



Kanser Kök Hücreleri

Ayşe Nur Akkoç, Nihat Toplu

Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Işıkli, Aydın, Türkiye

Ö Z E T

Öz bilgi/Amaç: Tarih boyunca, kanser kavramı kabul edildiğinden beri, neden oluştuğu ve nasıl tedavi edileceği üzerine çok sayıda çalışma ortaya koyulmuştur. Mevcut tedavilerin kanseri önlemede ve yok etmedeki başarısızlığı yeni teorilerin oluşmasına yol açmıştır. Kanser kitlesinin tamamıyla yok edilememesi ve kendini tekrar oluşturmasından sorumlu bir doğurucu merkez düşüncesi ile kanser kök hücreleri (KKH) kavramı ortaya çıkmıştır. Son 30 yılda bunu kanıtlamaya yönelik yapılan çalışmalarla ortaya konulan sonuçlar bu teoriyi desteklemektedir. KKH teorisi ile tedavideki standartlar değişecek ve alternatif yöntemler kanserden korunmayla başlayan tüm aşamalarda bu hastalığın çözümünde yeni bir ışık olacaktır. Bu derlemede kanser kök hücreleri, mevcut çalışmalar ve bu çalışmalar doğrultusunda sağlanan faydalar konu edilmiştir.

Sonuç: KKH belirtilerine dair henüz az bilgi olması, KKH'ni hedef alan terapilerin iyi sonuçlarına rağmen daha başlangıç aşamasında olması ve yan etkilerinin az bilinmesi nedeniyle KKH teorisinin tedaviye vereceği yön hakkındaki bilgiler henüz sınırlıdır. Bu yüzden daha spesifik belirteçler bulunmalı ve bunların rolleri daha iyi anlaşılmalı ve terapi stratejileri buna göre geliştirilmelidir. Uygun KKH belirteçleri bulunduğu zaman sağlıklı kök hücrelerini ayrı tutacak, yan etkileri azaltılmış ve KKH'ne spesifik terapiler geliştirilmesi mümkün görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanser, Kanser kök hücreleri, kök hücre

Cancer Stem Cell

ABSTRACT

Background/Aim: Throughout the history, there has been numerous studies about how cancer is formed and which treatments are need to be done since the term of cancer has been accepted. The failure of existing treatments to prevent and destroy cancer has led to the creation of new theories. Since the cancer mass is not completely destroyed and due to the idea of a birth center responsible for reestablishing itself cancer stem cell (CSC) concept has emerged. In the last 30 years, the results of studies to prove this support the cancer stem cell theory. The theory will change the standards of care and alternative methods will be a new light in the solution of this disease at all stages starting with protection from cancer. In this review, cancer stem cells, current studies and benefits provided for these studies have been discussed.

Conclusion: Information on how cancer stem cell theory will govern treatment is still limited because there is little information about cancer stem cell markers, treatments targeting cancer stem cells are in the early stages, and side effects are unknown. Therefore, more specific markers should be found and their roles should be better understood and therapy strategies should be developed accordingly. When appropriate markers of CSC are available, it seems possible to develop cancer stem cell-specific therapies that will keep healthy stem cells separate and have fewer side effects.

Keywords: Cancer, Cancer stem cell, stem cell.

Correspondence to: Ayşe Nur Akkoç, Adnan Menderes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Işıkli-Aydın.
Email:anakkoc@gmail.com

Giriş

Kanser, hücrelerin anormal şekilde farklılaşması ve kontrolsüz olarak çoğalması ile karakterize önemli bir hastalık grubudur. Kanser dünyadaki ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (Ayla ve ark., 2013). Kanser terapilerine yönelik mevcut protokollerin çoğunda hızlı büyüyen kanser (kök olmayan) hücrelerinin etkin bir biçimde öldürüldüğü bilinmekte, fakat daha yavaş büyüyen kanser kök hücrelerinin (KKH) bundan kaçabildiği düşünülerek bu protokollerin niçin başarısız olduğu açıklanmaya çalışılmaktadır. Kanıtlar, embriyonik kök hücreler, kanser hücreleri ve kanser kök hücreleri arasında paylaşılan genomik bir parmak izinin olduğunu öne sürmektedir (Shankar ve ark., 2011).

Kök Hücre

“Kök hücre” tanımı ilk kez 1909 yılında Rus araştırmacı Alexander A. Maximow tarafından kullanılmıştır (Jansen ve ark., 2002). 1960’larda öncelikle “koloni yapıcı hücreler” ismi ve ardından gelen yıllarda ise kendini yenileme ve diferensiyasyonla nesil oluşturma özelliklerine sahip “kök hücre” tanımı kullanılmaya başlanmıştır (Houghton ve ark., 2007).

Kök hücreler kendi kendini yenileme yeteneğine ve belirli organ veya dokuya özel karakteristikleri olan olgun hücreye farklılaşma özelliğine sahip hücreler olarak tanımlanmaktadır (Tuna, 2009). Kök hücreler kaynaklarına göre embriyonik kök hücreleri, germinal kök hücreleri ve somatik kök hücreleri olmak üzere üç ana gruba ayrılır:

1. Blastosistin iç hücre tabakası Embriyonik Kök Hücrelerini (EKH) oluşturur. Embriyonik kök hücreler fertilizasyona uğramış embriyonun 1. bölünmesinden sonra ortaya çıkar (Şenel, 2002). EKH omniptenttir, yani yetişkin organizmadaki herhangi bir hücre tipini oluşturma kabiliyeti vardır. EKH, hücre yüzey belirteçleri olarak Oct-4, SSEA-1, TRA1-60, TRA1-81 ekspres eder. Sox-2, Oct-4 ve Nanog pluripotent embriyonik kök hücre fenotipinin devamlılığının sağlanmasında önemli transkripsiyon faktörleridir (Ayla ve ark., 2013). İnsan EKH ilk kez Thomson ve ark. tarafından 1998 yılında ayrıştırılmıştır (Thomson ve ark., 1998).

2. Germinal kök hücreleri (GKH); embriyonun germinal tabakasından oluşmaktadır. Germinal kök hücreler farklılaşarak belli organı oluşturur. Erişkinlerdeki germinal kök hücreler ovum ve sperm üretmekten sorumludur (Şenel, 2002).

3. Somatik veya yetişkin dokuya-özü kök hücreler: Somatik kök hücreler (SKH) sınırlı farklılaşma potansiyeline sahiptir ve matür hücrelere farklılaşır (Şenel, 2002). Kendilerini yenileme kapasiteleri vardır ve belli organ veya dokudaki tüm hücrelere farklılaşabilir. SKH kemik iliği, nöral doku, deri, meme, prostat, akciğer, karaciğer, over ve benzeri birçok organ ve dokuda belirlenmiştir. Bu hücreler normal dokunun dengesini (homeostasis), tamirini, yaralanmadan sonra iyileşmesini sağlar ve çevresel strese karşı sorumludur (Kakarala ve Wicha, 2007). Kök hücreler farklılaşma özelliklerine göre totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere üçe ayrılır:

1. Totipotent: Zigotun mitoz bölünmeleri sonucu oluşan ve blastomer adını alan erken dönem hücreleri her şeyi yapabilen anlamında totipotent gelişim özelliğine sahiptir. Blastomerlerin bu gelişimsel özelliklerini 8 hücreli evreye kadar korudukları, bu dönemden sonra kısmi farklılaşma göstererek totipotent özelliklerini kaybedip pluripotent hücrelere dönüştükleri kabul edilmektedir.

