Geliş Tarihi: 28.07.2018 / Kabul Tarihi: 11.09.2018

Türk Nöroşir Derg 28(3):360-365, 2018

Derleme

Beyin Tümörü Kök Hücresi

Brain Tumor Stem Cell

Tolga Turan DÜNDAR[1], Serkan KİTİŞ[1], Meliha GÜNDAĞ PAPAKER[1], Erdinç ÖZEK[1], Anas ABDALLAH[1], Mehmet Hakan SEYİTHANOĞLU[1], Güven ÇETİN[2]

[1]Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]Bezmialem Vakıf Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Glioblastoma multiforme (GBM), tedavi direnci olan agresif seyirli malign beyin tümörüdür. Cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi standart tedavisidir. Tüm etkin tedavi kombinasyonlarına rağmen ortalama sağ kalım süresi 15 aydan azdır. Bundan dolayı daha etkin tedavi hedefleri gereklidir. Glioblastoma multiforme kök hücresi (GBMKH)veya kanser kök hücresi (KKH) veya beyin tümörü kök hücresi (BTKH), hem radyoterapi hem kemoterapi direncinden, tümör rekürrensinden ve tümörün heterojen yapısından sorumlu tutulmaktadır. Yakın gelecekte tümör kök hücrelerine ait, genetik, epigenetik ve moleküler faktörler, mikroçevresel ortam ve bunlara karşı immün sistem yanıtı beyin tümörleri tedavi çalışmalarının büyük bölümünü oluşturacaktır. Bu derlemede beyin tümörü kök hücresi hakkında güncel bilgileri ve yeni tedavi seçeneklerini sunmayı amaçladık.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Beyin tümörü, Gliablastome multiforme, Kök hücre, Beyin tümör kök hücresi

ABSTRACT

Glioblastoma multiforme (GBM) is an aggressive, malignant, and lethal brain tumor, resistant to all current forms of treatment. Despite all the treatment options, the median survival is less than 15 months. More effective targeted therapeutic regimens are therefore required. Glioblastoma multiforme Stem Cell (GBMSC) or Cancer stem cells (CSCs) determine the heterogenic biology and resistance to both radio- and chemotherapy, the aggressiveness and the treatment failure of these lesions. This review presents a summary of the present knowledge on GBMSC and the developing current treatment options with GBMSC-related mechanisms.

KEYWORDS: Brain tumor, Gliablastome multiforme, Stem cell, Brain cancer stem cell

■ GİRİŞ

Gliomlar, primer beyin tümörlerinin %80'ini oluşturur ve normal stromal (glial) hücrelerden kaynaklanır. Stromal hücrelerden olan astrositlerden astrositomalar, oligodendrositlerden oligodendrogliomlar ve ependimal hücrelerden ise ependimomalar kaynaklanır. Bu stromal kökene ek olarak hücre mimarisi ve immünolojik belirteç profilleri güncel Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ-WHO 2016) sınıflama sistemini oluşturmaktadır (14,31).

Bu sisteme göre astrositomalar dört alt gruba (Grade I-II-III ve IV) ayrılmaktadır. En agresif ve sık görülen gliom, grade IV astrositom olan glioblastomadir. Bu tümör geniş vasküler endotelyal proliferasyon, nekroz, yüksek hücresel yoğunluk ve tümoral heterojenite ile tanımlanır. Glioblastoma, düşük dereceli astrositomların derece atlaması ile oluşabilir (sekonder gliablastom- izositrat dehidrogenaz (IDH) mutant tip) fakat sıklıkla 'de novo' olarak ortaya çıkar (primer glioblastom – IDH wild (vahşi) tip) (14). Cerrahi rezeksiyon, radyoterapi ve kemoterapi (özellikle temozolamid) standart tedavisidir. Tüm etkin tedavi kombinasyonlarına rağmen ortalama sağ kalım süresi 15 aydan azdır (9). Günümüzde, glial tümörlerde görülen agresif yapı, tedaviye direnç ve tümör rekürrensinden glial tümör kök hücresi sorumlu tutulmaktadır (16). Bu makalede

Yazışma adresi: Tolga Turan DUNDAR
E-posta: drtolgadundar@hotmail.com

beyin tümörü kök hücresi ve yeni tedavi stratejileri hakkında bilgi sunulması amaçlandı.

