yeni ışık açmıştır. Normal ve transforme olmuş kök hücrelerin kendi-kendilerini yenileme mekanizmaları benzer sinyal ileti sistemleri ile, fakat farklı şekilde düzenlenmektedir. Wnt sinyal ileti sistemi, reseptörlerinin bağlanması ile aktif hale gelir, β -cateninini yıkılımı kompleksinden ayrılmasını sağlar ve nükleusa geçer ve burada *Cyclin D1* ve *C-MYC* gibi genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek kök hücrelerin kendi-kendini yenilemesini ve farklılaşmasını sağlar. Transgenik farelerde yapılan *in vivo* çalışmalar, epidermal kök hücrelerde Wnt sinyal ileti sisteminin aktif hale gelmesiyle epitel hücre kökenli kanserlerin oluşumuna öncülük ettiğini göstermektedir.^[2] Wnt sinyal ileti sistemi, kök hücrelerin kendi-kendilerini yenilemesi mekanizmasına sadece farklı epitel hücrelerinde değil, aynı zamanda hematopoetik kök hücrelerde de katılır. Normalde kök hücrelerinin kendi-kendilerini

yenilemesini düzenleyen sinyal ileti sistemleri, sistemde aksilik olduğunda tümör oluşumuna öncülük eder.^[2] Lösemi-öncü hücrelerinde *PTEN* geninin tümör baskılayıcı geninin kaybı miyeloproliferatif hastalığa öncülük eder. Ayrıca, *PTEN* kaybı hematopoetik kök hücrelerin çoğalmasını sağlamaktadır. Bununla birlikte, kendi-kendine yenilenmesinin baskılanması ise hematopoietik kök hücrelerinde azalmaya neden olmaktadır. Bu etki mTOR’un rapamycin ile baskılanmasıyla oluşur. Rapamycin bir yandan lösemi-öncü hücrelerinin azalmasına neden olurken diğer yandan normal hematopoietik kök hücrelerin fonksiyonunu yeniler. Kanser kök hücresi ile normal kök hücre arasındaki kendi-kendini yenilemenin mekanistik farklılığı kanser tedavisinde kullanılabilir, böylece normal kök hücrelere zarar vermeden kanser kök hücreleri hedef olarak kullanılabilir.^[3] Diğer bir örnek de, *BCL-2* onkogeninin ekspresyonuyla apoptozisin engellenmesi *in vivo* olarak hematopoetik kök hücre (HKH) sayısının artması ile sonuçlanır, bu da HKH’lerin homeostasisin düzenlenmesinde hücre ölümünün rol oynadığını göstermektedir.^[2] Shh sinyal ileti sistemi de kendi-kendini yenileme mekanizmasının düzenlenmesine katılmaktadır.

Kanser kök hücreleri (KKH)

Kanser kök hücre teorisine göre, bunlar kanser hücrelerinin kendi-kendilerini yenileme (“self-renewal”) ve farklılaşma özelliği olan alt gruplarıdır. Yalnız bu iki özelliğe sahip hücreler “Kanser Kök Hücresi” (KKH) olarak adlandırılır. Kanser kök hücresi “kanseri başlatan hücre” olarak da adlandırılmaktadır.^[4] Son zamanlarda kan,^[5] meme,^[6] beyin,^[7,8] dalak,^[9] baş ve boyun,^[10] kolon,^[11] deri,^[12] ve over^[13] kanserlerinde KKH’lerin olduğu bildirilmektedir.

Kanserin “gelişimsel paradigmasında” tümördeki hücrelerin hiyerarşisi vurgulanır. Buradaki hiyerarşiden hücresel heterojenite kastedilmiştir. Fakat buradaki heterojenite, tümörü çevreleyen invaziv endotelial, hematopoetik hücre veya diğer kanser olmayan hücreler anlamında kullanılmaktadır. Buradaki heterojenite daha çok tek tümördeki kanser hücrelerinin farklılığı anlamında kullanılmaktadır. Örnek olarak aynı kanserde, tüm