2. Pluripotent: Döllenmeden sonraki 5. günden itibaren meydana gelen hücreler blastokist denilen küresel bir şekil alır. Blastokistte hücreler farklılaşma sonucu küreyi dışarıdan kuşatan hücreler trofoblast, içeride kalan hücrelerde embriyoblast veya iç hücre kitlesi adını alır. Bu iç hücre kitlesi vücuttaki tüm

hücrelere dönüşebilecek potansiyele sahip olmalarına rağmen, artık tek başlarına tüm organizmayı oluşturacak güce sahip değildir. İşte bu tür hücrelere pluripotent hücre denir.

3. Multipotent: Bu hücreler, embriyonik gelişimin daha ileri evresine ait hücreler olup, özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilirler ve erişkin kök hücrelerine dönüşür. Erişkin kök hücreleri de, buldukları dokunun hücre tipini üretir. Multipotent hücreler doğumla birlikte kordon kanında ve erişkin vücudunda özellikle kemik iliği ve yağ dokusunda bulunur (Thomson ve ark., 1998).

Kök Hücrelerin Özellikleri

Kök hücreler, kök hücre nişi olarak adlandırılan eşsiz bir mikroçevre içinde varlığını sürdürür (Houghton ve ark., 2007). Niş içinde kök hücreler az bir miktarda bulunur, büyük ölçüde istirahat halindedir ve yavaş bir bölünme hızına sahiptir (Potten ve Booth, 2002; Li ve Xie, 2005). Kök hücre bölünürken bir uyku halinde bir tane de hücre bölünme hacminden sorumlu olan geçici yükseltici bir hücre oluşturur. Geçici hücrelerin ömürleri kısadır ve periyodik olarak gerçek kök hücre ile yer değiştirir. Bu mekanizma, genomu tekrarlayan replikasyonlarla oluşacak mutasyonlara karşı korur. Kök hücrelerin bu yavaş bölünme özelliği DNA etiketlerini (BrdU) diğer hücrelere göre daha uzun süre alıkoymasını sağlar. Bu özelliğin kök hücre nişinin sorumluluğunda olduğuna inanılır. Niş, savunmasız kök hücrelerini hasar ya da yorgunluktan; konağı ise düzensiz kök hücre büyümesinden koruyarak bu sorumluluğu yerine getirir (Potten ve Booth, 2002; Houghton ve ark., 2007).

Kök hücrelerini diğer tüm hücrelerden ayıran iki temel özellik; kendini yenileme ve pluripotensi (köklülük)dir. Bunların yanı sıra iki özellik daha vardır: diferensiyasyon ve klonalite. Kendini yenileme, çoğalma ve diferensiyasyon aynı zamanda malign hücrelerin de özelliğidir (Hirschmann-Jax ve ark., 2005). Kök hücrelerin işlev ve çoğalmasına yönelik düzenin bozulması, kendini yenileme ve farklılaşmadaki dengenin kayması bu hücrelerin malign karakterde anormal derecede çoğalan hücrelere dönüşmesine neden olabilir.

Kök hücrelerin özellikleri şunlardır:

a. Kendini yenileme (self renewal): Kendini yenileme, bir hücrenin uzun bir süre boyunca bölünerek birbirine eş yavrular üretme kapasitesidir. Kendini yenileme kavramı somatik hücrelerdeki mitoz bölünmelerden farklı olarak pluripotent kök hücrenin farklılaşmadan çoğalmasını tanımlar (Can, 2014: 164). Bu özellik kök hücrelerin bir organizmanın ömrü boyunca kalıcı olabilmelerini sağladığı için son derece önemlidir. Somatik kök hücreler 80 nesil ve ileri proliferasyon gösterenler 160 nesil kadar kendini yeniler (Ayla ve ark., 2013). Kendini yenileme programı hücrenin bölünmesi üzerine etkili olan temel mekanizmalar arasındaki dengeye bağlıdır. Bunlar kendini yenilemeyi uyaran proto-onkogenler ve kendini yenilemeyi sınırlayan tümör baskılayıcılarıdır. Kanserlerin birçoğu bu mekanizmaların değişmesi sonucu ortaya çıkar (Can, 2014: 164).

b. Farklılaşma potansiyeli ve yönü (Differentiation): Özelleşme olarak da adlandırılan bu yeti işlevsel olarak olgun bir hücre olma yolunda geçirilen bir dizi biyokimyasal ve fenotipik olaylar bütünüdür (Can, 2014: 166). Toti, multi, pluri, unipotent (kök hücre, prekürsör, progenitör) hücrelerde ileri farklılaşma, geri farklılaşma şeklinde olur (Ayla ve ark., 2013). Farklılaşma hücrenin kendi programı gereğince ortaya çıkabildiği gibi gen ifadelerinin pozitif veya negatif yönde yönlendirilmesiyle ortama adaptasyon biçiminde de gerçekleşebilir. Farklılaşmanın başlangıcı için kullanılan terim kararlanmadır. Kararlanma özellikle kök hücreler için geçerli olan ve geri dönüşümsüz olarak hücrenin bir yönde vermiş olduğu farklılaşma kararıdır (Can, 2014: 167).

c. Klonalite (Clonality): Kök hücreler/destekleyici hücreler = karma popülasyonu ifade eder.

d. Köklülük (Stemness) veya pluripotensi kök hücrelere özgü ortak parmak izleri anlamına gelir. Pluripotensi her üç germ yaprağına ve bunun türevlerine farklılaşabilme yetkinliği olarak bilinir. Sadece erken embriyo gelişiminde-insanda döllenmeden sonra 5-6. günlerde blastokisti oluşturan hücreler-pluripotent olmaları ve bu özellikleri nedeniyle embriyo gövdesindeki tüm hücre türlerine farklılaşabilme yetkinliğine sahiptir (Can, 2014: 146).