Kök Hücre

Embriyonik veya mezenkimal olarak adlandırılan ve bazı dokularda hemostaza katkı sağlayan hücreler uzun zamandır bilinmektedir. Kendilerini yenileyebilme özellikleri olan bu hücreler günümüzde kök hücre olarak adlandırılmaktadır. Kendilerine özgü biyolojisi olan, özelleşmemiş hücrelerdir. Doku gelişmesi, hemostaz ve hücre tipleri arasında organizasyonda görev alırlar. Asimetrik bölünerek hem kendilerini yenileyebilir hem de uzun süre durağan kalabilirler (self-renewal). Belirli uyaranlar ile özelleşmiş hücrelere dönüşebilirler (pluripotency). Aynı zamanda organizmalar için fizyolojik düzenleyici mekanizmalara da sahiptirler (regulability). Bu üç ana özellik (self-renewal, pluripotency, regulability) organizmaların 'normal' kök hücrelerini belirler. Bu hücreler düzenli bölünerek hasarlı dokuları onarır, normal sürecinde apoptoza giden hücrelerin yerini alır. Parakrin ve otokrin sitokinlerle hem diğer doku gruplarıyla hem de immün sistem ile bağlantı kurarlar. Böylelikle organizmaların devamlılığını sağlarlar (9,16,29).

Nöral Kök Hücre

Nöral kök hücre (NKH) varsayılan hücreler ilk olarak 1992 yılında fare beyni subventriküler alanda tespit edilmiştir. Takip eden çalışmalarda, fetal ve yetişkin beynin birçok alanlarında nöral kök hücre gösterilmiştir. Bu keşif beyin fizyolojisi hakkındaki görüşlerimizi önemli ölçüde değiştirmiştir. Bunlardan en önemlisi nörogenezin erişkin hayatta devam ettiğidir. Merkezi sinir sisteminde farklı NKH'ler ve nöral progenitör topluluklar, erken embriyogenezden başlayarak yetişkin aşamaya kadar bulunur. Günümüzde NKH'ler embriyodan yetişkin organizmaya kadar gelişmenin her aşamasında tanımlanmıştır. Subventriküler zonlar, subgranüler zon ve hipokampüsün dentat kıvrımındaki özel nişlerde (mikroçevre) bulunurlar. Bu nişler vasküler yapıların çevresinde bulunur. Diğer bazı hücreler, hücre dışı faktörler örneğin; epidermal büyüme faktörü (EGF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi büyüme faktörleri de bu özel ceplerde bulunur. Endoteliyal hücrelerin sekrete ettiği parakrin faktörler, kök hücrenin hayatta kalmasını ve kendini yenilemesini destekleyen nişlerdeki önemli yapılardan biridir. Bu organizasyon kök hücrelerin, endoteliyal ve diğer vasküler hücrelerle yakın ilişkide olmasını sağlar. Bu durum hücre tipleri arasındaki iletişimi kolaylaştırır. Hipoksi, nişlerdeki NKH'nin devam etmesi ve proliferasyonu için çok önemli bir faktördür. Kendini yenileme ve puliripotent özelliğe sahip bu hücreler bütün nöroepiteliyal (nöral ve glial) hücrelere dönüşebilirler (2,16,17 ,31).

Bununla beraber nöral kök hücre diyebilmek için bazı hücre belirteçlerini (cell marker) taşımaları gerekmektedir. Bunlardan Nestin, CD133 ve CD44 en çok bilinenlerdir. Stoplazmik mikroflament olan Nestin, hücre iskeleti, hücresel sinyalizasyonu, organogenez ve hücresel metabolizmanın organizasyonuyla ilişkilidir. CD133 hücrenin gelişimi, göç ve farklılaşmasında rol oynar. CD34, CD133'e benzemekle beraber daha çok hemopoetik hücrelerde gösterilmiştir. CD44, NKH'lerin yüzeyinde bulunan hücreler ve hücre dışı matris arasındaki adezyonda rolü olan bir transmembran moleküldür. Diğer kabul gören belirteçler Musashi-1, SSEA-3, SSEA- 4, TRA-1-60, TRA-1-81, TRA-2-49/6E ve Nanog'dur (13,20,27).