kanser hücrelerinin aynı yüzey belirteçleri (“marker”) sentezlemesidir. Daha da önemlisi immün yetersiz farelerde yapılan fonksiyonel çalışmalar tümörde, yalnızca belli grup hücrelerin tümör büyümesini sağladığını, fakat diğer hücrelerin sağlamadığını göstermektedir. Bu da kanser kök hücrelerinin iki ana görevi olduğunu göstermektedir; kendi-kendini yenileme ve farklılaşma.^[14] Son zamanlarda yapılan çalışmalarda gerek kalıtsal ve gerekse sporadik meme kanserlerinde normal meme kök ve/veya öncü hücrelerinin kendi-kendini yenileme mekanizmasının, yani sinyal ileti sisteminin düzenlenmesinin değişmesinden kaynaklandığını göstermektedir. Oluşan tümörler farklı kanser kök hücre popülasyonlarından (heterojenite) kaynaklanabilir. Heterojenitenin nedeni, farklılaşmış kanser hücrelerinin ya farklı kök hücrelerinden kaynaklanmasından ve/veya farklı mutasyon profillerin yansımalarından kaynaklanabilir. Bu farklılıklar, hücrelerin moleküler profilleri ile belirlenebilir. Bu da kanserin önlenmesi ve uygun tedavi stratejisinin geliştirilmesi için doğru hedefin seçilmesini kolaylaştırabilir.^[15]

Kanser oluşumunda kanser kök hücrelerinin fonksiyonu

Son zamanlarda kanser kök hücre hipotezi ile kanserin, tümör dokusunda oluşan kök veya öncü hücrelerden oluştuğu öne sürülmektedir. Kanser kök hücreleri veya kanseri-başlatan hücreler olarak da adlandırılan kanser öncü hücrelerinin, kanserin başlaması, ilerlemesi ve klasik tedavilerine direnç göstermesinden sorumludurlar. Multi-potent dokuya özgü, yetişkin kök hücrelerinde ve/veya öncü hücrelerinde ortaya çıkan genetik ve/veya epigenetik değişikliklerin, “kanser kök hücreleri” veya “kanseri-başlatan hücreler” olarak da bilinen kanser öncü hücrelerinde tümör oluşumuna öncülük ettiği birçok araştırmacı tarafından gösterilmektedir. Kanser gelişimi esnasında lösemik veya tümörjenik kanser öncü hücrelerinde genetik ve/veya epigenetik değişikliklerin birikimi, çoğunlukla da epitelial-mezenşimal geçiş programı sürecinde tümör hücrelerinin göçen fenotip özelliği kazanmaları, diğer organlara metastas yapması (göçmesi) için invaziv özellik kazanmaları gerektiğini göstermektedir. Tümör gelişimi-

mindeki kanser kök hücre modeli, hasta tümör dokusundan izole edilen son derece lösemik veya tümörjenik kanser kök hücrelerinin *in vivo* ve *ex vitro* olarak farklılaşmış kanser hücre kitlesi oluşturduğu ve bunların lösemi veya tümör oluşumundan sorumlu olduğunun gösterilmesi ile desteklenmektedir.^[16]

Kalıtsal mutasyonlar gibi kalıtsal genetik değişiklikler embriyonik veya yetişkin kök hücrelerinden oluşan belirli kanserlerin oranını arttırmaktadır. Örneğin, kalıtsal mutasyonlarla ilişkili *hedgehog* sinyal ileti sisteminin düzenlenmesinin değişmesi, gelişimsel defektlerin ve bazal hücre karsinomu, medullablastoma, meningioma, fetal rabdomyoma ve emriyonal rabdomyosarkoma gibi belirli tümörlerin oluşumuna öncülük edebilir. Nöroblastoma, feokromositoma, ependimoblastoma ve pineoblastomayı içeren ilksel (“primitive”) nöroektodermal tümörler (PNETs) embriyonik gelişim sürecinde sinir (“nöral”) kök hücreleri gibi nöroektodermal kök hücrelerinden oluşur. Tümörün çok aşamalı oluşum sürecinde kanser öncü hücrelerindeki onkogenik değişikliklere ilave olarak tümörün yerleşim çevresi de bu hücrelerin davranışını etkileyebilir.

Akut miyeloid lösemide en sıklıkla gözlenen kromozomal anomali 8;21 translokasyonudur, ki lösemi hücrelerinde AML1-ETO kimerik transkript ile sonuçlanır. Remisyondaki hastadan elde edilen hematopoietik kök hücrelerde (HKH) yapılan çalışmalarda AML1-ETO transkripti kemik iliğindeki bir kısım normal HKH’lerde de bulunmuştur. Bu HKH ve onların öncü hücreleri normalde lösemik özelliğe sahip değildirler ve *in vitro* olarak normal myeloeritroid hücrelere farklılaşabilen hücrelerdir. Bu da translokasyonun normal HKH’lerde ortaya çıktığını ve ek mutasyonların bu HKH veya öncü hücrelerin lösemiye dönüşmesi için gerekli olduğunu gösterir. Yapılan bu çalışmada, normal HKH’ler CD34+CD38-Thy-1y+ sahipken, lösemik blastlar CD34+CD38-Thy-1y-sahiptir. Translokasyon, normal HKH ortaya çıkmakta ve takiben ya transformasyona neden olan mutasyonlar Thy-1y- öncü hücrelerinde ortaya çıkarlar veya HKH hücreleri Thy-1y ekspresyonunu kaybederler. Böylece farklı tipteki lösemiler,