Kök hücrelerin sahip olduğu uzun yaşam süresi, kendini yenileme ve diferensiyasyon özellikleri bu hücrelere normal ve patolojik durumlarda eşsiz ve önemli bir rol kazandırır (Hombach-Klonisch ve ark., 2008). Kök hücrenin diferensiyasyon potansiyeli bozulursa, çoğalma kapasitesi kontrol dışına çıkarsa kendini yenileme özelliğinde olan bu kök hücreler olası bir kanser oluşum kaynağı haline dönebilir (Klonisch ve ark., 2008). Kanser Kök Hücreleri

Tarih boyunca, kanser kavramı kabul edildiğinden beri, neden oluştuğu ve nasıl tedavi edileceği üzerine çok sayıda çalışma ortaya koyulmuştur. Tümör üzerine yapılan çalışmalarda karşımıza ilk olarak çıkan gelişme Alman patolog Johannes Muller'in (1840'lar) doku kesitlerini büyüterek incelemesidir. Rudolf Virchow (1847) tümör hücrelerinin normal hücrelerden kaynak aldığını kabul etmiştir. KKH kavramı 19. yüzyıldan beri tartışılmıştır. 1874'te Durante tümörlerin kök hücre karakterinde olan az bir hücre popülasyonu tarafından oluştuğu hipotezini savunmuştur (Oliveira, 2011). Julius Cohnheim (1867) tümör hücrelerinin normal hücreler yerine rezidüel embriyonik hücrelerden oluştuğunu savunmuştur. Bu kavram "embriyonel dinlenme teorisi" olarak adlandırılmıştır (Fulawka ve ark., 2014). Wilhelm Waldeyer (19. yüzyıl sonları) karsinomların yetişkin epitelyal yapılardan türediğini önermiştir. Percival Pott'un baca temizleyicilerde görülen testiküler kanser üzerindeki çalışmaları ve Ames' in bunu destekler nitelikteki araştırmaları kanserin genetik mutasyon kaynaklı oluştuğunu göstermiştir (Houghton ve ark., 2007). Bu teorilerin kanser oluşumunu açıklamadaki yetersizliği sonraki yıllarda çok aşamalı kanser oluşum teorisini gündeme getirmiştir (Fisheks ve Hollomon, 1951; Nordling, 1953). Buna göre tümör oluşumu çevresel faktörler, bireye ait özellikler, çeşitli mutasyonlar gibi çok farklı etkenlerin bir araya gelmesi sonucudur (Cairns, 1975).

Kanser oluşumunda kök hücre düşüncesi Pierce tarafından bir adım daha ileriye götürülmüştür. 1960'larda Pierce ve ark. teratokarsinomların embriyonel gövdelerinden hücreler izole etmiştir (Fulawka ve ark., 2014) ve bu hücreler matür dokulara diferensiyasyon olma yetisindedir (Houghton ve ark., 2007). Sonrasında ise Pierce ve Speers' in "tümörler normal dokuların karikatürleridir" hipotezi ortaya çıkmıştır (Pierce ve Speers, 1988; Houghton ve ark 2007). 1977'de Hamburger ve Salmon belirli tip tümörlerde hücrelerin küçük bir popülasyonunun kök hücre karakteristiklerine sahip olduğunu gözlemlemiştir (Hamburger ve Salmon, 1977). İleri derece diferensiyasyon olmuş hücrelerin sorumlu olduğu düşüncesiyle başlayan ve sonrasında immature bir progenitör hücrenin tümörü başlattığı düşüncesi ile devam eden kanser teorisi en son Julius Cohnheim'in dinlenme halinde olan embriyonel hücre teorisini yeniden diriltmiştir (Houghton ve ark., 2007). 1950'lerde Makino ve ark. ratların peritoneal sıvılarından izole edilen kanser hücre popülasyonunun spesifik karyotiple karakterize bir alt popülasyonu içerdiğini göstermişlerdir (Makino, 1956; Houghton ve ark., 2007; Oliveira, 2011).

Kanser kök hücreleri hakkında çığır açan araştırmalar deneysel olarak ispat edilmeye başlandığı 1990'larda ortaya çıkmaya başlamıştır (Fulawka ve ark., 2014). 1994'te Lapidot ve ark. akut

myeloid lösemi popülasyonundaki CD34+/CD38- hücrelerin NOD/SCID farelerde ikincil lösemi oluşturma yeteneğinde olduğunu göstermişlerdir (Lapidot ve ark., 1994). 1997'de, Dick ve Bonnet insan lösemi hücrelerinde tümör başlatma yeteneğine erişen bir alt popülasyonu tanımlamışlardır. Buna göre hücrelerin sadece bir bölümü (yüzey belirteçlerinden CD34+, CD38- ifade eden bir kısım hücrenin) NOD/SCID farelerde tümör oluşturma yeteneğindedir (Bonnet ve Dick, 1997).

Yapılan daha detaylı çalışmalarda kanser hücreleri ile kök hücreler arasındaki benzerlikler ortaya çıkarıldıkça KKH'nin normal kök/öncü hücrelerden ortaya çıktığı anlaşılmaktadır. Kanser kök hücreleri tanımı köklülükten çok kök hücreye benzer fenotip gösterme özelliklerinden dolayı ortaya çıkmıştır (Marotta ve Polyak, 2009).

KKH tümörün başlangıcından sorumlu olan ve tümör dokusundaki çok sayıda farklılaşmış hücre topluluğunu oluşturan hücrelerdir (Tuna, 2009). KKH, tümör hücrelerinin diferensiyasyon yoluyla tümorojenik olmayan kanser hücrelerinden oluşan popülasyonları meydana getirme yeteneği ile birlikte tümör başlatma, belirgin bir kendini yenileme kapasitesi ve pluripotensi özelliklerine sahip spesifik bir alt popülasyondur (Reya ve ark., 2001; Clarke ve ark., 2006; Frank ve ark., 2010). Amerikan Kanser Araştırma Derneğinin 2006'da yayınladığı çalışmaya göre KKH "bir tümör içindeki, kendini yenileme ve kanseri oluşturan heterojen hücre soylarına neden olma kapasitesine sahip hücre" olarak tanımlanmıştır (Clarke ve ark., 2006). Ayrıca KKH tanımı yerine "tümör başlatıcı hücre" ya da "tümorojenik hücre" ifadeleri de kullanılabilir (Fulawka ve ark., 2014).

Kendini yenileme ve sessizlik, proliferasyon ve diferensiyasyon süreçleri birçok sinyal proteini ve enzimler tarafından yönetilmektedir. Bu süreçler malign hücrelerde de görülen özelliklerdir. Normal fizyolojik koşullarda, progenitör kök hücrelerde bu süreçler arasında hassas bir denge mevcuttur. KKH'nde bu denge karışmıştır. Kendini yenilemede ve çoğalmada görevli Notch, Shh ve Wnt gibi bazı sinyal yollarının hem normal kök hücrelerde bulunması hem de malign karakterli hücrelerde tümör oluşumunda görev alması kanserin oluşturu bir kök hücre olduğu düşüncesini desteklemiştir (Hirschmann-Jax ve ark., 2005).

Kanser kök hücrelerinin ortaya çıkışında farklı görüşler mevcuttur. Birincisi, KKH çoğalma kontrolünü yok eden belirli genetik ve epigenetik değişiklikler sonucu normal dokuya özgü kök hücrelerinden türetilebilir. İkinci olarak, normalde sınırlı bir ömrü olan farklılaşmış hücreler kök hücre özelliklerini yeniden kazanarak (farklılaşmanın kalkması) KKH haline alabilir. Üçüncü ve son olarak, normal kök hücrelerinin çeşitli farklılaşmış hücrelerle birleşmeleri ve elde edilen melez hücrelerin kök hücre özelliklerine sahip kanser başlatıcı hücreler olması da mümkündür (Bjerkvig ve ark., 2005).