Glial Tümör Kök Hücresi–Beyin Tümörü Kök Hücresi

Tümör kök hücreleri hem pediatrik hem de yetişkin beyin tümörlerinde tanımlanmıştır. Çalışmalar pediatrik popülasyonda medullablastomda, yetişkinde glioblastomada yoğunlaşmıştır (9). Yapılan moleküler çalışmalarda çocukluk çağı beyin tümörlerinin ileri yaşlarda görülen beyin tümörlerinden genetik, epigenetik ve protein profili olarak farklılıkları ortaya konmuştur. Tümör kök hücresi CD133, CD49f, CD36, A2B5, CD44, L1CAM ve EGFR (epidermal growth factor receptor) belirteçlerini üzerinde taşır. BMI1, Olig2 ve SOX2 gibi transkripsiyon faktörleri tümör subgruplarında tanımlanmıştır. Ek olarak, yetişkin beyin tümörlerinde DNA metilasyon profili değişerek protein ekspresyonunda farklılık oluşturduğu bulunmuştur. Bu moleküler profil çocukluk çağında yaş gruplarına göre de değişmektedir. Yukardaki belirteçlere ek olarak çocukluk çağında MELK (maternal embriyonik leucine zipper kinase) ve PSPH (phosphoserine phosphatase) ekspresyonu gözlenmiştir (Tablo I) (1,9).

Günümüzde glial tümör kök hücresi, gliom kök hücresi (GKH) veya beyin tümörü kök hücresi (BTKH) terimleri alternatif olarak birbirleri yerine kullanılmaktadır (17). Gliom kök hücreleri, hem normal embriyonik kök hücrelerin dönüşüme uğraması hem de progenitör hücrelerin tekrar kök hücre düzeyine anormal şekilde dönüşmesi ile ortaya çıkabilir. Bunu ortaya çıkaran sebepler; pH değişikliği, hipoksi, parakrin ve otokrin sitokinler, mikroglial yanıt ile oluşan genetik mutasyonların zaman içinde birikmesi olarak gösterilmektedir (24,26). Neticede farklı gelişim basamaklarında diferansiyasyona uğrayan kök hücrelerden heterojen bir tümoral doku oluşur. Bu heterojenite, fenotipi ve genotipi kapsar. Klon ifadesi köken aldığı hücre ile aynı genetiğe sahip hücre gruplarını ifade eder. Tümörün fenotipi ve genotipindeki heterojenite klonal heterojenitedir. Görüntüleme veya ameliyat esnasında karşılaştığımız bu heterojen doku, klonal heterojenitenin bir sonucudur.

Hipoksi, BTKH'lerini aktive eden önemli bir etkendir. Hipoksik alanlarda BTKH oranı artar. CD133 ve alkalen fosfotaz (bir diğer kök hücre belirtecidir) arttığı görülür. Bunların prognoz ile bağlantılı olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Hipoksik koşullar birçok büyüme faktörlerinin salınımını da düzenler. Hipoksi ile indüklenebilen faktör-1 (HIF-1) ve transforming growth factor beta (TGF-β) ilgili yolaklarda önemli rol oynarlar (12,15).

