

KANSER KÖK HÜCRE HİPOTEZİ

32.

BÖLÜM

Utku Oflazoğlu¹

GİRİŞ

Kanser hücreleri, kaynak dokularının anormal versiyonları olarak kabul edilir. Kanser kök hücreleri (KKH), kendini yenileme ve pluripotency için belirsiz bir yeteneğe sahip olan ve kanserin büyük bir kısmının başlatılması ve sürdürülmesinden sorumlu olan küçük bir kanser hücresi fraksiyonu olarak karakterize edilir. Klonal evrim modeline ve tümör hücrelerinin büyük çoğunluğunun tümör büyümesini ilerletip sürdürebildiği varsayımına dayanarak, kanser tedavisinin amacı geleneksel olarak tüm kanserli hücreleri öldürmek olmuştur. Bu teori, kök hücre özelliklerine sahip nadir bir tümör hücresi popülasyonunun tümör büyümesinden, direncinden ve nüksünden sorumlu olduğu şeklindeki kanser kök hücresi hipotezi tarafından sorgulanmıştır. Akut miyeloid lösemide (AML) ilk olarak 1997 yılında Bonnet ve Dick tarafından tanımlanan kanser kök hücrelerinin, kendi kendini yenileme ve diğer hücre tiplerine farklılaşma yeteneğine sahip normal kök hücreler açısından benzer olduğu gösterilmiştir.^{1,2} Çalışma, tümör popülasyonunun yaklaşık % 0,1-1'ini oluşturan CD34 + CD38 fenotipine sahip AML KKH'lerin farelerde AML oluşturabildiğini göstermiştir.¹ KKH hipotezi, malign glioma dahil olmak üzere birçok agresif kanserin kötü sonuçlarından sorumlu olabilecek yeni bir hedefin tanımlanması nedeniyle büyük ilgi gördü. Varsayılan KKH'ler için kanıtlar kan, meme, akciğer, prostat, kolon, karaciğer, pankreas ve beyinde tanımlanmıştır. Bu yeni hipotez, kanser hücrele-

rinin gelişigüzel öldürülmesinin uzun vadeli büyümeyi sağlayan hücrelerin (yani KKH'ler) seçici hedeflenmesi kadar etkili olmayacağını ve tedavi başarısızlığının genellikle KKH'lerin geleneksel terapilerden kaçmasının bir sonucu olduğunu ileri sürer.

Kanser kök hücreleri, tümör yığınının alt popülasyonunu oluşturan ve geleneksel tedavilere direnç kazanan ve birincil tümör başlatıcı hücreler olarak kabul edilir. Günümüzde, tümör heterojenliği KKH'lerden kaynaklanmaktadır ve progenitörleri, kanser tedavilerinin önünde ölümcül bir dezavantaj olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, KKH'lerin biyolojisini araştıran çalışmalardan elde edilen artan bilgi, hedeflenen tedaviler için yeni çerçeveler açacak ve hastalığın tekrarlanma şansını azaltacaktır. KKH'lerin çalışmalarından toplanan en son verileri göz önünde bulundurarak, tümör heterojenliğini ve tümör mikro ortamını kapsamlı bir şekilde tanımlamak, kanser araştırmalarını hızlandırmak için çok önemli olacaktır. Daha ileri çalışmalar, KKH'lerin kemoterapi ve radyasyon tedavisi gibi kanser tedavilerine dirençte öncü bir role sahip olduğunu ve buna ek olarak, ele alınması önemli bir sorun olan artmış bir metastatik potansiyele sahip olduklarını kanıtlamıştır.³

Çeşitli belirteçler, tümör popülasyonları arasında kök hücre benzeri özelliklerine göre KKH'leri ayırt etmektedir. Bazı belirteçler bunları kanser türleri arasında daha spesifik bir şekilde tanımlarken, diğerleri tümör başlatan hücrelerin daha

¹ Dr., İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, İzmir/Türkiye u.oflaz35@gmail.com
ORCID ID: 0000-0002-6819-5831

vantaj olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, KKH'lerin biyolojisini araştıran çalışmalardan elde edilen artan bilgi, hedeflenen tedaviler için yeni çerçeveler açacaktır ve hastalığın tekrarlama olasılığını azaltacaktır.

