



Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Archives Medical Review Journal

DERLEME/REVIEW

Kanser Kök Hücrelerine Güncel Yaklaşım

Current Approach to Cancer Stem Cells

Tuğçe Sapmaz Erçakallı¹, Sait Polat¹

¹Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Cancer Stem Cells (CSC) are cells that are capable of self-renewal and differentiation, such as normal stem cells and are found in many tissues such as breast, brain, lung, prostate, testis, ovary, esophagus, colon, liver. Their origins have not yet been discovered, but a number of hypotheses have been put forward. 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. Each cancer has biomarkers that identify the stem cell. The same specific signaling pathways play a functional role in CSC renewal and differentiation as with normal stem cells, the only difference being that the same signaling pathways are dysregulated in CSCs.

CSCs play a role in not only the creation of cancer, but also in its evolution, metastasis, and recurrence. MicroRNAs and several signaling pathways such as Wnt/ β -catenin, Notch and Hedgehog control the properties of CSCs. CSCs are resistant to conventional chemotherapy and radiation treatment and that CSCs are very likely to be the origin of cancer metastasis. CSCs are believed to be an important target for novel anti-cancer drug discovery. Future studies will lead to the development of therapies that target CSCs for the treatment of cancer.

Keywords: Cancer stem cell, cancer stem cell markers, normal stem cell, metastasis.

ÖZET

Kanser Kök Hücreleri (KaKH), normal kök hücreler gibi kendi kendini yenileme ve farklılaşma yeteneğine sahip hücreler olup meme, beyin, akciğer, prostat, testis, over, yemek borusu, kolon, karaciğer gibi birçok dokuda bulunur. Kökenleri henüz keşfedilmemiştir, ancak bu konuda bir dizi hipotez öne sürülmüştür. KaKH tümörün başlangıcından sorumlu ve tümör dokusundaki çok sayıda farklılaşmış hücre topluluğunu oluşturan hücrelerdir. Her bir kanserin kök hücrelerini tanımlayan biyobelirteçler vardır. KaKH'lerin ve normal kök hücrelerin kendi kendini yenileme ve farklılaşmasında aynı özgül sinyal iletim sistemleri rol oynamaktadır. Fakat KaKH'lerde bu sinyal iletim sistemlerinin düzenlenmesi değişmektedir.

KaKH'leri sadece kanserin yaratılmasında değil, evriminde, metastazında ve geç dönemde yeniden ortaya çıkmasında da rol oynamaktadır. MikroRNA'lar, Wnt/ β -catenin, Notch ve Hedgehog gibi sinyal yollarından oluşan bir düzenleme ağı KaKH özelliklerini kontrol eder. KaKH'leri kanser tedavisinde, konvansiyonel kemoterapi ve radyasyon tedavisine karşı dirençte rol oynarak, kanser metastazının kökeni olarak değerlendirilebilir. KaKH'leri yeni kanser önleyici ilaç keşfi için tedavi protokollerinde hedef haline gelmiştir. Gelecekteki çalışmalar kanserin tedavisi için KaKH'leri hedef alan tedavilerin geliştirilmesine öncülük edecektir.

Anahtar kelimeler: Kanser kök hücresi; kanser kök hücresi belirteçleri; normal kök hücre, metastaz.

Giriş

Kanser ve KaKH

Kanser, dünyanın her ülkesinde en önde gelen ölüm nedeni ve ortalama yaşam süresini kısıtlayan önemli bir engel olarak yer almaktadır. 2020'de dünya çapında 19,3 milyon yeni kanser vakası ve yaklaşık 10,0 milyon kanser ölümü meydana gelmiştir. Kanserde başarılı tedaviyi amaçlayan kanser araştırmacıları, kansere eğilimi artıran genetik değişiklikler ve kanser oluşumunda rol oynayan sinyal iletim yollarını aydınlatma konusunda oldukça önemli sonuçlar elde etmişlerdir. Kanser araştırmacılarının yöneldiği diğer bir alan ise KaKH'leridir¹.



Tümörlerin kendilerine ait kök hücreleri olan KaKH üzerine yapılan çalışmalar, tümörü oluşturan hücrelerin hepsinin aynı olmadığını, tümörün normal dokulardaki hücrelerin kaynağı olan kök hücrelere benzeyen KaKH'lerinden köken aldığını göstermektedir^{1,2}.

KaKH, kanserin başlamasında, ilerlemesinde, metastazda, rekürrenste, ilaç direncinde rolü ile onkolojide yeni umut bağlanan popüler bir alandır. Tümör kitlesinde proliferasyonu devam eden hücreler olduğu gibi mitozu sona ermiş, diferansiye olmuş hücreler de bulunur. Kendilerini yenileyemeyen bu hücreler tümörün büyümesine neden olmayarak, tümör kitlesinin farkedilmeden varlığını sürdürmesini sağlar. Tümör kitlesinde yer alan KaKH ise, normal kök hücreler gibi kendini yenileme kapasitesine sahip, iyonize radyasyona, kimyasal ajanlara direnç gösteren ve bulunduğu dokunun dışında, diğer dokularda da kolonize olabilen hücrelerdir^{2,3}.

KaKH Tarihçesi ve Özellikleri

Tümör dokusunda KaKH'nin varlığı ilk kez 1983 yılında Mackillop tarafından öne sürülmüştür. Mackillop'a göre tümör içerisinde sadece küçük bir hücre grubu tümör oluşturma yetisine sahiptir ve tümör dokusu da içerdiği diğer hücre tipleriyle birlikte KaKH'den oluşmuştur⁴. Aslında 1983 yılında Mackillop KaKH varlığından bahsetse de 1963'te Tim ve McCulloch çalışmalarında, kendi kendini yenileyebilen hücrelerin dalakta koloniler oluşturduğundan bahsederek, KaKH ile ilgili ilk işareti vermişlerdir. 1965'te Brunschwig, Southam ve Lewin malign tümörlerden sadece birkaç hücrenin aynı hastalara enjekte edildiğinde yeni tümörler oluşturabileceğini kanıtlamıştır. Daha sonra 1977 yılında Hamburger ve Salmon, bir tümörden izole edilen hücrelerden sadece birkaçının yumuşak agarda koloniler oluşturabildiğini göstermişlerdir. Bu sonuç tümörden tümöre değişse de yaklaşık olarak 1000-5000 tümör hücresinden sadece bir hücrenin koloniler oluşturabileceği, geriye kalan hücrelerin ise bu kapasiteye sahip olmadığını ileri sürmüşlerdir. Lapidot ve ark., akut miyeloid lösemi hastalarından KaKH'ni ilk elde eden araştırmacılarıdır. Çalışmalarında hastalardan ayıştırdıkları CD34⁺/CD38⁻ hücreleri 5x10³ yoğunlukta NOD/SCID farelere naklettiklerinde lösemi hücrelerinde çoğalma görürken, CD34⁺/CD38⁺ hücreler nakledildiğinde lösemi gözlemlenmemişlerdir. 1977 yılında araştırmacıların çalışmalarında 1000-5000'de bir hücrenin koloni oluşturabileceği yönünde elde ettikleri in vitro sonuç, 20 yıl sonra Bonnet ve Dick tarafından in vivo olarak doğrulandı ve 106 akut miyeloid lösemi hücresinden sadece bir hücrenin transplante edildiği farede tümör oluşumuna neden olduğunu göstermişlerdir. 1997'de elde edilen bu in vivo sonuç ile bu tek hücrenin kök hücre karakterinde olduğu fakat tümör dokusundan izole edildiği için KaKH olarak tanımlanabileceği bildirilmiştir⁵.