Tablo 1

Dokuya özgü kanser kök hücre belirteçleri (markerları)

Tümör tipi	Tümör tipine özgü hücre yüzey belirteçleri	Kaynaklar
Kolon kanseri	ESA ⁺ CD44 ⁺	[18]
Kolon kanseri	ESA ⁺ CD166 ⁺	[18]
Kolon kanseri	CD133 ⁺	[19]
Meme kanseri	CD44 ⁺ CD24 ⁻	[6]
Dalak kanseri	CD44 ⁺ CD24 ⁺ ESA ⁺	[9]
Baş ve boyun kanseri	CD44 ⁺	[10]
Glioblastom	CD133 ⁺	[8]
Medülloblastom	CD133 ⁺	[8]
Melanom	CD20 ⁺	[1]
Over kanseri	CD44 ⁺	[13]
Akut miyeloid lösemi	CD34 ⁺ CD38 ⁻	[16]
Prostat kanseri	CD133 ⁺ CD44 ⁺	[16]
Multipl miyelom	CD138 ⁻	[1]

Tablo 2Hücre yüzey belirteçlerinin tanımı^[20]

Hücre yüzey belirteçleri	Tanımı
CD24	Heat stable antigen, luminal
CD29	Beta 1 integrin
CD44	Hyalurinic acid receptor
CD49F	Alfa 6 integrin
CD326	Epithelial surface antigen (ESA), EpCam
CD45	Hematopoetik marker
CD31	Endotelial marker
Ter119	Hematopoetik marker
CD140a	Stromal marker
CD133	Prominin-1
CD201	PROCR, protein C reseptör
CD166	Aktif lökosit adezyon molekülü (ALCAM)
Nestin	Intermediate filament

HKH'de transformasyona sebep olan mutasyonların birikiminden oluşur.^[2]

Dokuya özgü kök hücre belirteçleri

Dokuya özgü hücre yüzey belirteçleri kullanılarak kanser tipine özgü kanser kök hücrelerini belirlemek mümkündür.^[16,17] Dokuya özgü kök hücre belirteçleri Tablo 1'de ve hücre yüzey belirteçleri-

nin tanımı Tablo 2'de özetlenmektedir.

Kanser kök hücreleri ve tedaviye dirençlilik

Kanser tedavisinde son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmektedir. Daha etkili tedavi ve prognostik yöntemlerin geliştirilmesi klinikte daha erken tedavi olanağı sağlamaktadır.^[16] Günümüzde klinik olarak tanısı konmuş farklı kanser

tiplerinde; lösemi, deri, baş ve boyun, beyin, akciğer, böbrek, safra kesesi, prostat, meme, over, dalak ve mide-bağırsak sistemi gibi solid tümörlerin en sık kullanılan tedavi yöntemleri, tümör dokusunun cerrahi olarak çıkarılması, hormonal tedavi, radyasyon tedavisi, radyasyon ve ilaç tedavisi ile birlikte veya yalnız kullanılması yer almaktadır. Bu klasik tedaviler, tedavinin başlangıç aşamasında etkilidir, fakat kanserin invaziv veya metastatik olarak ilerlemesi durumunda genellikle tedaviye dirençlidir ve relaps gözlenmektedir ki ölümle sonuçlanır.^[16] Kanserın tekrarlanması kanser hücrelerindeki genetik ve/veya epigenetik değişikliklerin birikimi ile ilişkilidir. Bu genetik ve/veya epigenetik değişiklikler kontrolsüz hücre çoğalmasına, hücrenin yaşaması ve invazyonuna olduğu kadar klinik tedaviye dirençlilikten de sorumludurlar. Kanser hücrelerinde sayısız büyüme faktörünün, “adenosine 5’-triphosphate (ATP)-binding cassette (ABC) multidrug efflux transporters”, anti-apoptotik faktörlerin (MYC, Bcl2, NF-kB and survivin) aktivasyonunun değişmesi ve/veya aşırı sentezlenmesi kadar tümör baskılayıcı genlerin (TP53, PTEN) aktivasyonunun azalması veya sentezinin azalması ilaca dirençlilik ve hastalığın relapsı ile ilgili olabilir.^[2,16]