KKH için üç temel varsayım ortaya atılmıştır:

1. KKH kök hücrelerden kaynaklanmaktadır: Kök hücreler tüm dokularda bulunur ve uzun bir ömre sahiptir. Bu da onlara diğer hücrelere göre tümör oluşturmaya neden olan farklı mutasyonları kazanmasına daha olası bir durum sağlar (Marotta ve Polyak, 2009). Bu varsayımın göre KKH normal kök hücrelere ait düzenleyici sinyalleri kendilerini yenilemek için kullanır. Bu da hücrelere uzun bir yaşam süresi sunar (Allan ve ark, 2006-2007). Çoğu kanser kök hücreleri CD133 ve ALDH1 gibi kök hücrelerle ilintili belirteçler ifade eder (Marotta ve Polyak, 2009). Lösemiye neden olan hücrelerin çoğu özelliği bu varsayımı desteklemektedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda AML (akut myeloid lösemi) hastalarından elde edilen KKH'leri farelere verildiğinde farelerde lösemi oluştuğu gözlenmiştir

(Hope ve ark., 2004).

2. KKH öncü hücrelerden kaynaklanmaktadır: Öncü hücreler fetüs ya da yetişkin dokusunda bulunan kısmen farklılaşmış hücrelerdir. Olgun hücreleri oluşturmak üzere bölünürler. Kök hücrelere oranla kısmen kendini yenileme yetisine sahiptir ve dokuda daha fazla miktarda buldukları için bazı araştırmacılara kanserin kaynağı olabilecekleri konusunda fikir vermişlerdir (Kucia ve Ratajczak, 2006).

3. KKH farklılaşmış hücrelerden kaynaklanmaktadır: Bu varsayıma göre farklılaşmış hücreler bir takım mutasyonlarla geriye doğru farklılaşıp tekrar kendini yenileme özelliği kazanmakta ve yaşam sürelerini uzatmaktadır. Bu durumda mevcutta tümör oluşturabilme ihtimali olan birçok hücre olacaktır. Ancak henüz hücrelerin yeniden programlanmasını sağlayacak bir mekanizma gösterilememiştir.

Bazı kanserlerde KKH oluşumu farklılaşmış hücrelerden başlamakta, hücreler birkaç aşamada mutasyon geçirerek kansere özgü kök hücreye dönüşmektedir (Can, 2014: 605). Solid kanser hücrelerinde heterojenite ile ilgili ortaya atılan iki genel modele baktığımızda bu modellerin ikisinde de öncelikle devam eden mutagenizma ve çevresel değişkenlerin tümör heterojenitesinde etkili olduğu vurgulanır. Birinci model tümör kitlesindeki hücreleri heterojen ancak tümü aşırı çoğalma ve tümör oluşturma potansiyeline sahiptir diye nitelendirirken ikinci teori ise tümör hücrelerinin sadece bir kısmının proliferasyondan sorumlu olduğunu ve bunun da yeni tümör oluşumuna yol açtığını vurgular (Reya ve ark., 2001). Yapılan son çalışmalarda hematolojik malignitelere ve solid tümörlerde tümör hücrelerinin bir kısmının tümörden sorumlu olduğu yani bir tümör hücreleri alt kümesinin varlığı öne sürülmüştür (Bonnet ve Dick, 1997; Wulf ve ark., 2001; Hirschmann-Jax ve ark., 2004; Kondo ve ark., 2004). Bu modeller bir üretici merkez yani kanseri oluşturan bir kök hücre grubunun varlığını akla getirir. Kanser hücreleri yeni bir konakçıya verildiğinde normal hücre oluşturma yeteneğindedir. Bu da gösterir ki kanserde sadece bir bölüm malign hücre vardır ve bunlar da kök hücreler gibi davranır (Houghton ve ark., 2007).

Kanser kök hücreleri modeli tümörün aşamalı olarak organize olduğunu varsayar. KKH popülasyonu tümörün oluşumu ve devamlılığında sorumludur. Bu bakımdan heterojenite maturasyonun farklı aşamalarında olan hücrelerin varlığını ifade eder (Marusyk ve ark., 2012). Tümör kitlesinde çoğalan hücreler olduğu gibi mitozu sona ermiş, farklılaşmış hücreler de bulunur. Bu hücreler kendini yenilemezler, tümörün büyümesine neden olmaz ve tümör kitlesinin uzun süre fark edilmeden varlığını sürdürmesine yol açar. Buna karşın KKH normal kök hücreler gibi kendini yenileme yetisi olan, bunu yaşamları boyunca elinde tutan, iyonize radyasyona, kimyasal uyarılara dirençli ve bulunduğu dokunun dışında, vücudun diğer dokularında da koloni oluşturabilen hücrelerdir (Can, 2014).

KKH'nin embriyonik kök hücreleriyle sonsuz çoğalma potansiyeli, doku ve organları istila etme kapasitesi, kendi tedariklerine yönelik kan damarları oluşumunu teşvik etme özellikleri gibi birçok ortak özellikleri vardır. Farklılık; embriyonik kök hücreler başka hücrelere farklılaşırken kanser kök hücrelerinden sadece kanser hücreleri oluşmasıdır (Ayla ve ark., 2013). Normal kök hücrelerin bilinen özelliklerinden olan çoğalmadan yaşamını sürdürme (sessizlik) KKH için de geçerlidir. Bu özellik KKH'ni kemoterapi girişimlerine dirençli kılar. Bu durum terapiden yıllar sonra neden kanserin tekrar ortaya çıktığını hatta metastazların uzun süreler sonrasında gerçekleştiğini açıklamaktadır (Can, 2014: 608). Normal dokularda olduğu gibi, KKH'nde de hücre popülasyonunu artıracak progenitör hücreler oluşturulur. Normal progenitör hücreler belirli sayıda bölünmeden sonra diferensiyel olup bölünme yeteneklerini kaybederler. Fakat

kanser progenitör hücrelerinin proliferasyon yeteneği çok daha fazladır ve tümör kitlesinin artışından sorumlu sayısız hücre soyu ve birikimine neden olur. KKH ayrıca karsinogenez boyunca biriken mutasyonlar sonucu yeniden kazanılan kendini yenileme yeteneği ile normal progenitör hücrelerden de oluşabilir (Houghton ve ark., 2007). Ayrıca epitelial-mezenşimal geçiş (EMT) sırasında kazanılan invazyon ve göç etme yetenekleri de kanser fenotipi ile uyum göstermektedir. Bu da EMT'nin kanser oluşumuna KKH ile birlikte katkıda bulunduğunu gösterir. Metastaz özelliği EMT sürecinde kazanılır. Wnt sinyal yoluyla EMT ile köklülük arasındaki moleküler bağlantıyı en açıkça gösteren yolaktır (Fulawka ve ark., 2014). Ayrıca EMT aşamasında kanser ilaçlarına karşı direnç de gelişir (Grotenhuis ve ark., 2012).