KaKH terimi, ilk defa Weissman ve ark. Tarafından 2001 yılında kullanılmıştır. Weissman ve ark., normal dokuda kök hücreleri, doku büyümesini koruyan önemli bir popülasyon olarak değerlendirdikleri gibi, KaKH'lerini de tümör büyümesini yönlendiren nadir bir popülasyon olarak nitelendirmiştir. Al-Hajj ve ark. 2003 yılında solid tümörlerden meme kanseri dokusunda KaKH tanımlamıştır. 2004, 2005 ve 2007 yılında glioblastomada, prostat ve akciğer kanser dokularında KaKH'leri tanımlanmıştır. 2007 yılında kemiricilerde yapılan çalışmalarda KaKH'nin mutasyona uğramış kök hücrelerden ya da kök hücre özelliğine sahip olup dönüşüm geçirmiş öncü hücrelerden kaynaklandığı ortaya konmuştur. 2011 yılında, Chaffer ve ark., KaKH'leri ile aynı nişi paylaşan normal kök hücrelerin de KaKH karakteri kazanabileceğini söylemişlerdir⁵.

Her bir kanserin kök hücresini tanımlayan biyobelirteçler vardır ve bu yüzey belirteçleri yardımıyla hastalardan elde edilen tümör hücreleri arasından KaKH'ni belirlemek mümkündür. KaKH, FACS (fluoresan aktive hücre ayırılama) ve manyetik ayırılama yöntemleri ile izole edilebilir⁶.

KaKH, tümör hücrelerinin %1'inden de az alt popülasyonu oluşturur ve normal kök hücre karakteri taşımaktadır. Yani kendi kendini yenileyebilme ve tümör içinde birçok farklı hücre tipine farklılaşabilme yeteneğine sahiptir. Tutunma, migrasyon, invazyon ve anjiyogenezi uyarma potansiyeline de sahiptir. Normal kök hücreler gibi KaKH de büyümek için özel bir ortama (mikroçevre, niş) ihtiyaç duymaktadır. Tümörün başlangıcından sorumlu tutulan ve tümör dokusundaki çok sayıda farklılaşmış hücre topluluğunu oluşturan KaKH ile normal kök hücrelerin kendi kendini yenileme ve farklılaşmasında aynı sinyal iletim sistemleri rol oynamaktadır. Dolayısıyla normal kök hücreler proliferasyon ve diferansiyasyon ile ilişkili sinyal yollarındaki regülasyon bozukluğu sonucu KaKH'ne dönüşür. Normal kök hücrelerden farklı olarak klasik kanser kemoterapisine dirençli olan KaKH, uzun zaman dilimi içerisinde gerçekleşen genetik değişikliklerin,

mikroçevreden bağımsız olarak hücrenin kendini yenileyebilme yetisi üzerindeki olağandışı etkisi sonucu oluşur. Günümüzde kanser tedavisinde kullanılan kemoterapi ajanları ve radyoterapi tümör kitlesinin tamamını hedef almaktadır. Oysaki sessiz halde bekleyen KaKH sahip oldukları antiapoptotik proteinler sayesinde bu tedavi yöntemlerine direnç gösterir^{3,7,8}.

Tümörün kalbi olarak da nitelendirilen KaKH, kan, meme, beyin, dalak, baş-boyun, kolon, deri ve over kanser dokuları olmak üzere birçok dokuda tanımlanmıştır. Bir dokuda KaKH ortaya çıktığı zaman, bu hücrenin yok edilmesi kolay olmamaktadır ve tümörlerin radyoterapi/kemoterapi sonrasında tekrar ortaya çıkması da bu gerçeğe dayanmaktadır. Sessiz yani inaktif KaKH uzak metastazla yıllar sonra uyanabilir ve tekrar tümör oluşturabilir. Örneğin meme kanserinde ilk tedaviden yaklaşık 10 yıl sonra metastaz ortaya çıktığı rapor edilmiştir. Dolayısıyla tümörün tedavisinde temel hedef KaKH olmalıdır^{2,9}.

Kanserin gelişimsel paradigmasında tümördeki hücrelerin hiyerarşisi vurgulanır. Hiyerarşi terimi ile hücrenel heterojenite kastedilmektedir. Tümör dokusu farklılaşmış kanser hücrelerinin farklı kök hücrelerden veya farklı mutasyon profillerinden kaynaklanması nedeniyle heterojen olup immün yetersiz farelerde yapılan çalışmalarda tümörde yalnızca küçük bir hücre grubunun tümör büyümesini sağladığı rapor edilmiştir. Bu durum KaKH'nin kendi kendini yenileme ve farklılaşma özelliğini işaret etmektedir¹⁰.

KaKH'lerinin Tanımlanması

Kendi kendini yenileme potansiyelinde ve tümör oluşturma kapasitesine sahip özel bir hücre popülasyonu olan KaKH'lerini tanımlamak adına farklı yöntemler geliştirilmiştir ve hali hazırda bu hücreleri, hastadan alınan tümörlerden veya kanser hücre dizilerinden izole etmek için kullanılmaktadır. Bu bağlamda, meme kanserinde KaKH için tanımlanan CD44+CD24- yüzey markeri gibi bazı katı tümörler için KaKH'lerini tanımlayan spesifik biyobelirteç modelleri belirlenmiştir (Şekil 1). Bununla birlikte, artan bulgular, daha önce tanımlanmış KaKH popülasyonlarının hala heterojen olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla bu hücreler, farklı şekilde eksprese edilmiş ek belirteçlerle daha da spesifik hale getirilmelidir¹¹.

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]

Şekil 1. KaKH biyobelirteçleri⁷

KaKH İzolasyon Markerları

KaKH'leri, hücre yüzeyinde, floresanla aktive olan ya da manyetik alanla aktive olan farklı biyobelirteçler aracılığıyla izole edilebilir. CD133, CD44, epitel hücre adezyon molekülü (EpCAM) ve CD90 gibi klasik yüzey belirteçleri KaKH'lerini tanımlamak adına yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, bazı KaKH yüzey belirteçleri normal kök hücrelerde de görülebilir. Bu nedenle, KaKH'lerin doğru şekilde hedeflenmesi için, KaKH'lerine özgü birden çok marker tanımlanmalıdır¹¹.