Tüm farklı kanser kök hücrelerinin limitsiz çoğalma potansiyeli ve diğer organlara yayılma (“metastaz”) yeteneği vardır. Bu nedenle, kanseri tedavi için kanser kök hücrelerini belirlemek ve hedefleyerek öldürmek gerekmektedir. Kanser kök hücreleri izole edilip tanımlanabildiğine göre, daha etkili olabilecek teşhiste kullanılacak yeni hücre yüzey belirteçleri ve tedavi hedefleri de bulabilmeliyiz. Eğer tümör büyümesi ve metastazı küçük orandaki kanser hücreleri tarafından sağlanıyorsa, bu şu andaki tedavilerin neden başarısız olduğunu da açıklamaktadır. Şu andaki kullanılan tedaviler gerek birincil ve gerekse metastaz yapmış tümörün küçülmesini sağlar ve bu etki genelde geçicidir ve hastanın yaşam süresinde önemli bir artış sağlamaz. Bunu iki şekilde açıklamak mümkündür; birincisi, kanser hücrelerinde tedaviye karşı direnç gelişmesi; ikincisi ise, güncel kullanılan tedavilerin kanser kök hücrelerini etkili bir şekilde öldürmemesidir. Bugün var olan tedavi şekilleri tümör hücre topluluğunu öldürecek şekilde

geliştirilmiştir, çünkü tümörün boyutunu küçültmektedirler. Birçok kanser hücresinin sınırlı çoğalma yeteneği olduğu için, tümör dokusunun küçülmesi bu hücrelerin öldürüldüğünü göstermektedir. Değişik dokulardaki normal kök hücreler, aynı dokudaki olgun hücre tiplerine göre ilaca daha dirençlidirler. Bunun sebebi bilinmemektedir, ancak anti-apoptotik proteinlerin veya ilaca dirençlilik geni gibi ABC taşıyıcılarının yüksek düzeyde sentezlenmesi ile ilgili olabilir.^[2] Aynı durum kanser kök hücreleri için de geçerli ise kanser kök hücrelerinin tümör hücrelerinden ilaca daha dirençli olmaları beklenir. Son zamanlarda farklı tip kanserlerden elde edilen kanser kök hücrelerinin günümüzde kullanılan ilaçlara dirençlilik gösterdikleri bildirilmektedir. Bu da kanserle mücadele etmek için kanser kök hücrelerini öldürecek daha etkili tedavilerin geliştirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Teşekkür

Dr. Etem Akbaş’a makaleyi eleştirel değerlendirmesinden dolayı teşekkür ederim.

Kaynaklar

1. Kakarala M, Wicha MS. Cancer stem cells: implications for cancer treatment and prevention. *Cancer J* 2007;13(5):271-5.
2. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001;414(6859):105-11.
3. Wu XZ. Origin of cancer stem cells: the role of self-renewal and differentiation. *Ann Surg Oncol* 2008;15(2):407-14.
4. Cho RW, Clarke MF. Recent advances in cancer stem cells. *Curr Opin Genet Dev* 2008;18(1):48-53.
5. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997;3(7):730-7.
6. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(7):3983-8.
7. Singh SK, Clarke ID, Hide T, Dirks PB. Cancer stem cells in nervous system tumors. *Oncogene* 2004;23(43):7267-73.
8. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004;432(7015):396-401.
9. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L,

- Adsay V, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells. *Cancer Res* 2007;67(3):1030-7.
10. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, et al. Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(3):973-8.
11. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature* 2007;445(7123):111-5.
12. Schatton T, Murphy GF, Frank NY, Yamaura K, Waaga-Gasser AM, Gasser M, et al. Identification of cells initiating human melanomas. *Nature* 2008;451(7176):345-9.
13. Szotek PP, Pieretti-Vanmarcke R, Masiakos PT, Dinulescu DM, Connolly D, Foster R, et al. Ovarian cancer side population defines cells with stem cell-like characteristics and Mullerian Inhibiting Substance responsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(30):11154-9.
14. Al-Hajj M, Clarke MF. Self-renewal and solid tumor stem cells. *Oncogene* 2004;23(43):7274-82.
15. Wicha MS. Cancer stem cell heterogeneity in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008;10(2):105.
16. Mimeault M, Hauke R, Mehta PP, Batra SK. Recent advances in cancer stem/progenitor cell research: therapeutic implications for overcoming resistance to the most aggressive cancers. *J Cell Mol Med* 2007;11(5):981-1011.
17. Ailles LE, Weissman IL. Cancer stem cells in solid tumors. *Curr Opin Biotechnol* 2007;18(5):460-6.
18. Dalerba P, Dylla SJ, Park IK, Liu R, Wang X, Cho RW, et al. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104(24):10158-63.
19. O'Brien CA, Pollett A, Gallinger S, Dick JE. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2007;445(7123):106-10.
20. Woodward WA, Sulman EP. Cancer stem cells: markers or biomarkers? *Cancer Metastasis Rev* 2008;27(3):459-70.