KAYNAKÇA

- Bonnet, D. & Dick, J. E. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.* 1997, 3, 730-737.
- Ailles, L. E. & Weissman, I. L. Cancer stem cells in solid tumors. 2007, 460-466.
- Clevers, H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat. Med.* 2011, 313-319.
- Gopalan, V., Islam, F. & Lam, A. K. Chapter 2 Surface Markers for the Identification of Cancer Stem Cells. 2018, 1692, 17-29.
- Seoane, J. Division hierarchy leads to cell heterogeneity. 2017.
- Brien-ball, C. O. & Biddle, A. Reprogramming to developmental plasticity in cancer stem cells. *Dev. Biol.* 2017, 1-9.
- Al Hajj M, et al. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 100 (pg. 3983-3988)
- Lapidot T, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice, *Nature*, 1994, vol. 367 (pg. 645-648)
- Morrison SJ, et al. Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life, *Cell*, 2008, vol. 132 (pg. 598-611)
- Krtolica A. Stem cell: balancing aging and cancer, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2005, vol. 37 (pg. 935-941)
- Sanchez AA. Stem cells: time to check our premises, *Cell Stem Cell*, 2008, vol. 3 (pg. 25-29)
- Sato T, et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche, *Nature*, 2009, vol. 459 (pg. 262-265)
- Jaks V, et al. Lgr5 marks cycling, yet long-lived, hair follicle stem cells, *Nat. Genet.*, 2008, vol. 40 (pg. 1291-1299)
- Ying QL, et al. The ground state of embryonic stem cell self-renewal, *Nature*, 2008, vol. 453 (pg. 519-523)
- Orkin SH. Diversification of haematopoietic stem cells to specific lineages, *Nat. Rev. Genet.*, 2000, vol. 1 (pg. 57-64)
- Kristensen, D.M., Sonne, S.B., Ottesen, A.M., Perret, R.M., Nielsen, J.E., Almstrup, K., Skakkebaek, N.E., Leffers, H., and Meyts, E.R. (2008) Origin of pluripotent germ cell tumours: the role of microenvironment during embryonic development. *Mol Cell Endocrinol*, 288, 111-118.
- Hendrix, M.J., Seftor, E.A., Seftor, R.E., Kasemeier-Kulesa, J., Kulesa, P.M., and Postovit, L.M. (2007) Reprogramming metastatic tumour cells with embryonic microenvironments. *Nat. Rev. Cancer*, 7, 246-255.
- Marusyk, A. and DeGregori, J. (2008) Declining cellular fitness with age promotes cancer initiation by selecting for adaptive oncogenic mutations. *Biochim. Biophys. Acta*, 1785, 1-11.
- Burkert, J., Wright, N.A., and Alison, M.R. (2006) Stem cells and cancer: an intimate relationship. *J. Pathol.*, 209, 287-297.
- Dalerba, P. and Clarke, M.F. (2007) Cancer stem cells and tumor metastasis: first steps into uncharted territory. *Cell Stem Cell*, 1, 241-242.
- Polyak, K. and Hahn, W.C. (2006) Roots and stems: stem cells in cancer. *Nat. Med.*, 12, 296-300.
- Werbowski-Ogilvie, T.E. and Bhatia, M. (2008) Pluripotent human stem cell lines: what we can learn about cancer initiation. *Trends Mol Med.*, 14, 323-332.
- Liu, S., Ginestier, C., Charafe-Jauffret, E., Foco, H., Kleer, C.G., Merajver, S.D., Dontu, G., and Wicha, M.S. (2008) BRCA1 regulates human mammary stem/progenitor cell fate. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 105, 1680-1685.
- Barker, N., Ridgway, R.A., van Es, J.H., van de, W.M., Begthel, H., van den, B.M., Danenberg, E., Clarke, A.R., Sansom, O.J., and Clevers, H. (2009) Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature*, 457, 608-611.
- Perez-Caro, M., Cobaleda, C., Gonzalez-Herrero, I., Vicente-Duenas, C., Bermejo-Rodriguez, C., Sanchez-Bato, M., Orfao, A., Pintado, B., Flores, T., Sanchez-Martin, M., Jimenez, R., Piris, M.A., and Sanchez-Garcia, I. (2009) Cancer induction by restriction of oncogene expression to the stem cell compartment. *EMBO J.*, 28, 8-20.
- Zhao, C., Chen, A., Jamieson, C.H., Fereshteh, M., Abrahamsson, A., Blum, J., Kwon, H.Y., Kim, J., Chute, J.P., Rizzieri, D., Munchhof, M., VanArsdale, T., Beachy, P.A., and Reya, T. (2009) Hedgehog signalling is essential for maintenance of cancer stem cells in myeloid leukaemia. *Nature*, 458, 776-779.
- Ben Porath, I., Thomson, M.W., Carey, V.J., Ge, R., Bell, G.W., Regev, A., and Weinberg, R.A. (2008) An embryonic stem cell-like gene expression signature in poorly differentiated aggressive human tumors. *Nat. Genet.*, 40, 499-507.
- Wicha, M.S., Liu, S., and Dontu, G. (2006) Cancer stem cells: an old idea--a paradigm shift. *Cancer Res*, 66, 1883-1890.
- Eramo, A., Lotti, F., Sette, G., Pillozzi, E., Biffoni, M., Di Virgilio, A., Conticello, C., Ruco, L., Peschle, C., and De Maria, R. (2008) Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population. *Cell Death Differ.*, 15, 504-514.
- Shafee, N., Smith, C.R., Wei, S., Kim, Y., Mills, G.B., Hortobagyi, G.N., Stanbridge, E.J., and Lee, E.Y. (2008) Cancer stem cells contribute to cisplatin resistance in Brca1/p53-mediated mouse mammary tumors. *Cancer Res*, 68, 3243-3250.
- Suva, M.L., Riggi, N., Stehle, J.C., Baumer, K., Tercier, S., Joseph, J.M., Suva, D., Clement, V., Provero, P., Cironi, L., Osterheld, M.C., Guillo, L., and Stamenkovic, I. (2009) Identification of cancer stem cells in Ewing's sarcoma. *Cancer Res.*, 69, 1776-1781.
- Valk-Lingbeek, M.E., Bruggeman, S.W., and van Lohuizen, M. (2004) Stem cells and cancer; the polycomb connection. *Cell*, 118, 409-418.
- Chiba, T., Miyagi, S., Saraya, A., Aoki, R., Seki, A., Morita, Y., Yonemitsu, Y., Yokosuka, O., Taniguchi, H., Nakauchi, H., and Iwama, A. (2008) The polycomb gene product BMI1 contributes to the maintenance of tumor-initia-

