

Bölüm 5

ONKOLOJİDE KÖK HÜCRE UYGULAMALARI / KİT

Burcu SAVUR VAROL¹

Gelişmekte olan dünyada teknolojiye atılan adımlar tıp dünyasında da gelişmelere hız kazandırmaktadır. Çağımızın vebası olarak görülen kanserin tedavisi de gelişmelerin en hararetli takipçilerindedir. Bu gelişmelerden biri de kök hücrelerle yapılan çalışmalardır. Konuyu daha iyi anlamak adına kök hücrenin ne olduğuna biraz daha yakından bakalım.

KÖK HÜCRE OLUŞUMU

İlk çok potansiyelli kök hücreler, yumurta (vitellus) kesesinde ve mezenşimal dokularda görülmektedirler. Bu hücreler daha sonra ağırlıklı olarak karaciğere, daha az olarak da böbreğe giderler; sonunda kemik iliği etkin hematopoezin gerçekleştiği esas yer olur. Kök hücreler klinik transplantasyon uygulamalarında fetal karaciğer ve kordon kanı hücrelerinin çoğalma ve büyüme potansiyellerinden görüldüğü üzere, oluşumlarının ne kadar erken dönemindeyseler o kadar yüksek çoğalma potansiyeline sahiptir (1) Fiziksel olarak kök hücreleri ayıklamak için hem fare hem de insan hematopoetik hücresinin gerek yüzey proteinleri gerekse fiziksel, metabolik ve hücre döngüsü özellikleri belirlenmiştir. Erken kök hücreler enerji metabolizması ve sinyal iletim yolları, hücre döngüsünün düzenlenmesi, kromatin translasyon aygıtı, DNA metabolizması, transkripsiyon faktörleri yüzey proteinleri, hücre çatısı mitokondri ya da membran trafiğini ilgilendiren ve hiçbiri gereksiz olmayan 2000 den fazla geni eksprese ederler. Erken kök hücreler pek çok farklılaşmış işlevi yerine getirmezler; ancak olasılıkla yer bulma(homing) işlevinin bir parçası olarak hareket etme ve membran şeklini değiştirmeyi ilgilendiren işleri yaparlar. Son çalışmalar hücre döngüsüne girişte ileri derecede işlevsel esnekliğe ve CD34 gibi yüzey işaretlerinde geri dönebilen dalgalanmalara işaret etmektedir. Kemik iliğinin en erken kök hücreleri ya döngüyü yavaşça devam ettirirler ya da aralıklı olarak döngüye girerler ve fenotipleri hücre döngüsüne göre değişir. Geleneksel düşünceye göre ilkel kök hücreler, yönelimli öncü hücreleri doğurmaktadır(hiyerarşi modeli). *Ancak son ve heyecan verici olan veriler kök hücrelerin öncü hücrelere ilerleyebildiği ve tekrar geri dönebildiği bir sürekliliği*

¹ İç Hastalıkları Uzmanı İstinye Devlet Hastanesi, savur_burcu@hotmail.com

transkripsiyon faktörleri (Oct-4, Nanog, Sox2, Nodal, Klf4 gibi) eksprese etmeleri, ilaçlara karşı direnç göstermeleri, metastaz ve belirli bir bölgeye yerleşme ile ilgili ortak yüzey reseptörlerine (CXCR4, CD133, c-kit, c-met) sahip olmaları şeklinde özetlenebilir. Kök hücrelerin kendini yenileme ve asimetric bölünme yine özellikleri, kanser hücresindeki telomeraz aktivitesindeki artışla birleşince sonsuz kez bölünme durumu ortaya çıkar. Hücrelerin malign karakter kazanıp göç etmeleri (metastaz), apoptozu engellemeleri, hücre zarındaki taşıyıcı mekanizmaları değiştirmeleri ve tutunmadan büyüebilmeleri gibi nitelikler belirginleşir ki bunlar kanser tümör hücrelerinin de özellikleridir. Bunların yanı sıra özellikle embriyonik kök hücrelerde varlığı bilinen bazı hücre sinyal yollarının ve bunlarda rol alan proteinlerin bazı kanser türlerindeki aşırı düzeye eriştiği veya bozulduğu ortaya çıkarılmıştır (22)

Tümörler, immün takipten kaçmak için stratejiler geliştirir. İmmün sistemin T ve doğal öldürücü hücreleri tıpkı enfeksiyöz ajanlara olduğu gibi maligniteye karşı konağı korumada bir rol oynar. Tümörler konakçının tümöre immün cevabını etkisizleştiren özellikleri olan malign hücrelere dönüştükten sonra engelsiz büyüebilir. Bu mekanizmalar arasında kostimulasyonun ve majör doku uygunluk kompleks moleküllerinin aşağı regülasyonunun yanı sıra, transforme edici büyüme faktörü-B, interlökin 10 ve sinyal çevirici ve transkripsiyon 3 faktörü (STAT3) gibi immün sistemi inhibe eden sitokinlerin salgılanmasını içermektedir. Kanser tedavisinde immün sistemden yararlanmayı amaçlayan yeni tedavi yöntemleri arasında, antijen aşılar yer almaktadır. (21) Yeni dönem kanser tedavisinde antijenik aşılar umut vaat etmektedir. (23)