Kanser kök hücrelerinin gelişiminde, doku kök hücre nişinin mikro çevresindeki bir değişiklik; hücre metabolizması, hücre döngüsü ya da devamında ve sinyal yollarında mutasyon ya da epigenetik değişiklikler sonucu oluşan farklılaşmalar; heterojen primer tümöre ve metastaza neden olan değişmiş bir moleküler fenotipte hücre popülasyonu amplifikasyonu gibi olaylardan en az iki tanesinin oluşması gerekir (Klonisch ve ark., 2008). Tümör içerisinde sadece küçük bir hücre grubu tümör oluşturma yetisine sahiptir, tümör içerisindeki diğer hücreler KKH'nden köken alarak oluşmuştur (Yang ve Chang, 2008).

Tümörde bulunan kanser kök hücre oranı % 0.03 ile %100 arasında değişmektedir (Quintana ve ark., 2008). KKH'nin tümörde yüksek rakamlarda olması bu hücrelerin daha fazla proliferasyon oranlarına sahip olduğuna, genetik olarak stabil olmayan bir tümöre, diferensiyel soylar oluşturmada yetersizliğe ya da kanser tedavisinde olduğu gibi belirli mikro çevre koşulları altında seçici özelliğe sahip olduğuna işaret eder (Marotta ve Polyak, 2009). AML'de KKH sayısının ileri derecede az olduğunun ortaya koyulması tümör kitlesi içinde KKH'nin son derece az olduğu fikrini benimsetmiştir (Can, 2014).

KKH varlığına dair ilk kanıt insan akut myeloid lösemisine ilişkin yapılan çalışmadan elde edilmiştir (Dick, 2005). Hastalardan ayrıştırılan CD34⁺/CD38⁻ hücreler NOD/SCID farelere nakledildiğinde lösemi hücrelerinde çoğalma görülmüş, CD34⁺/CD38⁻ hücreler nakledildiğinde lösemi görülmemiştir (Lapidot ve ark., 1994). 2003'te Clarke ve arkadaşları tarafından meme kanserinde KKH'nin ve bunların biyomarkerlerinin tanımlanması solid tümör KKH çalışmalarında önemli bir buluş olmuştur (Al-Hajj ve ark., 2003). Kemiricilerde yapılan çalışmalarda KKH'nin mutasyona uğramış kök hücrelerden ya da kök hücre özelliği gösteren dönüşüm geçirmiş öncü hücrelerden kaynaklandığı ortaya konulmuştur (Deshpande ve Buske, 2007).

Öncü hücrelerin ve kök hücrelerin değişimiyle ortaya çıkan KKH'nin birçok genetik (onkogenler, baskılayıcı genler, tamir genleri gibi) ve epigenetik değişimin (anormal metilasyon, histon modifikasyonu gibi) birikimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir. Lösemi ve gliyoblastomalara neden olan kök hücrelerin normal kök hücrelerle benzer belirteçlere sahip olması bu varsayımı desteklemektedir (Gil ve ark., 2008). Göğüs, kan, beyin, deri (melanom), baş ve boyun, tiroid, serviks, akciğer, gastrointestinal ve reproduktif sistem organları ve retina kanserlerinde KKH izole edilmiştir (Mimeault ve ark., 2007). Tümör kitlesinde büyük bir alan stromal hücreleri içerir, hatta bazı tümörlerde bu oran %60-90'a kadar ulaşır. Stromal hücreler büyüme ve hayatta kalma için gerekli oldukları için malign değildir (Houghton ve ark., 2007).

Bazı araştırmacılar KKH hipotezinde hala kuşkucludurlar. Çünkü onlara göre KKH'ni farelere transplante etme modelleri, KKH varlığını açıklamada yeterli değildir. Bu modellerde deneklerde belli bir popülasyonun tümör oluştururken diğer popülasyonun oluşturulmaması denek mikro çevresindeki değişiklikler gibi farklı nedenlerden kaynaklanabilir (Fulawka ve ark., 2014).

Kanser Kök Hücrelerinin Kanser Oluşumundaki Rolü

Son zamanlara kadar tümör gelişimindeki bilgiler, tümör supresor genlerdeki genetik ve epigenetik birikimleri ve malign fenotipe sebep olan onkogenleri desteklemekteydi. Apoptozise direnç, büyüme inhibitör sinyallerine duyarsızlık, sınırsız bölünme ve replikasyon ve anjiyogenez gibi sayısız hücrel değişimler tümör hücrelerine avantaj sağlamaktadır. (Hanahan ve Weinberg, 2000). Tümörler normal dokulara benzer şekilde diferensiyasyonun farklı aşamalarında olan heterojen tümör hücreleri karışımından oluşur. *In vivo* ve *in vitro* çalışmalarda tümör hücrelerinin sadece bir kısmının kendini yenileme kapasitesinde olduğu gösterilmiştir. Çünkü eğer tümör içindeki tüm hücreler eşitse buradan alınan bir grup hücrenin yeni bir tümör oluşturması mümkün olmalıdır. Ancak "kanser kök hücre" olarak adlandırılan, tümörün devamlılığını sağlayan bir hücre grubu varsa bunun kanıtlanması için bu grup hücrelerin izolasyonu gereklidir. John Dick ve grubu bunu farede insan AML fenotipi oluşturabilme yeteneğinde olan hücrelerin CD34+/CD38- fenotipinde kök hücre içerdiğini belirleyerek göstermiştir (Dick, 1996). Lapidot ve ark. çalışmasından sonra NOD/SCID farelere tranplantasyon, KKH araştırmalarında altın standart olmuştur (Clarke ve ark., 2006). Benzer şekilde meme tümörleri, gliyomalar, melanomlar, prostat kanseri ve osteosarkomda belirlenen KKH "kanser kök hücre teorisi" nin ortaya çıkmasına öncülük etmiştir (Houghton ve ark., 2007). Bu teori ile tümörü geriletken fakat yeniden oluşması ya da tekrar büyümesini önleyemeyen mevcut terapilere alternatif bir tedavi yöntemi geliştirilmesi mümkün görünmektedir. KKH veya kanseri-başlatan hücreler olarak da adlandırılan kanser öncü hücreler, kanserin başlaması, ilerlemesi ve klasik tedavi şekillerine direnç göstermesinden sorumludur. Multipotent, 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 (Tuna, 2009).

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 (Tuna, 2009).