- ting side population cells in hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*, 68, 7742-7749.
34. Xin,L., Teitell,M.A., Lawson,D.A., Kwon,A., Mellinghoff,I.K., and Witte,O.N. (2006) Progression of prostate cancer by synergy of AKT with genotropic and nongenotropic actions of the androgen receptor. *Proc.Natl. Acad.Sci.U.S.A*, 103, 7789-7794.
 35. Cozzio,A., Passegue,E., Ayton,P.M., Karsunky,H., Cleary,M.L., and Weissman,I.L. (2003) Similar MLL-associated leukemias arising from self-renewing stem cells and short-lived myeloid progenitors. *Genes Dev*, 17, 3029-3035.
 36. Sell,S. and Leffert,H.L. (2008) Liver cancer stem cells. *J Clin.Oncol.*, 26, 2800-2805.
 37. Rahman,R., Heath,R., and Grundy,R. (2009) Cellular immortality in brain tumours: an integration of the cancer stem cell paradigm. *Biochim.Biophys.Acta*, 1792, 280-288.
 38. Zhou,J. and Zhang,Y. (2008) Cancer stem cells: Models, mechanisms and implications for improved treatment. *Cell Cycle*, 7, 1360-1370.
 39. Dalerba P, et al. Cancer stem cells: models and concepts, *Annu. Rev. Med.*, 2007, vol. 58 (pg. 267-284)
 40. Moserle L, et al. The side population of ovarian cancer cells is a primary target of IFN- α antitumor effects, *Cancer Res.*, 2008, vol. 68 (pg. 5658-5668)
 41. Zabierowski SE, et al. Learning the ABCs of melanoma-initiating cells, *Cancer Cell*, 2008, vol. 13 (pg. 185-187)
 42. Hermann PC, et al. Metastatic cancer stem cells: a new target for anti-cancer therapy?, *Cell Cycle*, 2008, vol. 7 (pg. 188-193)
 43. Rich JN. Cancer stem cells in radiation resistance, *Cancer Res.*, 2007, vol. 67 (pg. 8980-8984)
 44. Ashworth A. Drug resistance caused by reversion mutation, *Cancer Res.*, 2008, vol. 68 (pg. 10021-10023)
 45. Olivetto M, et al. Environmental restrictions within tumor ecosystems select for a convergent, hypoxia-resistant phenotype of cancer stem cells, *Cell Cycle*, 2008, vol. 7 (pg. 176-187)
 46. Vermeulen L, et al. Single-cell cloning of colon cancer stem cells reveals a multi-lineage differentiation capacity, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2008, vol. 105 (pg. 13427-13432)
 47. Croker AK, et al. Cancer stem cells: implications for the progression and treatment of metastatic disease, *J. Cell. Mol. Med.*, 2008, vol. 12 (pg. 374-390)
 48. Pietersen AM, et al. Stem cell regulation by polycomb repressors: postponing commitment, *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2008, vol. 20 (pg. 201-207)
 49. Hope KJ, et al. Acute myeloid leukemia originates from a hierarchy of leukemic stem cell classes that differ in self-renewal capacity, *Nat. Immunol.*, 2004, vol. 5 (pg. 738-743)
 50. Hong D, et al. Initiating and cancer-propagating cells in TEL-AML1-associated childhood leukemia, *Science*, 2008, vol. 319 (pg. 336-339)
 51. Pronk CJ, et al. Elucidation of the phenotypic, functional, and molecular topography of a myeloerythroid progenitor cell hierarchy, *Cell Stem Cell*, 2007, vol. 1 (pg. 428-442)