CD133, ilk olarak farelerde nöroepitelyal kök hücrelerde tanımlanan ve daha sonra insan dokularında bulunan zara bağlı bir pentaspan glikoproteindir. CD133, bir dizi tümörde bir KaKH belirteci olarak kullanılmıştır¹¹. 2004 yılında, Singh ve meslektaşları¹² tarafından beyinde bir KaKH belirteci olarak

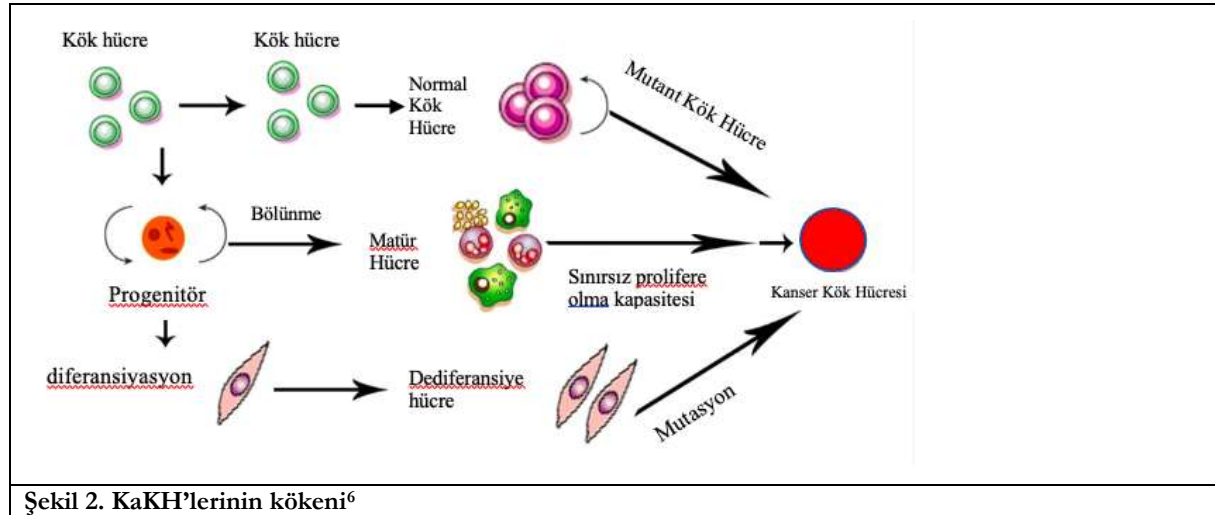
tanımlanan CD133 daha sonra, hepatoselüler karsinom (HCC)¹³, glioblastoma¹⁴, kolon tümörleri¹⁵ ve yumurtalık kanserlerinde¹⁶ KaKH belirteci olarak tanımlanmıştır.

Ancak, tek başına CD133 her zaman KaKH fenotipini gösteremez. Bu nedenle araştırmacılar kombine markerları araştırmaya odaklandılar. Nestin ile kombine edilen CD133, glioma hastalarında optimal KaKH belirteci olabilir¹¹. Benzer şekilde, Naotsugu Haraguchi ve arkadaşları, CD133+ CD44+ popülasyonunun, insan kolon kanserinde tümör stimüle edici hücreleri tanımlayabileceğini göstermişlerdir¹⁷. Ovarian kanser hücre hattını analiz etmek için ALDH'yi CD133 ile birlikte kullanan Ines A Silva, ALDH+CD133+ hücrelerinde ALDH+CD133- hücrelerinden daha fazla büyüme gözlemledi ve bu, ALDH+CD133+ hücrelerinde ovarian KaKH'lerinin olabileme ihtimalini destekledi¹⁸.

CD44, nonkinaz bir transmembran glikoproteini olup, ilk olarak meme kanserinde KaKH belirteci olarak kullanılmıştır. Daha sonra, kolorektal kanser, pankreas kanseri, ovarian kanser ve mide kanserinde KaKH belirteci olarak tanımlanmıştır^{19,20,21,22,23}. EpCAM, normal epitel hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen bir transmembran glikoproteindir. EpCAM, meme kanseri, kolon kanseri ve pankreas kanseri gibi çeşitli tümörler için spesifik bir KaKH belirteci olarak kullanılmaktadır²⁴⁻²⁶. ALDH, hücre içi aldehytleri oksidasyon yoluyla detoksifiye eder ve retinoik asidin oksidasyonu yoluyla kök hücrelerin farklılaşmasında rol oynayabilir. Baş-boyun skuamöz hücreli karsinomda, ALDH, KaKH'lerinin tek bir belirteci olarak kullanılabilir. Daha sık olarak, ALDH diğer KaKH belirteçleri ile birleştirilir: ALDHyüksekCD44+CD24- ve ALDHyüksekCD44+CD133+ hücreleri, meme kanseri kök hücrelerinin önemli araçları olabilir. Hepatoselüler karsinomda hücreler hiyerarşik olarak tümörjenik potansiyellerine göre şu şekilde sınıflandırılmıştır: CD133+ALDH+ > CD133+ALDH- > CD133-ALDH-. Timosit farklılaşma antijeni-1 (Thy-1) olarak da bilinen bir glikoprotein olan CD90, bir hücre adezyon molekülüdür ve immünoğlobulin süper ailesinin en küçük üyesidir. CD90+ hücrelerinin hepatokarsinomda, prostat kanserinde, insülinomalarda ve ovarian kanserinde KaKH belirteci olarak bulunduğu bilinmektedir. Ayrıca; hücre yüzeyinde CD90'ın CD44 ile birlikte ifadesi hücreye, CD90+CD44- hücelere göre daha metastatik, kendini yenileme kapasitesi daha yüksek, dolayısıyla daha da agresif bir fenotip kazandırmıştır^{11,27,28,29,30}.

KaKH'lerinin Kökeni ve Oluşumu

KaKH; normal kök hücrelerden, öncü hücrelerden veya yetişkin dokularında bulunan farklılaşmış kök hücrelerden köken alabilmektedir (Şekil 2). KaKH'nin kökeni için 3 varsayım bulunmaktadır^{2,31}.



1. Kök hücreler
2. Öncü hücreler
3. Farklılaşmış hücreler

Klonal Evrim Modeli

KaKH'leri de normal kök hücreler gibi köklülük kavramına sahiptir. Dolayısıyla normal kök hücrelerin bir mutasyonla KaKH'ne dönüşebileceği ihtimali güçlenmiştir².

KaKH'nin oluşumuna yol açan klonal evrimleşme kuramına göre örneğin epitelde bulunan normal bir kök hücrede veya öncü hücrede hatta farklılaşmış hücrede meydana gelen mutasyon sonucu benign bir tümör oluşur. 2. Mutasyon benign lezyondaki hücrelerden birisinde meydana gelir ise daha agresif bir kök hücre ortaya çıkar ve malign tümör kitlesi oluşur. 3. Mutasyon, malign tümör kitlesi içindeki hücrelerden birinde oluşur ise çevredeki kan damarları yoluyla uzak noktalara migrasyon başlar. Böylece tümör kitlesi içinde genetik olarak birbirinden farklı hücre klonları oluşur. 4. Aşama-oda heterojen hücre topluluğu arasından öncü bir hücrede başlayan KaKH'ne dönüşüm süreci, bir süre sonra hücre klonundaki diğer tüm hücrelerin KaKH'ne dönüşmesine neden olabilir².

KaKH'lerinin oluşumu ile ilgili üç hipotezden bahsedilebilir.

Hipotez 1: KaKH normal kök hücrelerden kaynaklanır.

KaKH tümör oluşturmak için yeniden farklılaşmazlar. Bu varsayıma göre kanser hücreleri normal kök hücrelerin proliferasyon ve diferansiyasyon ile ilişkili düzenleyici sinyal yollarını kullanır. Bu özellikleriyle de daha uzun yaşam süresine sahip olurlar. Özellikle lösemide akut miyeloid lösemi kök hücresinin HSC'den kaynaklandığı yapılan deneysel çalışmalarla gösterilmiştir^{31,32}.