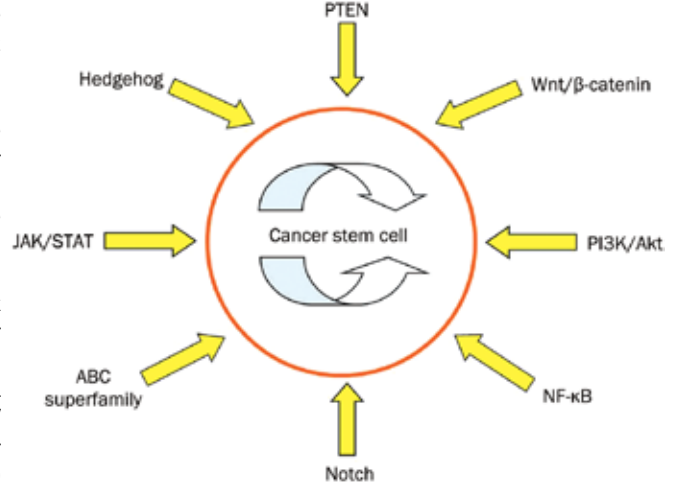
Kök hücrelerin kendini yenileme ve farklılaşma sürecinde Notch, Wnt/ β katenin, LIF (Leukaemia Inhibitory Factor), PTEN (Phosphatase and Tensin Homologue Deleted From Chromosome 10), SHH (sonic Hedgehog) gibi sinyal ileti yolları etkindir. Bu yolların rollerinin anlaşılması tümör oluşumunun anlaşılmasına ışık olmuştur. Örneğin transgenik farelerde yapılan *in vivo* çalışmalarda kök hücrelerin kendini yenileme ve farklılaşmasında görevli olan Wnt/ β katenin sisteminin aktif hale gelmesiyle epitel hücre kökenli kanserlerin oluşumuna öncülük ettiği gösterilmiştir (Tuna, 2009; Ayla ve ark., 2013).

Yapılan son çalışmalarda kan, beyin, prostat, akciğer, kolon, pankreas, karaciğer, melanom, deri ve meme tümörlerinde KKH'leri tanımlanmıştır (Fang ve ark., 2005). Meme kanseri KKH'nin tanımlandığı ilk solid tümördür.

KKH'ni belirlemede üç temel nitelik vardır:

- 1) Heterojen bir progeni meydana getirme yeteneği sağlayan DİFERENSİYASYON
- 2) Büyüme için sağlam bir kök hücre havuzu varlığını sürdüren KENDİNİ YENİLEME YETENEĞİ
- 3) Çevresel uyarılar ve her bir organ dokusundaki genetik

sınırlamaya göre diferensiyasyon ve kendini yenileme arasında uygun bir düzen sağlayan KKH'nin dokuya özgü olmasından sorumlu HOMEOSTATİK KONTROL (Clarke ve ark., 2006).



Şekil 1. KKH leri ile ilişkili sinyal yolları (Chen ve ark 2013). Kanser kök hücrelerinin belirlenmesi.

Dokuya özgü hücre yüzey belirteçleri kullanılarak kanser tipine özgü kanser kök hücrelerini belirlemek mümkündür. Ancak KKH'nin belirlenmesinde evrensel olarak geçerli belirteçler yoktur (Fulawka ve ark 2014).

Belirteçleri taşıyan/taşımayan hücrelerin de zaman içinde KKH'ne dönüşebilmesi mümkündür. Yapılan bazı çalışmalarda belirteç negatif ya da pozitif her iki hücre de tümör oluştururken bazı çalışmalar da ise sadece pozitif hücrelerin fare denemelerinde tümör oluşturduğu gösterilmiştir (Can, 2014: 606-607). Ancak unutulmamalıdır ki KKH'ni tanımlamak için kullanılan CD24, CD44 ve CD133 gibi belirteçler sadece KKH'ne özgü olmayıp başka hücrelerde de bulunmaktadır (Hill ve Perris, 2007). Örneğin CD133, nöron ve hematopoetik kök hücre gibi birçok normal kök hücrede de ifade edilir (Can, 2014: 607).

Kanser Kök Hücrelerini Ayrıştırma Kullanılan Başlıca Yöntemler

Bazı kanser türlerinde belirteçlerle elde edilen tümör hücreleri arasından KKH'ni elde etmek için akım sitometri, manyetik hücre ayırıştırma ve FACS gibi teknikler kullanılır. KKH'nin belirgin ksenobiyotikleri dışarı atma özellikleri (efflux)nden de yararlanılabilir. (Can, 2014 606). İmmun yetersizliği olan hayvanlara yapılan ksenotransplantasyonlar KKH için altın kuraldır ve KKH'ni belirlemede önemli yere sahiptir. Yalnız bu yöntemde öncelikle KKH adayı olarak görülen hücrelerin ayırıştırılması gerekmektedir. KKH'nin adlandırılmasında ve belirlenmesinde hücrelerin deneysel olarak primer tümöre benzer sekonder tümörler oluşturması gerekir (Clarke ve ark., 2006). Transplantasyon sırasında bunun hayvanın hangi bölgesine yapılacağına belirlenmesi önemlidir. Çünkü hücrelerin transplante edileceği mikro çevrenin hücre davranışlarını belirlediği ortaya konmuştur. Örneğin gliyoblastomun muhtemel KKH'nin intrakraniyal enjeksiyonunda neoplastik büyüme görülürken aynı hücreler subkutan verildiğinde belirgin oranlarda azalan bir tümör oluşum oranı ortaya konmuştur (Galli ve ark., 2004). Transplantasyona alternatif olarak kullanılan esas yöntem *in vitro* hücre kültürleridir. Bu yöntem ile büyümedeki kök hücre kapasitesi askıda kalmış, diferensiyasyon olmamış bir fazda (sferoidler olarak adlandırılır) ayrılmaktadır. Bu non-aderent katmanların hem kök hücre hem de progenitor hücrelerden zengin olduğu gösterilmiş ve gliyoblastom, meme kanseri ve kolorektal tümör gibi tümörlerde tespit edilmiştir (Grotenhuis ve ark., 2012). KKH'nin diğer kök hücreler gibi yavaş

Tablo 1. Tümör tipleri ile ilişkili KKH markerları (Fábián ve ark 2012).

TÜMÖR TİPİ	KKH Markırları						
	CD133	CD44	CD24	ALDH	CD90	CD34	Diğerleri
Beyin	+/-				+		SP, integrin- α 6
Meme	+	+	-	+	+		SP
Kolon/Kolorektal	+	+		+			
Endometriyum	+						
Mide			+				
Baş ve Boyun		+		+			
Lösemi (AML, CML)						+	CD38-
Karaciğer	+	+		+	+		GEP
Akciğer	+			+	+	+	SP, CD117
Melanom				+			CD20, ABCB5
Ovaryum	+	+					SP, CD117
Pankreas	+	+	+	+			c-Met, EpCam
Prostat	+	+					SP
Renal hücre							CD105
Tiroid							SP

çoğaldığını göstermek için label retensiyon tahlilleri de yapılır ve bu tahlillerde genellikle bromodeoksiüridin (BrdU) kullanılır. Bu nükleotid DNA'ya katılır, hücre bölünmesi gerçekleştiğinde daha seyreklik BrdU oluşur. KKH normal hücrelere göre daha fazla BrdU tutar (Fulawka ve ark., 2014).

Kanser Kök Hücrelerinin Kanser Tanı Ve Tedavisindeki Yeri Kanser tedavisinde; dokunun cerrahi olarak çıkarılması, hormonal tedavi, radyoterapi ve kemoterapi yalnız ve/veya birlikte kullanılmaktadır. Bu klasik tedaviler, tedavinin başlangıç aşamasında etkilidir, fakat kanser invaziv veya metastatik olarak ilerleme durumunda ise genellikle tedaviye direnç gösterir ve tekrar görülmektedir. Kanser tedavisini için KKH'ni belirlemek ve bu hücreleri hedefleyerek öldürmek gerekmektedir (Ayla ve ark., 2013).