HIF-1, oksijen homeostazının baş regülatörü olarak işlev gören bir transkripsiyon faktörüdür. Hipoksik niş, ZNF217 geninin aşırı ekspresyonu ile oluşan HIF1 alfa ve HIF2 alfa ile tümorogenik kapasiteyi regüle eder. BTKH'lerinde HIF'in azalmasının; kendini yenileme, hayatta kalma ve tümör oluşumunu kısıtladığı rapor edilmiştir. Ek olarak HIF'ın vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) sinyalinin düzenlenmesi ve anjiyogenezin desteklenmesinde de önemli rolü vardır. Hipoksik ortam bunların dışında VEGF ekspresyonunu tetikler. VEGF'nin BTKH'leri tarafından yüksek seviyede üretimi, anjiyogenez ve tümör başlatma kapasitelerini artırabilir. Glioblastoma içinde oluşan hipoksik ortam BTKH'lerin içinde var olabilecekleri özel

Tablo I: Çocuk ve Yetişkin Hastalarda Görülen Beyin Tümörü Kök Hücre Karakterizasyonu

Tümör Tipi	Kök Hücre Belirteçleri	Gen Düzeyinde Değişiklikler	Epigenetik Değişiklikler	Moleküler
Pediatrik Beyin Tümörü Kök Hücresi	CD133 CD49f CD140a Nestin CD15 SOX2	ACVR1 mutasyonu ERBB1 amplifikasyonu ATRX H3F3A mutasyonu DAXX mutasyonu TP53 NF-1 BRAF KRAS PDGFRA	H3K27M BMI1 FOXG1 SOX2 Musashi-1 ATRX BMP1 EZH2	MYCN Wnt/β-Katenin Sonic hedgehog NOTCH PI3K/Akt/mTOR
Yetişkin Beyin Tümörü Kök Hücresi	CD133 CD49f EGFR L1CAM CD44 CD36 A2B5	Amplifikasyon veya edinilmiş mutasyon: EGFR PDGFRA/B HDM2 PIK3CA, and PIK3R1 Mutasyon veya Tümör süpresörlerinde delesyon PTEN TP53 CDKN2A NF1 ATRX ve RB1 Mutasyon IDH1	SOX2, FOXM1, FOXG1, NANOG, STAT3, GLI1, ASCLI, ZFX, ZFHX4, HOXA10, EZH2/BMI1	NOTCH/integrin sinyali PI3K/Akt and MAPK sinyali TGF-β Wnt/β-Katenin Sonic hedgehog VEGFR L1CAM-integrinα6 FACT HIF2α

MYCN: *N-myc proto-onkogen;* ***PI3K:*** *phosphoinositide 3-kinase;* ***mTOR:*** *mekanistic target of rapamycin;* ***TGF:*** *transforming growth factor;* ***VEGFR:*** *vascular endothelial growth factor receptor;* ***L1CAM:*** *L1 cell adhesion molecule;* ***FACT:*** *facilitates chromosome transcription;* ***HIF:*** *hypoxia-inducible factor.*

hipoksik nişin oluşumuna da katkı sağlar. Niş –tümör BTKH, BTKH –niş etkileşimi çift yönlüdür. Bu da tümör ve mikroçevre etkileşimi ile yakından ilgilidir (16,18).

Hipoksiye bağlı diğer önemli bir faktör protein fosfataz 2A (PP2A)'dır. PP2A aktivitesi insan glioblastomalarındaki regülatör hücre siklüsü, hipoksi tarafından oluşturulur. PP2A hipoksik BTKH'lerininin metabolik ihtiyacını azaltır ve tümör hücrelerinin yaşamını artırır. Yüksek PP2A aktivitesi saptanan hastalarda düşük PP2A aktivitesi saptanan hastalara göre daha az sağkalım görüldüğü saptanmıştır (10). BTKH'leri nişlerinde pasif yerleşik değildirler. Bu hücreler tümör vaskülaritesinde aktif roller oynar. BTKH'leri, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi pro-anjiyojenik faktörlerin yüksek seviyelerini üretmektedir. BTKH'ler, endotelyal hücrelerin özelliklerini sergileyen ve kansere-özel vasküler formasyona katkıda bulunan farklılaştırılmış progenler de üretir (7,16). Uzun süreli hipoksik ortam sadece CD133+ BTKH'lerin genleşmesini stimüle etmez, aynı zamanda kökeni belirsiz gliom hücrelerinin BTKH benzeri fenotipe tekrar programlanma potansiyelini de ortaya koyar. Vasküler beslemedeki azalmanın bu hücreler üzerinde sınırlı etkisi olabileceğinden BTKH'lerin hipoksik koşul altında genleşme becerisi anti-anjiyojenik tedavide ek zorluklar ortaya çıkarır. Çeşitli anti-anjiyojenik tedaviler, vasküler beslenmeyi azaltıp BTKH'lerini harekete geçirerek kanser invazyonu ve metastazına neden olabilirler (15,16,18).