Ayrı bir antite olarak solid organlara yapılan kök hücre nakillerinde (kanserden bağımsız) miyokardinfarktüs sonrası bölgesel yönde olumlu gelişmeler görülse de global hareket kusurlarında çok etkili bulunmamıştır. (24)

KAYNAKLAR

1. Ottersbach K et al: Ontogeny of hematopoiesis: Recent advances and open questions. Br J Haematol 148:343, 2010)
2. (Schulz C et al :Hematopoietic stem and progenitor cells: Their mobilization and homing to bone marrow and peripheral tissue. Immunol Res 44:160, 2009)
3. (Cecile Goldman's et al ,2012)
4. (Türkşen K. İnsan embriyonik kök hücreleri izolasyon, idame ve farklılaşma (diferansiyasyon). 9. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu. Antalya-Türkiye, 9 Kasım 2006: 9-15)
5. Carlesso N, Cardoso AA, Stem cell regulatory niches and their role in normal and malignant hematopoiesis. Curr Opin Hematol 17:281, 2010)
6. (Burns CE, Zon LI :Homing sweet homing: Odyssey of hematopoietic stem cell. Immunity 2006; 25:859-862. Overview of the migration of nascent hematopoietic stem cells.)(Cecile, Goldman et al sayfa:1169)

7. (Leyland-Jones B, Semiglazov V, Pawlicki, M, et al: Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first-line chemotherapy:A survival study. J Clin oncol 2005;23:5962-5972)
8. Vose J, Pavletic SZ , 2012 Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonu Cecile Goldman's sayfa :1326-1330)
9. (İliçin ,Biberoğlu, Süleymanlar ve ark 2012)
10. Copelan EA:Hematopoietic stem-cell transplantation N Engl J Med 2006;354:1813-1826.A Comprehensive rewiev)
11. Ljungman P ,Urbano –ispizua A, Cavazzana –Calvo M, et al :Allogenic and autologous transplantation for haemteological diseases, solid tumors and immun disorders ;Definitions and current practice in Europe .Bone Marrow Transplant 2006; 37;439-447 .A Comprehensive overwiev)
12. Kumar P, Clark M et al ,2010 ,sayfa 496
13. Attal M, Harousseau JL,Stoppa AM, et al:A prospective ,randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy and autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multipl myeloma.N Engl J Med 1996; 335:91-97
14. Parimon T, Au DH, Martin PJ, et al:A risk score for mortality after allogenic hematopoietic cell transplantation.Ann Intern Med 2006;144:407-414.A50-point pretransplantation score predicted risk of death within two years
15. Rizzo JD ,Wingard JR, Tichelli A, et al; Recommended screening and preventive practices for long-term survivor after hematopoietic cell transplantation,Joint recommendations of European Group for Blood an Marrow Transplantation, the Center for İnternational Blood and Marrow Transplant Research ,and The American Society of Blood and Marrow Transplantation.Biol Blood Marrow Transplant 2006;12:138 -151 .Consensus recommendations.
16. Horwitz ME, Sullivan KM: Chronic graft-versus-host disease.Blood Rev2006;20:15-27, A clinical review
17. Goldman JM,Schimitz N, Niethammer D,Gratwohl A,Indications for stem cell transplantation.in Blood and Marrow Transplantation,The EBMT Handbook, Apperley JF, Gluckman E,G-ratwohl A.Editörler Revised Edition, 2000, sayfa:57-67
18. Kiskinis E, Eggan K: Progress towardthe clinical application of patient-specific pluripotent stem cells J Clin Invest120:51,2010
19. Carreras E, Early complicationsa after stem cell transplantation.in Haematopietic stem cell transplantation,The EBMT Handbook. Apperley JF,Carreras E, Gluckman E, Grathwohl A, Masszi T,Editörler., Revised Edition,2004. sayfa 225-238)
20. Vogelstein B, Kinzler KW: Cancer genes and the pathways they control.Nat Med 2004;10:789-799.A review of cancer genetics and hereditary cancer predisposition.)
21. Clarke MF,Fuller M:Stem cells in cancer :Two faces of eve. Cell 2006;124 :1111-1115. Reviews regulatory pathways in cancer stem cells.)(Beyer M, Schultze JL:Regulatory T cell in cancer .Blood 2006;108-804-811.Review of antitumor immunity)
22. Wend P, Holland JD, Zeibold U et al. Wnt signaling in stem and cancer stem cells. Semin Cell Dev Biol, 2010; 21(8): 855-863
23. Park IH et al: Disease-specific induced ploripotent stem cells.Cell 134:877,2008
24. *Jakob R. Passweg, Jörg Halter, Christoph Bucher* Hematopoietic stem cell transplantation: a review and recommendations for follow-up care for the general practitionerDOI:<https://doi.org/10.4414/smww.2012.13696>Publication Date: 15.10.2012Swiss Med Wkly. 2012;142:w13696