 52. Hill RP. Identifying cancer stem cells in solid tumors: case not proven, *Cancer Res.*, 2006, vol. 66 (pg. 1891-1895)
 53. Adams JM, et al. Is tumor growth sustained by rare cancer stem cells or dominant clones?, *Cancer Res.*, 2008, vol. 68 (pg. 4018-4021)
 54. Visvader JE, et al. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions, *Nat. Rev. Cancer*, 2008, vol. 8 (pg. 755-768)
 55. Hahn WC, et al. Rules for making human tumor cells, *N. Engl. J. Med.*, 2002, vol. 347 (pg. 1593-1603)
 56. Hu T, et al. Octamer 4 small interfering RNA results in cancer stem cell-like cell apoptosis, *Cancer Res.*, 2008, vol. 68 (pg. 6533-6540)
 57. Soeda A, et al. Epidermal growth factor plays a crucial role in mitogenic regulation of human brain tumor stem cells, *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283 (pg. 10958-10966)
 58. Kirkland SC, et al. Alpha2beta1 integrin regulates lineage commitment in multipotent human colorectal cancer cells, *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283 (pg. 27612-27619)
 59. van Staveren WC, et al. Human cancer cell lines: experimental models for cancer cells in situ ? For cancer stem cells? , *Biochim. Biophys. Acta*, 2009, vol. 1795 (pg. 92-103)
 60. Ju Z, et al. Telomeres and telomerase in stem cells during aging and disease, *Genome Dyn.*, 2006, vol. 1 (pg. 84-103)
 61. Flores I, et al. The longest telomeres: a general signature of adult stem cell compartments, *Genes Dev.*, 2008, vol. 22 (pg. 654-667)
 62. Clarke MF, et al. Stem cells and cancer: two faces of eve, *Cell*, 2006, vol. 124 (pg. 1111-1115)
 63. Boyer LA, et al. Polycomb complexes repress developmental regulators in murine embryonic stem cells, *Nature*, 2006, vol. 441 (pg. 349-353)
 64. Boman BM, et al. Cancer stem cells: a step toward the cure, *J. Clin. Oncol.*, 2008, vol. 26 (pg. 2795-2799)
 65. Quintana E, et al. Efficient tumour formation by single human melanoma cells, *Nature*, 2008, vol. 456 (pg. 593-598)
 66. Korkaya H, et al. HER2 regulates the mammary stem/progenitor cell population driving tumorigenesis and invasion, *Oncogene*, 2008, vol. 27 (pg. 6120-6130)
 67. Harris H. A long view of fashions in cancer research, *Bioessays*, 2005, vol. 27 (pg. 833-838)
 68. Kasper S. Stem cells: the root of prostate cancer?, *J. Cell. Physiol.*, 2008, vol. 216 (pg. 332-336)
 69. Lee M, et al. Cell polarity and cancer—cell and tissue polarity as a non-canonical tumor suppressor, *J. Cell Sci.*, 2008, vol. 121 (pg. 1141-1150)
 70. Godar S, et al. Growth-inhibitory and tumor-suppressive functions of p53 depend on its repression of CD44 expression, *Cell*, 2008, vol. 134 (pg. 62-73)
 71. Naor D, et al. Involvement of CD44, a molecule with a thousand faces, in cancer dissemination, *Semin. Cancer Biol.*, 2008, vol. 18 (pg. 260-267)
 72. Weinberg RA. Twisted epithelial-mesenchymal transition blocks senescence, *Nat. Cell Biol.*, 2008, vol. 10 (pg. 1021-1023)
 73. Ginestier C, et al. ALDH1 is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of