Pediatrik yaş gruplarında, hipoksinin BTKH'ne etkisi hakkındaki çalışmalar yetişkin BTKH hakkındaki çalışmalar kadar fazla değildir. Bir çalışmada hipoksinin p53 aktivasyonunu inhibe ettiği ve yüksek dereceli gliomlara sebep olabilen astroglial diferansisasyon gösterilmiştir. BMP (bone morphogenetic protein) sinyal yolağının yüksek oksijen konsantrasyonunda mitotik aktiviteyi baskılaması, düşük oksijen konsantrasyonunda bu sinyalin aktive olması da bu çalışmada gösterilmiştir (3,12,19).

Beyin Tümörü Kök Hücre İçi İletişim Yolları

Normal hücre aktivitesini yöneten, hayatta kalma ve genomun devamlılığını sağlama fonksiyonlarında görevli, nükleer ve hücresel işlevleri düzenleyen ana genlerle alakalı 12 sinyal yolağı mevcuttur. Bunların içinde, Notch, Hedgehog ve Wnt sinyal yolakları embriyonik gelişmede ve erişkin doku homeostazında etkilidir. Bu üç yolağın normalden farklı aktivasyonu, kök hücre benzeri fenotipteki hücreleri tümoral oluşuma gitmeye ya da beyin tümörü kök hücresinin diferansiyasyonuna yol açar (1,26).

a) Notch Sinyal Yolağı: Notch reseptörleri komşu hücre yüzeyindeki ligandlar tarafından aktive edilmektedirler.

Aktive olan Notch reseptörlerinin intraselüler parçaları gama-sekretaz kompleks tarafından proteolitik olarak salınır, nükleus içine transloke olur ve sonradan Notch-sorumlu hedef genlerin transkripsiyonunu aktive eder. Peritümoral endotelyal hücreler nitrik oksit salgılar. Nitrik oksit gliom hücrelerinde Notch aktivasyonuna sebep olur. Notch sinyal blokajı yapılan deneysel çalışmalarda kök hücrelerin tümörojenik potansiyelinin azaldığı ve tümoral dokunun büyümesinin durdurulduğuna dair raporlar mevcuttur (11).

b) Wnt Sinyal Yolağı: Wnt ailesinin sekrete ettikleri proteinler ve ilgili reseptörler embriyonik gelişimde önemli rol oynar. Beta Katenin Wnt ailesinin en önemli proteinidir. Beta-katenin nöronal progenitor hücre diferansiyasyonu için gereklidir. Wnt sinyalinin aktivasyonu, nöronal dediferansiyasyonu teşvik eder. CD133 pozitif glioblastoma hücrelerinde malignite özelliğini artırır (özellikle de hipoksik ortamda). Bu etkilerini normal hücre döngüsünü regüle eden Notch sinyalinin antagonizmasi yoluyla ayarladığı görülmektedir. Gliomda Wnt sinyalinin değişik rolleri hastalığın genetik heterojenitesini de gösterir (25).

c) Hedgehog Sinyal Yolağı: Hedgehog'da sekrete olan sinyal proteinleri, embriyonik doku gelişiminde ve postnatal doku homeostazinda kritik yol oynar. Hedgehog yolağının normal zamanlamasından farklı aktivasyonu birçok malignitenin gelişimine, kök ve progenitör hücrelerin aktivasyonuna sebep olur. Hedgehog sinyalinin hücresel tepkileri transmembran proteinleri olan Patched-1(PTCH1) ve Smoothened (SMOH) yoluyla düzenlenir. Hedgehog komponenti ve gen hedefi ekspresyon seviyeleri, grade 2 ve 3 gliomlarda grade 4 gliomlara göre daha yüksektir. Bu yüzden bu yolağı hedeflemenin klinik faydası hedgehog-cevaplı gliom subtiplerinde yapılacak çalışmalarla artırılabilir (16).