Günümüzdeki tedaviler ile tümör kütleleri azalmakta fakat potansiyel kanser başlatıcı hücreler kalmaktadır. Bu nedenle hastanın ölümüne sebep olan tekrarlamalar, terapiye dirençli çoğalmalar ve daha agresif tümör hücrelerinin oluşumu meydana gelmektedir. Doğru bir terapide; diferansiye kanser hücreleri hedef alınmalı, özellikle ve seçici olarak KKH öldürülmelidir. Bu nedenle lösemi ve lenfoma kemoterapileri daha başarılıdır; çünkü hastadaki tüm kemik iliği kök hücrelerini KKH de dahil olmak üzere yıkımlayacak şekilde bir yol izler. Kök hücreler gibi KKH'nin de ilaca (mitoxanthrone, gemcitabine, doxorubicin ya da 5-fluorouracil gibi) direnç özelliğinde olduğu unutulmamalıdır (Klonisch ve ark., 2008). Yeni terapötik stratejiler KKH/progenitör hücrelerin kendini yenileme sürecini de içine alan sinyal yollarını da hedef alır ve diferansiye tümör hücrelerinin büyümesini bloklar (Ahn ve ark 2006; Zhou ve ark 2008).

Meme kanseri, lösemi, pankreas ve kolon kanseri KKH'nin kemoterapiye karşı dirençli olduğu bilinmektedir (Marotta ve Polyak, 2009). Hatta meme kanseri vakalarında kemoterapi sonucu bu kanserin hücreleri içinde KKH özellikleri gösteren hücrelerin yüzdelerinde artışlar görülmüştür (Yu ve ark., 2007). KKH'nin onkogenezi, tümörün büyümesinde, kanserin metastazı ve nüks etmesindeki rolü ve etkinlikleri kanser tedavisinde farklı yöntemlerin gelişiminde yeni fikirler ortaya çıkarır. Öncelikle kanser kök hücrelerinin sinyal yolları ve yüzey belirteçlerini hedef alan kemoterapötikler ile daha başarılı sonuçlar elde edilebilecektir. İkinci olarak KKH normal kök hücreler ile benzer oldukları için hedef alınan popülasyon iyi belirlenmelidir çünkü normal olan hücrelerin de bu tedaviden

zarar görme ihtimalleri yüksektir. Son olarak KKH kanserdeki herhangi bir hücre olabilir bu yüzden tedavi tüm kanser hücrelerini hedef alarak kanserin metastazını önlemelidir ve bu da ilaç karışımlarının kullanımını gerektirebilir (Adams ve Strasser, 2008; Shipitsin ve Polyak, 2008).

Kanser kök hücreleri hedefli tedavi stratejileri şunları içermelidir:

* KKH yüzey belirteçlerine doğrudan bağlanan antikorlar ile direkt hedefleme

*Kendini yenilemedeki sinyal yollarının blokajı

*KKH'nin kemo ve radyoterapiye doğal dirençlerini tersine çevirme

*KKH'nin terminal diferensiyasyonunun indüksiyonu (Schatton ve ark 2009; Zhou ve ark 2009).

KKH belirteçlerinin fonksiyonları ve kök hücrelere etkileri hakkında henüz az bilgi olması, KKH'ni hedef alan terapilerin (kolon CD133+ KKH'nde IL4-CXCR4 ekseninin hedef alınması gibi) iyi sonuçlar vermesine rağmen bunların daha başlangıç aşamasında olması ve kısa ya da uzun vadeli yan etkilerinin az bilinmesi nedeniyle KKH teorisinin tedaviye vereceği yön hakkındaki bilgiler henüz sınırlıdır. Bu yüzden daha spesifik belirteçler bulunmalı ve bunların pluripotentideki rolleri daha iyi anlaşılmalı ve terapi stratejileri buna göre geliştirilmelidir. Uygun KKH belirteçleri bulunduğu zaman sağlıklı kök hücrelerini ayrı tutacak, yan etkileri azaltılmış ve dokunun rejeneratif kapasitesini sürdüren KKH'ne spesifik terapiler geliştirilecektir (Klonisch ve ark., 2008).

Kaynaklar

- Adams JM, Strasser, A (2008). Is tumor growth sustained by rare cancer stem cells or dominant clones? *Cancer Res.*, 68:4018-4021.
- Ahn EH, Chang CC, Schroeder JJ (2006). Evaluation of sphinganine and sphingosine as human breast cancer chemotherapeutic and chemopreventive agents. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 231(10):1664-72.
- Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF (2003). Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(7):3983-3988.
- Allan AL, Vantighem SA, Tuck AB, Chambers AF (2006-2007). Tumor dormancy and cancer stem cells: implications for the biology and treatment of breast cancer metastasis. *Breast Dis.*, 26:87-98.
- Ayla Ş, Öktem G, Tanrıverdi G, Bilir A (2013). Kanser kök hücreleri (Cancer stem cell). *Zeynep Kamil Tıp Bülteni*, 44(4):190-6.
- Bjerkvig R, Tysnes BB, Aboody KS, Najbauer J, Terzis AJ (2005). Opinion:

- the origin of the cancer stem cell: current controversies and new insights. *Nat. Rev. Cancer*, 5(11):899-904.
- Bonnet D, Dick JE (1997). Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat. Med.*, 3:730-737.
- Cairns J (1975). Mutation selection and the natural history of cancer. *Nature*, 255:197-200.
- Can A (2014). Kök Hücre Biyolojisi, Türleri ve Tedavide Kullanımları. Ankara: Akademisyen Tıp Kitabevi.
- Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CHM, Jones DL, Visvader J., Weissman, I.L., Wahl, G.M. (2006). Cancer stem cells—perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res*, 66:9339-9344.
- Deshpande AJ, Buske C (2007). Lymphoid progenitors as candidate cancer stem cells in AML: new perspectives. *Cell Cycle*, 6(5):543-5.
- Dick JE (1996). Normal and leukemic human stem cells assayed in SCID mice. *Semin Immunol*, 8:197-206.
- Dick JE (2005). Acute myeloid leukemia stem cells. *Ann NY Acad Sci*, 1044: 1-5.
- Fang D, Nguyen TK, Leishear K, Finko R, Kulp AN, Hotz S, Van Belle PA, Xu X, Elder DE, Herlyn M (2005). A tumorigenic subpopulation with stem cell properties in melanomas. *Cancer Res*, 65(20):9328-37.
- Fisheks JC, Hollomon J H (1951). A hypothesis for the origin of cancer foci. *Cancer*, 4(5):916-8.
- Frank NY, Schatton T, Frank MH (2010). The therapeutic promise of the cancer stem cell concept. *J Clin Invest*, 120(1):41-50.
- Fulawka L, Donizy P, Halon A (2014). Yamanaka's factors and core transcription factors – the molecular link between embryogenesis and carcinogenesis. *Postepy Hig Med Dosw*, 68:715-721.
- Fulawka L, Donizy P, Halon A (2014). Cancer stem cells—the current status of an old concept: literature review and clinical approaches. *Biol Res*, 47(1):66.
- Galli R, Binda E, Orfanelli U, Cipelletti B, Gritti A, De Vitis S, Fiocco R, Foroni C, Dimeco F, Vescovi A (2004). Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Res*, 64(19):7011-21.
- Gil J, Stembalska A, Pesz KA, Sasiadek MM (2008). Cancer stem cells: the theory and perspectives in cancer therapy. *J Appl Genet*, 49(2):193-9.
- Grotenhuis BA, Wijnhoven BP, van Lanschot JJ (2012). Cancer stem cells and their potential implications for the treatment of solid tumors. *J Surg Oncol*, 106(2):209-15.
- Hamburger AW, Salmon SE (1977). Primary bioassay of human tumor stem cells. *Science*, 197:461-463.
- Hanahan D, Weinberg RA (2000). The hallmarks of cancer. *Cell*, 100:57-70.
- Hill RP, Perris RJ (2007). "Destemming" cancer stem cells. *Natl Cancer Inst*, 99(19):1435-40.
- Hirschmann-Jax C, Foster AE, Wulf GG, Nuchtern JG, Jax TW, Gobel U, Goodell MA, Brenner, MK (2004). A distinct "side population" of cells with high drug efflux capacity in human tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(39):14228-33.
- Hirschmann-Jax C, Foster AE, Wulf GG, Goodell MA, Brenner MK (2005). A distinct "side population" of cells in human tumor cells: implications for tumor biology and therapy. *Cell Cycle*, 4(2):203-5.
- Hombach-Klonisch S, Panigrahi S, Rashedi I, Seifert A, Alberti E, Pocar P, Kurpisz M, Schulze-Osthoff K, Mackiewicz A, Los M (2008). Adult stem cells and their trans-differentiation potential—perspectives and therapeutic applications. *J Mol Med (Berl)*, 86(12):1301-14.
- Hope KJ, Jin L, Dick JE (2004). Acute myeloid leukemia originates from a hierarchy of leukemic stem cell classes that differ in self-renewal capacity. *Nat Immunol*, 5(7):738-43.
- Houghton JM, Morozov A, Smirnova I, Wang TC (2007). Stem cells and cancer. *Cancer Biology*, 17:191-203.
- Jansen J, Thompson JM, Dugan MJ, Nolan P, Wiemann MC, Birhiray R, Henslee-Downey PJ, Akard LP (2002). Peripheral blood progenitor cell transplantation. *Ther Apher*, 6:5-14.
- Kakarala M, Wicha MS (2007). Cancer stem cells: implications for cancer treatment and prevention. *Cancer J*, 13(5):271-5.
- Klonisch T, Wiehac E, Hombach-Klonisch S, Ande SR, Wesselborg S, Schulze-Osthoff K, Los M (2008). Cancer stem cell markers in common cancers—therapeutic implications. *Trends Mol Med*, 14(10):450-60.
- Kondo T, Setoguchi T, Taga T (2004). Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *PNAS*, 101:781-6.
- Kucia M, Ratajczak MZ (2006). Stem cells as a two edged sword—from regeneration to tumor formation. *J Physiol Pharmacol*, 57 Suppl 7:5-16.
- Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, Minden M, Paterson B, Caligiuri MA, Dick JE (1994). A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature*, 367(6464):645-8.
- Li L, Xie T (2005). Stem cell niche: structure and function. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 21:605-31.
- Makino S (1956). Further evidence favoring the concept of the stem cell in ascites tumors of rats. *Ann N Y Acad Sci*, 63:818-830.
- Marotta LL, Polyak K (2009). Cancer stem cells: a model in the making. *Curr Opin Genet Dev*, 19(1):44-50.
- Marusyk A, Almendro V, Polyak K (2012). Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat Rev Cancer*, 12:323-334.
- Mimeault M, Hauke R, Mehta PP, Batra SK (2007). Recent advances in cancer stem/progenitor cell research: therapeutic implications for overcoming resistance to the most aggressive cancers. *J Cell Mol Med*, 11(5):981-1011.
- Nordling CO (1953). A new theory on cancer-inducing mechanism. *Br J Cancer*, 7(1):68-72.
- Oliveira LR (2011). Stem cells and cancer stem cells. S. R. Shostak, (Ed.), In *Cancer Stem Cells - The Cutting Edge 3-28*. InTech.
- Pierce GB, Speers WC (1988). Tumors as caricatures of the process of tissue renewal - prospects for therapy by directing differentiation. *Cancer Res*, 48:1996-2004.
- Potten CS, Booth C (2002). Keratinocyte stem cells: a commentary. *J Invest Dermatol*, 119:888-99.
- Quintana E, Shackleton M, Sabel MS, Fullen DR, Johnson TM, Morrison SJ (2008). Efficient tumour formation by single human melanoma cells. *Nature*, 456:593-599.
- Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL (2001). Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature*, 414:105-11.
- Schatton T, Frank NY, Frank MH (2009). Identification and targeting of cancer stem cells. *Bioessays*, 31:1038-1049.
- Shankar S, Nall D, Tang SN, Meeker D, Passarini J, Sharma J, Srivastava RK (2011). Resveratrol inhibits pancreatic cancer stem cell characteristics in human and KrasG12D transgenic mice by inhibiting pluripotency maintaining factors and epithelial-mesenchymal transition. *PLoS One*, 6(1):e16530.
- Shipitsin M, Polyak K (2008). The cancer stem cell hypothesis: in search of definitions, markers, and relevance. *Lab Invest*, 88:459-463.
- Şenel F (2002). Klonlamada yeni ufuklar: Kök hücreler. *TÜBİTAK Bilim ve Teknik Dergisi*, 410: 44.
- Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282 (5391):1145-1147.
- Tuna M (2009). Solid tümörlerde ve lösemilerde kanser kök hücreleri. *Türk Onkoloji Dergisi*, 24(1):42-47.
- Wulf G, Wang RY, Kuehne I, Weidner D, Marini F, Brenner MK, Andreeff M, Goodell MA (2001). A leukemic stem cell with intrinsic drug efflux capacity in acute myeloid leukemia. *Blood*, 98:1166-73.
- Yang YM, Chang JW (2008). Current status and issues in cancer stem cell study. *Cancer Invest*, 26(7):741-55.
- Yu F, Yao H, Zhu P, Zhang X, Pan Q, Gong C, Huang Y, Hu X, Su F, Lieberman J, Song E (2007). let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell*, 131:1109-1123.
- Zhou BB, Zhang H, Damelin M, Geles KG, Grindley JC, Dirks PB (2008). Tumour-initiating cells: challenges and opportunities for anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 8(10):806-23.
- Zhou J, Zhang H, Gu P, Margolick JB, Yin D, Zhang Y (2009). Cancer stem/progenitor cell active compound 8-quinolinol in combination with paclitaxel achieves an improved cure of breast cancer in the mouse model. *Breast Cancer Res Treat*, 115(2):269-77