Hipotez 2: KaKH öncü hücrelerden kaynaklanır.

Doku içerisinde kök hücrelerle karşılaştırıldığında daha fazla öncü hücre bulunmaktadır. Öncü hücreler, fetüs ya da yetişkin dokularında bulunan nispeten farklılaşmış, kendilerini yenileme kapasitesi sınırlı olan hücreler olup öncü hücreler olgun hücreleri oluşturmak üzere bölünürler. Dokuda kök hücrelere kıyasla daha çok sayıda öncü hücre bulunması bu hücrelerin KaKH'nin kaynağı olabileceğini düşündürmektedir^{33,34}.

Hipotez 3: KaKH farklılaşmış hücrelerden kaynaklanır.

KaKH'lerinin farklılaşmış olgun hücrelerden kaynaklanabileceği öngörülmüştür. Bu varsayıma göre ilgili onkogenlerde meydana gelen mutasyonlar ile farklılaşmış hücreler geriye doğru farklılaşarak, kendini yenileme özelliği kazanırlar ve yaşam süresi uzun olan hücrelere dönüşürler. Dolayısıyla hücreleri yeniden programlayacak mekanizma var oldukça, halihazırda dokuda bulunan geniş bir hücre grubu tümör oluşturabilir^{35,36}.

Normal kök hücreler, DNA'da meydana gelen hasarlar ve mikroçevresel faktörlerin kombinasyonlarıyla primer KaKH'lerine veya daha farklılaşmış kanser progenitör hücrelerine dönüştürülebilir. KaKH'ler asimetrik hücresel bölünmeyle ek KaKH ve toplu tümör hücreleri oluşturur. Kanser progenitör hücreler, özel koşullar altında kök hücre benzeri özelliklere sahip hücreye dönüşebilir. Primer tümörler çoğunlukla küçük bir KaKH yüzdesi ile birlikte toplu tümör hücrelerinden oluşur. Ek mutasyonlar ya da niş kaynaklı faktörler, birincil KaKH'lerin genetik olarak farklı sekonder KaKH popülasyonuna dönüşmesine neden olur. Epitelyal mezenkimal geçiş adı verilen süreç ile sekonder KaKH, metastatik KaKH'lerine dönüşür³⁷.

KaKH'lerinde Sinyal Yolakları ve Tedavi Yaklaşımları

Kök hücre biyolojisinde en önemli konu kendi kendini yenileme ve farklılaşmayı düzenleyen mekanizmaları anlama çabasıdır. Farklı organlardaki kök hücrelerin gelişim potansiyeli değişik olmasına karşın bütün kök hücreler kendi kendini yenileme ve farklılaşma arasındaki dengeyi korumakla yükümlüdür².

Kanserle ilgili birçok sinyal iletim sistemi kanserde yer alan kök hücrelerin kendi kendini yenileme ve farklılaşmasını da düzenler. Kanser kök hücre homeostazını düzenleyen başlıca sinyal yolları Wnt/ β -catenin Sinyal Yolağı, Sonic Hedgehog (Shh) Sinyal Yolağı, Notch Sinyal Yolağı, PI3K/Akt/mTOR Yolağı, Sitokinler, STAT ve NF κ B Yolakları, Bmi1 (polycomb çinko parmak onkogeni). Bmi1 sinyal molekülü olmayıp, nöral ve hematopoietik kök hücrelerin kendini yenilemesinde rol oynayan bir proteindir. KaKH'nin de kendini yenilemesinde ve KaKH homeostazında gerekli bir proteindir. Kanser hücrelerinde ekspresyonunun arttığı tespit edilmiştir².

Wnt/ β -catenin Sinyal Yolağı

Kök hücre biyolojisinde, doku ve organ rejenerasyonunda, homeostatik devamlılığın sağlanmasında kritik bir öneme sahip olan Wnt ligandlarıyla çalışan sinyal yolları, kök hücrelerin pluripotensi düzeylerinin korunmasında ve farklılaşmalarının düzenlenmesinde rol almaktadır. Wnt sinyal yollarının üzerindeki kontrol mekanizmalarının bozulması ve bu yolağın kök hücrelerde uygun olmayan zamanda ve yerde etkinlik kazanması tümör oluşumuna neden olabilir².

Wnt yolağı baskılandığında KaKH'lerinin tümör oluşturma yeteneğinin ortadan kalktığı görülmüştür. Wnt yolağı inhibitörleri; Dickkopf1 (Dkk), sFRP, sclerostin (SOST), Wise/SOSTDC1, WIF1. Bu inhibitörler ile KaKH'de kemoterapiye duyarlılık sağlanabilir^{38,39}.

APC, Wnt sinyal yolağındaki beta catenin parçalanmasına neden olarak tümörün baskılanmasını sağlayan en bilinen etkenlerden birisidir. APC geninin işlev kaybına yol açan mutasyonlarda ailesel adenomatöz polipozis görülür ve bunların yaklaşık %1'i kolorektal kansere dönüşür. Salinomycin; potasyum iyonoforu olarak kullanılan antibiyotik olup kronik lenfositik lösemide (KLL) ve meme kanserinde salinomycin, LRP6 fosforilasyonunu engeller⁴⁰.

Sonic Hedgehog (Shh) Sinyal Yolağı

Bazal hücre karsinomu, medullablastoma, meningioma, fetal rabdomyoma, embriyonal rabdomyosarkoma, gliyoma, kronik miyeloid lösemi (KML), kolorektal ve mide kanseri'nde KaKH oluşumunda rol oynayan yolağıdır. KML'de cyclopamine ve tirozin kinaz inhibitörü imatinib kullanılarak Shh sinyal yolağı baskılamak mümkün olmuştur. Pankreas kanserinde cyclopamine+gemcitabine+rapamycin tedavisi ile kanser hücre sayısı azalmış ve metastaz engellenmiştir. Yine Smo inhibitörü IPI-269609 de Shh sinyal yolağına önemli bir baskılayıcıdır^{2,41,42}.

Notch Sinyal Yolağı

Tümör oluşumunda ya da hücre yenilenmesinde rol alan Notch sinyal yolağı, farklılaşmamış kök hücre havuzunun devamlılığı için gereklidir. Bu yolda Delta benzeri liganlar (DLL1, DLL3 ve DLL4) ve Serrate Benzeri liganlar (JAG1 ve JAG2) yer almaktadır. Gliyoma, gastrointestinal tümörlerde rol oynamaktadır. Notch sinyal yolağına hedeflemek ve baskılamak için genellikle gama sekretaz inhibitörleri kullanılır. Kolorektal kanserde anti DLL4+İrinotecan tedavisi ile notch sinyal yolağı inhibe edilebilir^{43,44}.

PI3K/Akt/mTOR Yolağı

PI3K/Akt/mTOR, hücre döngüsünün ilerlemesi ve hücre sağ kalımında rol oynar. KaKH'lerinde, bu yolda yer alan PIP3'ü defosforile eden PTEN'in fonksiyonunda azalma söz konusudur. Çilek ve mango gibi meyvelerde bulunan lupeol PTEN düzeyini artırarak Akt yolağına baskılar ve KaKH inhibisyonunu sağlar. PI3K'yi normal hücrede inhibe eden "arrestin" molekülü gibi moleküllerin tedavide kullanılabileceği üzerinde durulmaktadır. Medullablastomanın Akt inhibitörleriyle inkübe edilmesi perivasküler nişteki hücreleri radyasyona karşı daha duyarlı hale getirmiştir. Rapamisin ve everolimus gibi mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) inhibitörleri de tedavide kullanılmaktadır^{45,46}.