- poor clinical outcome, *Cell Stem Cell*, 2007, vol. 1 (pg. 555-567)
74. Tysnes, B.B. and Bjerkvig, R. (2007) Cancer initiation and progression: involvement of stem cells and the microenvironment. *Biochim. Biophys. Acta*, 1775, 283-297.
 75. Bussolati, B., Bruno, S., Grange, C., Ferrando, U., and Camussi, G. (2008) Identification of a tumor-initiating stem cell population in human renal carcinomas. *FASEB J*, 22, 3696-3705.
 76. Malanchi, I., Peinado, H., Kassen, D., Hussenet, T., Metzger, D., Chambon, P., Huber, M., Hohl, D., Cano, A., Birchmeier, W., and Huelsken, J. (2008) Cutaneous cancer stem cell maintenance is dependent on beta-catenin signaling. *Nature*, 452, 650-653.
 77. Chang, C.C., Shieh, G.S., Wu, P., Lin, C.C., Shiau, A.L., and Wu, C.L. (2008) Oct-3/4 expression reflects tumor progression and regulates motility of bladder cancer cells. *Cancer Res*, 68, 6281-6291.
 78. Covelto, K.L., Kehler, J., Yu, H., Gordan, J.D., Arsham, A.M., Hu, C.J., Labosky, P.A., Simon, M.C., and Keith, B. (2006) HIF-2 α regulates Oct-4: effects of hypoxia on stem cell function, embryonic development, and tumor growth. *Genes Dev*, 20, 557-570.
 79. Karbanova, J., Missol-Kolka, E., Fonseca, A.V., Lorra, C., Janich, P., Hollerova, H., Jaszai, J., Ehrmann, J., Kolar, Z., Liebers, C., Arl, S., Subrtova, D., Freund, D., Mokry, J., Huttner, W.B., and Corbeil, D. (2008) The stem cell marker CD133 (Prominin-1) is expressed in various human glandular epithelia. *J Histochem. Cytochem.*, 56, 977-993.
 80. Simon, R.A., di Sant'Agnes, P.A., Huang, L.S., Xu, H., Yao, J.L., Yang, Q., Liang, S., Liu, J., Yu, R., Cheng, L., Oh, W.K., Palapattu, G.S., Wei, J., and Huang, J. (2009) CD44 expression is a feature of prostatic small cell carcinoma and distinguishes it from its mimickers. *Hum. Pathol.*, 40, 252-258.
 81. Wu, G.D., Wang, H., Zhu, H., He, Y., Barr, M.L., and Klein, A.S. (2008) Genetic modulation of CD44 expression by intragraft fibroblasts. *J. Biochem.*, 144, 571-580.
 82. Atlasi, Y., Mowla, S.J., Ziaee, S.A., Gokhale, P.J., and Andrews, P.W. (2008) OCT4 spliced variants are differentially expressed in human pluripotent and nonpluripotent cells. *Stem Cells*, 26, 3068-3074.
 83. Baumann M, et al. Exploring the role of cancer stem cells in radioresistance, *Nat. Rev. Cancer*, 2008, vol. 8 (pg. 545-554)
 84. Phillips TM, et al. The response of CD24(-/low)/CD44+ breast cancer-initiating cells to radiation, *J. Natl Cancer Inst.*, 2006, vol. 98 (pg. 1777-1785)
 85. Sager R, et al. Gene amplification: an example of accelerated evolution in tumorigenic cells, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 1985, vol. 82 (pg. 7015-7019)
 86. Baumann M, et al. Cancer stem cells and radiotherapy, *Int. J. Radiat. Biol.*, 2009, vol. 85 (pg. 391-402)
 87. Viale A, et al. Cell-cycle restriction limits DNA damage and maintains self-renewal of leukaemia stem cells, *Nature*, 2009, vol. 457 (pg. 51-56)
 88. Diehn M, et al. Association of reactive oxygen species levels and radioresistance in cancer stem cells, *Nature*, 2009, vol. 458 (pg. 780-783)
 89. Addla SK, et al. Characterization of the Hoechst 33342 side population from normal and malignant human renal epithelial cells, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2008, vol. 295 (pg. F680-F687)
 90. Ishii H, et al. Cancer stem cells and chemoradiation resistance, *Cancer Sci.*, 2008, vol. 99 (pg. 1871-1877)
 91. Charafe-Jauffret E, et al. Cancer stem cells in breast: current opinion and future challenges, *Pathobiology*, 2008, vol. 75 (pg. 75-84)