JAK-STAT Sinyal Yolağı

Sitokin reseptörüne bağlandığında JAK enzimi uyarılır ve artan kinaz etkinliğiyle reseptör üzerindeki tirozin uzantılarını fosforile eder bu olay gp130 proteini sayesinde gerçekleşir. STAT'lar Sh2 parçalarıyla fosforillenmiş bu tirozin uzantılarına yakınlaşarak reseptörle birleşir. Sitokin reseptörüne bağlanan STAT molekülleri JAK2'nin etkisiyle bu kez kendileri de fosforile olur. Uyarılan STAT'lar böylece reseptörden ayrılıp sitoplazmayı geçerek çekirdekte birikir ve transkripsiyonu düzenler. Bu yolların baskı altına alınması KaKH üzerinde doğrudan bir etki meydana getirebilir. Turpgiller ailesinden elde edilen bir alkaloid olan Cucurbitacin, STAT3'ü baskılayarak akciğer KaKH'lerini radyasyona daha duyarlı hale getirmiştir⁴⁷. Mantar metaboliti olan Galielalactone, STAT3'ün DNA'ya bağlanmasını engeller ve KaKH sayısının azalmasını sağlar⁴⁸.

KaKH'lerini Hedef Alan Tedavi Yaklaşımları

Günümüzde kullanılan standart kanser tedavi yöntemlerinin etkinliği zayıf kalmaktadır. Tedavi sonrasında kanser yeniden ortaya çıkmakta ve hatta metastaz gerçekleşmektedir. Kemoterapiye direnç gösteren bazı kanser türlerinin aksine, tedaviye hızlıca olumlu yanıt veren kanser türleri de bulunmaktadır. Bu noktada şu soru sorulmalıdır: Kanser tedavisi hedefinde doğru hücreler mi yer almaktadır? ².

Uygulanan tedaviler tümör kitlesinin tamamını hedef almakta, bazen tümör hücrelerinin yanında sağlıklı hücreleri de öldürmekte oysaki sessiz halde yani hücre siklusunun G0/G1 fazında bekleyen ve barındıkları antiapoptotik proteinler sayesinde tedavi yöntemlerine dirençli KaKH yok edilemediği için kanser yeniden ortaya çıkmaktadır. Standart tedavi ve destekleyici tedavilere rağmen, gözlenen rekürrens ve kötü klinik tabloda kanser kök hücreleri etkili olabilmektedirler. Dolayısıyla tedavide hedeflenmesi gereken hücre KaKH'dir⁴⁹. KaKH'lerini hedef alan bazı tedavi yaklaşımları şunlardır²:

- DNA'nın onarımı
- ABC Taşıyıcıları ve çoklu ilaç direncinin gözden geçirilmesi
- Wnt/ β -catenin sinyal yolağının baskılanması
- Işın Tedavisine (Radyasyon) direncin kırılması
- Epitelyal Mezenkimal Geçişin (EMG) inhibisyonu
- Aldehit Dehidrogenaz etkinliğinin baskılanması
- MikroRNA'nın hedeflenmesi

DNA'nın onarımı

Normal metabolizma etkinliği, iyonize radyasyon, mor ötesi ışınlar ve kimyasallar gibi çevre faktörleri nedeniyle bir hücrede her gün yaklaşık 1milyon DNA değişikliği, DNA kırıkları, moleküler lezyonlar ortaya çıkar. Hücre yaşamı boyunca iç ve dış etkenlerin etkisiyle DNA hasarı onarım mekanizmalarını kullanır. DNA onarımı bir dizi işlemle hücrenin hasarı saptaması ve genom üzerinde yaptığı girişimlerle hatanın düzeltilmesidir. Söz konusu hasar çekirdek DNA'sında olabileceği gibi mitokondriyon DNA'sında da olabilir. Hücre bu hasarı sürekli onarmaya çalışır. Fakat hasarın onarılamadığı durumlarda hücre bölünme etkinliği değişir aşırı çoğalarak kanserleşebilir (düzensiz hücre bölünmesi), bölünmesini durdurmak için senesense (geri dönüşümsüz sessizlik evresi) ya da apoptoza (programlı hücre ölümü) gider. Her üç durumda da hücre artık hastalıklı bir hücredir^{50,51}.

DNA hasarına karşı verilen yanıtların başında hücre döngüsü kontrol noktalarının aktive olması gelmektedir. Bu yanıt ile hücre döngüsünün ilerlemesi durdurulur ve hücreye onarım için süre verilir. Hücre döngüsü kontrol noktaları iki kinaz enzimi olan ATM ve ATR tarafından kontrol edilir. ATM, DNA çift zinciri kırıklarına ve kromatin yapısındaki bozukluklara yanıt verirken; ATR, gecikmiş ve bozulmuş replikasyon çatalına yanıt mekanizmasında BRCA1, MDC1 ve 53BP1 proteinleriyle etkileşir. Kemoterapi ve radyoterapi girişimleri hücrelerin DNA hasarını onarma sürecine müdahale edebildiği için genellikle hücreleri öldürür. DNA hasarına bağlı olarak hızlı bölünen tümör hücreleri bundan daha fazla etkilenmektedir. Ancak hematopoietik kök hücreler gibi hızlı çoğalan hücreler de ölüme gidebilir. Yalnızca tümör dokusu içine verilen kimyasal ajanlar ile direkt KaKH'nin yok edilmesi hedeflenmektedir. DNA hasarı ya da onkogenik bir sinyal alındığında p53 yanıt olarak hücreyi apoptozise götürür. Siklin bağımlı kinaz inhibitörü olan p21 ise, hem p53 üzerinden hem de alternatif yollar üzerinden uyarılır ve siklin-cdk kompleksini baskılayarak hücreyi G1VE G2/M aşamasında durdurur. P16 da hücre büyümesini baskılayan alternatif bir yoldur^{50,51}.

ABC Taşıyıcıları

ABC (ATP-Binding Casette transporters) taşıyıcıları, hücre zarı üzerinden çeşitli maddeleri taşıyan protein molekülleridir. ABC taşıyıcıları oldukça geniş yapı farkına sahip olup, molekülleri nasıl taşıdıkları tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte hidrofobik vakum modeline uyumlu olarak, ilaçların hidrofobisite özelliklerine göre lipid fazı içinde TMD molekülüne bağlanarak taşındığı da bilinen bir gerçektir. ABC Taşıyıcıları, Kistik fibrozis, adrenolökodistrofi, Stargardt hastalığı, Tangier hastalığı, intrahepatik kolestazis,

yaşa bağlı makula dejenerasyonu gibi birçok hastalık patogeneğinde tümörün tedaviye direncinde ve çoklu ilaç direncinde rol oynamaktadır².

ABC Taşıyıcıları ve MDR (Multi Drug Resistance)

P-glycoprotein (MDR1, ABCB1); böbrek, adrenal bezler, beyin kapiller kan damarları ve plasentada yaygın yer almaktadır ve paklitaksel, vinblastin, vincristin gibi organik, katyonik, hidrofobik ve nötral bileşiklerin hücre dışına transferinde etkilidir. Meme bezlerinin süt kanallarında, hemapoetik kök hücrelerde ve beyin-kan bariyerinde yüksek seviyede ifadesi olan ABCG1 ve ABCG2 transporter proteinleri doxorubicinin hücre dışına pompalanmasından sorumludur. Ancak hücre direnci mekanizmasında yalnızca ABC transport proteinleri rol almamaktadır. Aldehid dehidrogenaz (ALDH)'da direnci mekanizmasında özellikle ilaç detoksifikasyon mekanizmasında rol oynayan önemli bir enzim ailesidir. Hsp 90 proteininin, anti-apoptotik faktörlerin (MYC, Bcl2, NF-kB ve survivin) aktivasyonunun değişmesi ve/veya aşırı sentezlenmesi kadar tümör baskılayıcı genlerin (TP53, PTEN) aktivasyonunun azalması ilaca dirençlilik ve hastalığın yeniden ortaya çıkması ile ilgili olabilir^{2,52,53}.

ABC Taşıyıcılarının Engellenmesi

ABC Taşıyıcıları KaKH'ni destekler ve KaKH koruyucusu gibi davranır. Bu nedenle öncelikle KaKH'nin gardı olan bu ABC taşıyıcılarının engellenmesi gerekmektedir, böylece kanser ilaçlarının etkinliği artırılabilir². ABC taşıyıcılarının yüksek ekspresyonu, tümörün kötü prognoza sahip olduğunu işaret eder. Örneğin akut miyeloid lösemi (AML) hastaları ortalama 4 yıl yaşamaktadır ve bu hastalarda yüksek seviyede ABCC11 ifade edildiği görülmüştür⁵⁴. KaKH'de ilaç direncine sebep olan en önemli ABC molekülleri; ABCB1 (P-glikoprotein) ve ABCG2 (BCRP1)'dir. ABCG2 (BCRP1), hepatoselüler karsinomada, KML'de ve meme kanserinde ilaç direncine neden olmaktadır. Kolon kanserinde florinlenmiş curcumin, ABCG2 taşıyıcılarını inhibe ederek CD44⁺/CD166⁺ hücrelerde oxaliplatin'e duyarlılığı sağlayabilir⁵⁵.

Wnt/ β -catenin Sinyal Yolağının Baskılanması

Wnt/ β -catenin sinyal yolağı kanserde etkinlik kazanmaktadır ve bu durum Wnt antagonistlerinin kullanılabilmesi için çok sayıda tedavi seçeneği sağlamaktadır. Halihazırda kullanılan, Wnt yolağını hedef alan ilaçların başında Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİ), D vitamini türevleri, antikorlar, küçük moleküllü inhibitörler yer almaktadır. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP), nadir görülen gastrointestinal polipozis sendromlarından birisidir. Otozomal dominant geçen çoklu organ hastalığıdır. Kolorektal sistemde 100 den fazla poliplerle tanı konulan bir hastalıktır. Erken yaşta ortaya çıkmaktadır. Tedavi edilmediğinde kolon kanserine dönüşümü kaçınılmazdır. Sulindac adı verilen NSAİ, Wnt/ β -catenin sinyal yolağının baskılanması için kullanılmaktadır. Salisilik asit, Aspirin, İndomethacin Wnt/ β -catenin sinyal yolağının baskılanması için kullanılan diğer NSAİ'lerdir. NSAİ ilaçların kanser tedavisine katkısı olsa da gerçek bir kanser ilacı olarak değerlendirilmeleri mümkün değildir. D vitamininin sentetik bir analogu olan EB1089, kolon kanserinde Wnt/ β -catenin sinyal yolağının baskılanması için kullanılmaktadır. D vitamininden zengin besinlerle beslenenlerde bazı kanser türlerinin engellenebileceği söylenmekte fakat yine kanser nedeniyle VDR ifadesi azaldığı için D vitamininin kullanımı da sınırlanmaktadır^{56,57}.

WNT1' e karşı geliştirilen monoklonal antikorlar Sclerostin, Dkk, Wise, Mesd, Wnt/ β -catenin sinyal yolağının inhibitörlerinin sentetik formlarıdır. Wnt1 ve Wnt3a' ya karşı sentetik LRP6 antikorları geliştirilmiştir. Akciğer, meme ve mezoteliyoma kanserlerinde, Wnt1 monoklonal antikorlarının kullanımı rapor edilmiştir. Bu antikorların dezavantajı ise, tepkisel olarak artan diğer Wnt'lere karşı hücreleri duyarlı hale getirmeleri ve sadece Wnt1'in ve Wnt3a'nın yer aldığı kanserlerde etkili olmalarıdır⁵⁸.

Işın Tedavisine (Radyasyon) Direnç

KaKH'leri, düşük seviyede reaktif oksijen türleri içeren ve yüksek düzeyde serbest radikal giderme sistemleri olan hipoksik nişte yer aldığı için ışın tedavisine (radyasyon) dirençlidir. Gliyoblastomada CD133⁺ KaKH'de Chk1 ve Chk2 proteinleri, medullablastomada PI3K/Akt yolağı bu direnç mekanizmasında rol oynamaktadır. Vorinostat (histon deasetilaz inhibitörü) ışın tedavisine direnci kırmakta kullanılmaktadır^{59,60}.

Epitelyal Mezenkimal Geçişin (EMG) Durdurulması

KaKH'leri EMG ile mezenkimal bir yapı kazanarak metastaz sürecini başlatırlar. EMG sürecinin düzenlenmesinde bir takım miRNA görev alır. Meme kanserinde yüksek miR-103/107 metastaz ile ilişkilendirilmiştir. Kanserde EMG hücrel dönüşümün baskılanması tedavi edici olmasa da, metastazın önüne geçilmesi açısından önemlidir. Meme kanserinde EMG sürecinde ve metastazda yer alan Id1, Kruppel-benzeri transkripsiyon faktörü 17 (Klf17) tarafından baskılanabilir^{61,62}.

Aldehit Dehidrogenaz Etkinliğinin Baskılanması

ALDH^{high} CD44+ KaKH'de kemoterapi/radyoterapiye direnç tespit edilmiştir. Meme kanserinde polifenol, curcumin, piperine, sulforaphane, diethylaminobenzaldehyde (DEAB) ile aldehit dehidrogenaz etkinliğinin baskılanması hedeflenmiştir⁶³.

MikroRNA'nın Hedeflenmesi

Normal kök hücrelerin ve KaKH'lerinin kendini yenilemesinde, KaKH'nin tedaviye direnç göstermesinde, EMG sürecinin kontrolünde ve dolayısıyla metastazda rol oynayan miRNA'ların birçok kanser tipinde aşırı ifadesi, hücrelerin kendini yenileme kapasitesi ile hücre proliferasyonunu etkiler. miRNA'ların anormal seviyede ekspresyonu, kemoterapötik duyarlılığın artmasına neden olur. Dolayısıyla miRNA'nın aşırı ifadesi tedavide bir hedef gibi görülebilir. Bazı miRNA klasik onkogenler gibi işlev görürken bazıları da tümör baskılayıcı gen fonksiyonuna sahiptir. Tüm bu bilgiler ışığında miRNA'ların KaKH'yi yok etmede anahtar rol oynadığı söylenebilir^{64,65}.

Sonuç

KaKH, elde edilen bulgulara rağmen halen tartışmalı bir konudur. KaKH'lerini spesifik bir şekilde tanımlamak ve tedavide hedef göstermek; bu hücrelerin etkinliğini sınırlandırmanın ilk basamağıdır. Tanımlanmış KaKH belirteçleri, bu hücreleri hedeflemede yetersiz kalmaktadır. Aynı zamanda uygulanan tedavi protokollerinde KaKH'lerinin yanında vücuttaki diğer sağlıklı hücreler de etkilenmektedir. Daha spesifik KaKH belirteçlerinin tanımlanması gerektiği gibi 'Kanser başlatıcı hücre' veya 'kanserin kökeni olan hücre' olarak değerlendirilen KaKH'lerini hedef alan tedavi protokollerinin geliştirilmesi, ancak KaKH'lerinin kendilerine ait metabolizmalarını ve moleküler etkileşimlerini hedefleyerek mümkün olacaktır.

Araştırılması gereken bir diğer önemli konu da, mevcut kemoterapi ajanlarının KaKH'lerinin evrimini nasıl etkilediğidir. Hem normal kök hücrelerin malign olanlara kıyasla duyarlılığı hem de ilaç direncinin ortaya çıkabileceği mekanizmalar dikkat çekilmesi gereken noktalardır. Mevcut tedavi biçimlerinin KaKH için rekabet avantajı sağlayıp sağlamadığını ve eğer sağlıyorsa, bu seçici avantajın KaKH'lerinde ilaç direncine neden olup olmadığını analiz etmek, hedeflenen yeni tedavi stratejilerinin başarı potansiyelini değerlendirirken önemli bir kriter olacaktır.

Kaynaklar

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.
2. Can A. Bölüm 19: Kanser Kök Hücreleri. KÖK HÜCRE: Biyolojisi, Türleri ve Tedavide Kullanımları. 603-625. Ankara, Akademisyen Tıp Kitapevi, 2014.
3. Li L, Neaves WB. Normal stem cells and cancer stem cells: the niche matters. *Cancer Res.* 2006;66:4553-7.
4. Yang YM, Chang JW. Current status and issues in cancer stem cell study. *Cancer Invest.* 2008;26:741-55.
5. Pham PV. Breast Cancer Stem Cells & Therapy Resistance. *SpringerBriefs in Stem Cells.* 2015; DOI 10.1007/978-3-319-22020-8_2.
6. Atena M, Reza AM, Mehran G. A Review on the Biology of Cancer Stem Cells. *Stem Cell Discovery.* 2014;4:83-9.
7. Tuna M. Solid tümörlerde ve lösemilerde kanser kök hücreleri. *Türk Onkoloji Dergisi.* 2009;24:42-7.
8. Yu Z, Pestell TG, Lisanti MP, Pestell RG. Cancer Stem Cells. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012;44:2144-51.
9. Aguirre-Ghiso JA. Models, mechanisms and clinical evidence for cancer dormancy. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:834-46.
10. Al-Hajj M, Clarke MF. Self-renewal and solid tumor stem cells. *Oncogene.* 2004;23:7274-82.
11. Zhou HM, Zhang JG, Zhang X, Li Q. Targeting cancer stem cells for reversing therapy resistance: mechanism, signaling, and prospective agents. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:62.
12. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature.* 2004;432:396-401.

13. Ma S, Chan KW, Hu L, Lee TK, Wo JY, Ng IO et al. Identification and characterization of tumorigenic liver cancer stem/progenitor cells. *Gastroenterology*. 2007;132:2542-56.
14. Beier D, Hau P, Proescholdt M, Lohmeier A, Wischhusen J, Oefner PJ et al. CD133(+) and CD133(-) glioblastoma-derived cancer stem cells show differential growth characteristics and molecular profiles. *Cancer Res*. 2007;67:4010-5.
15. 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;445:111-5.
16. Baba T, Convery PA, Matsumura N, Whitaker RS, Kondoh E, Perry T et al. Epigenetic regulation of CD133 and tumorigenicity of CD133+ ovarian cancer cells. *Oncogene*. 2009;28:209-18.
17. Haraguchi N, Ohkuma M, Sakashita H, Matsuzaki S, Tanaka F, Mimori K et al. CD133+CD44+ population efficiently enriches colon cancer initiating cells. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2927-33.
18. Silva IA, Bai S, McLean K, Yang K, Griffith K, Thomas D et al. Aldehyde dehydrogenase in combination with CD133 defines angiogenic ovarian cancer stem cells that portend poor patient survival. *Cancer Res*. 2011;71:3991-4001.
19. 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;104:10158-63.
20. Du L, Wang H, He L, Zhang J, Ni B, Wang X et al. CD44 is of functional importance for colorectal cancer stem cells. *Clin Cancer Res*. 2008;14:6751-60.
21. Lee, C. J., Dosch, J. & Simeone, D. M. Pancreatic cancer stem cells. *J. Clin. Oncol*. 2008;26:2806-12.
22. Alvero AB, Chen R, Fu HH, Montagna M, Schwartz PE, Rutherford T et al. Molecular phenotyping of human ovarian cancer stem cells unravels the mechanisms for repair and chemoresistance. *Cell Cycle*. 2009;8:158-66.
23. Takaishi S, Okumura T, Tu S, Wang SS, Shibata W, Vigneshwaran R et al. Identification of gastric cancer stem cells using the cell surface marker CD44. *Stem Cells*. 2009;27:1006-20.
24. 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;100:3983-8.
25. Shmelkov SV, Butler JM, Hooper AT, Hormigo A, Kushner J, Milde T et al. CD133 expression is not restricted to stem cells, and both CD133+ and CD133- metastatic colon cancer cells initiate tumors. *J Clin Invest*. 2008;118:2111-20.
26. Yamashita T, Ji J, Budhu A, Forgues M, Yang W, Wang HY et al. EpCAM-positive hepatocellular carcinoma cells are tumor-initiating cells with stem/progenitor cell features. *Gastroenterology*. 2009;136:1012-24.
27. Yang ZF, Ho DW, Ng MN, Lau CK, Yu WC, Ngai P et al. Significance of CD90+ cancer stem cells in human liver cancer. *Cancer Cell*. 2008;13:153-66.
28. True LD, Zhang H, Ye M, Huang CY, Nelson PS, von Haller PD et al. CD90/THY1 is overexpressed in prostate cancer-associated fibroblasts and could serve as a cancer biomarker. *Mod Pathol*. 2010;23:1346-56.
29. Buishand FO, Arkesteijn GJ, Feenstra LR, Oorsprong CW, Mestemaker M, Starke A et al. Identification of CD90 as Putative Cancer Stem Cell Marker and Therapeutic Target in Insulinomas. *Stem Cells Dev*. 2016;25:826-35.
30. Chen WC, Hsu HP, Li CY, Yang YJ, Hung YH, Cho CY et al. Cancer stem cell marker CD90 inhibits ovarian cancer formation via $\beta 3$ integrin. *Int J Oncol*. 2016;49:1881-89.
31. Allan AL, Vantyghem SA, Tuck AB, Chambers AF. Tumor dormancy and cancer stem cells: implications for the biology and treatment of breast cancer metastasis. *Breast Dis*. 2006;26:87-98.
32. Hope KJ, Jin L, Dick JE. Acute myeloid leukemia originates from a hierarchy of leukemic stem cell classes that differ in self-renewal capacity. *Nat Immunol*. 2004;5:738-43.
33. Kucia M, Ratajczak MZ. Stem cells as a two edged sword from degeneration to humor formation. *J Physiol Pharmacol*, 2006;57:5-16.
34. Li F, Tiede B, Massague J, Kang Y. Beyond tumorigenesis: cancer stem cells in metastasis. *Cell Res*. 2007;17:3-14.
35. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science*, 2007;318:1917-20.
36. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 2007;131:861-72.
37. Takebe N, Ivy SP. Controversies in cancer stem cells: targeting embryonic signaling pathways. *Clin Cancer Res*, 2010;16:3106-12.
38. Hobmayer B, Rentsch F, Kuhn K, Happel CM, von Laue CC, Snyder P et al. WNT signalling molecules act in axis formation in the diploblastic metazoan Hydra. *Nature*, 2000;407:186-9.
39. Li Y, Lu W, King TD, Liu CC, Bijur GN, Bu G. Dkk1 stabilizes Wnt co-receptor LRP6: implication for Wnt ligand-induced LRP6 down-regulation. *PLoS One*, 2010;5:e11014.
40. Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res.*, 1998;58:1130-4.
41. Naka K, Hoshii T, Hirao A. Novel therapeutic approach to eradicate tyrosine kinase inhibitor resistant chronic myeloid leukemia stem cells. *Cancer Sci*. 2010;101:1577-81.
42. Mueller MT, Hermann PC, Witthauer J, Rubio-Viqueira B, Leicht SF, Huber S et al. Combined targeted treatment to eliminate tumorigenic cancer stem cells in human pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2009;137:1102-13.
43. Morrison SJ, Perez SE, Qiao Z, Verdi JM, Hicks C, Weinmaster G et al. Transient Notch activation initiates an irreversible switch from neurogenesis to gliogenesis by neural crest stem cells. *Cell*. 2000;101:499-510.
44. Hoey T, Yen WC, Axelrod F, Basi J, Donigian L, Dylla S et al. DLL4 blockade inhibits tumor growth and reduces tumor-initiating cell frequency. *Cell Stem Cell*. 2009;5:168-77.
45. Hill R, Wu H. PTEN, stem cells, and cancer stem cells. *J Biol Chem*. 2009;284:11755-9.

46. Hambardzumyan D, Becher OJ, Rosenblum MK, Pandolfi PP, Manova-Todorova K, Holland EC. PI3K pathway regulates survival of cancer stem cells residing in the perivascular niche following radiation in medulloblastoma in vivo. *Genes Dev.* 2008;22:436-48.
47. Lin L, Liu Y, Li H, Li PK, Fuchs J, Shibata H et al. Targeting colon cancer stem cells using a new curcumin analogue, GO-Y030. *Br J Cancer.* 2011;105:212-20.
48. Lonardo E, Hermann PC, Mueller MT, Huber S, Balic A, Miranda-Lorenzo I et al. Nodal/Activin signaling drives self-renewal and tumorigenicity of pancreatic cancer stem cells and provides a target for combined drug therapy. *Cell Stem Cell.* 2011;9:433-46.
49. Altınok B, Sunguroğlu A. WNT Sinyal Yoluğu ve Kanser. *Ankara Sağlık Hizmetleri, Dergisi.* 2016;15:2.
50. Browner WS, Kahn AJ, Ziv E, Reiner AP, Oshima J, Cawthon RM et al. The genetics of human longevity. *Am J Med.* 2004;117:851-60.
51. Bakkenist CJ, Kastan MB. DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation. *Nature.* 2003;421:499-506.
52. Manabu T, Fumitaka K, Soichiro Y, Satoru K, Yasuhisa F, Len N. Potential role of Hsp90 inhibitors in overcoming cisplatin resistance of bladder cancer-initiating cells, *International Journal of Cancer.* 2012;131:987-96.
53. Gonestier C, Hur MH, Charafe-Jauffret E, Monville F, Dutcher J, Brown M. ALDH is a marker of normal and malignant human mammary stem cells and a predictor of poor clinical outcome. *Cell Stem Cell.* 2007;1:555-67.
54. Agarwal S, Hartz AM, Elmquist WF, Bauer B. Breast cancer resistance protein and P-glycoprotein in brain cancer: two gatekeepers team up. *Curr Pharm Des.* 2011;17:2793-802.
55. Kanwar SS, Yu Y, Nautiyal J, Patel BB, Padhye S, Sarkar FH et al. Difluorinated-curcumin (CDF): a novel curcumin analog is a potent inhibitor of colon cancer stem-like cells. *Pharm Res.* 2011;28:827-38.
56. Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology.* 1991;101:635-9.
57. Akhter J, Chen X, Bowrey P, Bolton EJ, Morris DL. Vitamin D3 analog, EB1089, inhibits growth of subcutaneous xenografts of the human colon cancer cell line, LoVo, in a nude mouse model. *Dis Colon Rectum.* 1997;40:317-21.
58. Ettenberg SA, Charlat O, Daley MP, Liu S, Vincent KJ, Stuart DD et al. Inhibition of tumorigenesis driven by different Wnt proteins requires blockade of distinct ligand-binding regions by LRP6 antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107:15473-8.
59. Krause M, Yaromina A, Eichele W, Koch U, Baumann M. Cancer stem cells: targets and potential biomarkers for radiotherapy. *Clin Cancer Res.* 2011;17:7224-9.
60. Baschnagel A, Russo A, Burgan WE, Carter D, Beam K, Palmieri D et al. Vorinostat enhances the radiosensitivity of a breast cancer brain metastatic cell line grown in vitro and as intracranial xenografts. *Mol Cancer Ther.* 2009;8:1589-95.
61. Scheel C, Weinberg RA. Phenotypic plasticity and epithelial-mesenchymal transitions in cancer and normal stem cells?. *Int J Cancer.* 2011;15:2310-4.
62. Gumireddy K, Li A, Gimotty PA, Klein-Szanto AJ, Showe LC, Katsaros D et al. KLF17 is a negative regulator of epithelial-mesenchymal transition and metastasis in breast cancer. *Nat Cell Biol.* 2009;11:1297-304.
63. Ma I, Allan AL. The role of human aldehyde dehydrogenase in normal and cancer stem cells. *Stem Cell Rev.* 2011;7:292-306.
64. Yang YP, Chien Y, Chiou GY, Cherng JY, Wang ML, Lo WL et al. Inhibition of cancer stem cell-like properties and reduced chemoradioresistance of glioblastoma using microRNA145 with cationic polyurethane-short branch PEI. *Biomaterials.* 2012;33:1462-76.
65. Liu C, Tang DG. MicroRNA regulation of cancer stem cells. *Cancer Res.* 2011;71:5950-4.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Tuğçe Sapmaz Erçakallı
 Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
 Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı,
 Adana, Turkey
 e-mail: tsapmaz@cu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 15.03.2022

Kabul tarihi/ Accepted: 11.04.2022