Beyin Tümörü Kök Hücresi ve Tedavi

Radyoterapiyi takiben malign gliomlar içinde CD133+ (BTKH belirteci) hücrelerin yüzdesi belirgin olarak artmaktadır. Bu yüzde tümör hücrelerinin radyasyondan etkilenip elimine olmasına, radyasyon direncine bağlı olarak varlıklarını korumalarına bağlıdır. Gliom tümör kültürlerinde BTKH'lerin radyasyona bağlı DNA hasarını tamir etme yeteneği gösterilmiştir. CD133+ hücrelerdeki DNA hasarı, kontrol noktası kinazları olan Chk1 ve Chk 2 deki bazal aktivite artışı ile bu hücreleri radyasyona karşı korurlar. DNA hasar onarım mekanizmalarına ek olarak, BTKH' lerin içinde tercihen aktive olan diğer yollar, bu hücreleri radyasyonla ilişkili toksisiteden koruyabilmektedir (18,22).

Diğer yandan iyonize radyasyon BTKH'lerdeki Notch yolağını aktive eder, Notch sinyalizasyonu Akt ilişkili mekanizma ile radyasyondan korunmayı sağlar. Akt bir serin/treonin spesifik protein kinazdır ve apoptozis, hücre proliferasyonu, transkripsiyon ve hücre göçünde önemli rol oynar.

İlginçtir ki; tümör rekürrensi sonrası CD 133+ hücrelerin oranı uzun sağ kalım ile bağlantılıdır. Daha ileri çalışmalar, rekürren GBM örneklerindeki CD 133+ hücrelerin anlamlı bir oranının potansiyel antineoplastik aktivitesi olan normal nöral kök hücre olduğunu ileri sürmektedir.

Konvansiyonel kemoterapötik ajanlar, kanser hücre klonlarının son hali üzerinde yapılan çalışmalardan üretilmiştir. Moleküler düzeyde bilgilerimizin katkısı ile, beyin tümörlerinde en çok etkilenen yolaklar ve bu yolakları inhibe eden ilaçlarla ilgili yapılmış önemli klinik çalışmalar mevcuttur. Bunlar; sınırlı sayıda tirozin kinaz reseptör inhibitörleri, PDGFRα/β, VEGFR, EGFR, PI3K ve mTOR gibi antianjiyogenik faktörler inhibitörleri, antiproliferatif ve proapoptotik ajanlardır (6). Bu ajanlar geri planda hem kendini hem de yeni tümoral doku üreten kanser kök hücrelerine etki etmedikleri için yetersiz kalmaktadırlar (Şekil 1A-C). BTKH'lerinin konvansiyonal kemoterapötik ajanlara karşı da direnci mevcuttur. BTKH'lerinin kendilerine özgü sinyal yolakları buna sebep olmaktadır. DNA hasarlarını onarma mekanizmalarının yüksek aktivitede olması, membran taşıyıcı proteini olan ABC (ATP-Binding cassette)'nin artmış ekspresyonunu bu durumdan sorumlu tutan çalışmalar mevcuttur. Beyin tümörü kök hücresinin kendini yenilemesini bloke edip, differansiasyonu teşvik ederek, özellikle nöron gibi terminal differansiye hücre tipi oluşturulması glioblastoma tedavisinde kullanışlı bir yöntem olabilir (4,9,16,18,21).

Kök hücrenin sahip olduğu farklı bir sistem de 5-florositozin/sitozin deaminaz enzim sistemidir. Dış etkenlerle 5-FU oluşması DNA ve RNA sentezinin inhibe olmasına sebep olur. Bu enzim sistemi tümör kitlesinin içinde ön-ilacın (prodrug) aktive olması için etkili bir araç olarak kullanılabilir, sistemik toksisite olmaksızın lokal 5-FU konsantrasyonunun artması ile sonuçlanmaktadır. Böylelikle beyin tümörü kök hücrelerinden aktif olan hücreler kontrol altına alınabilir (5).

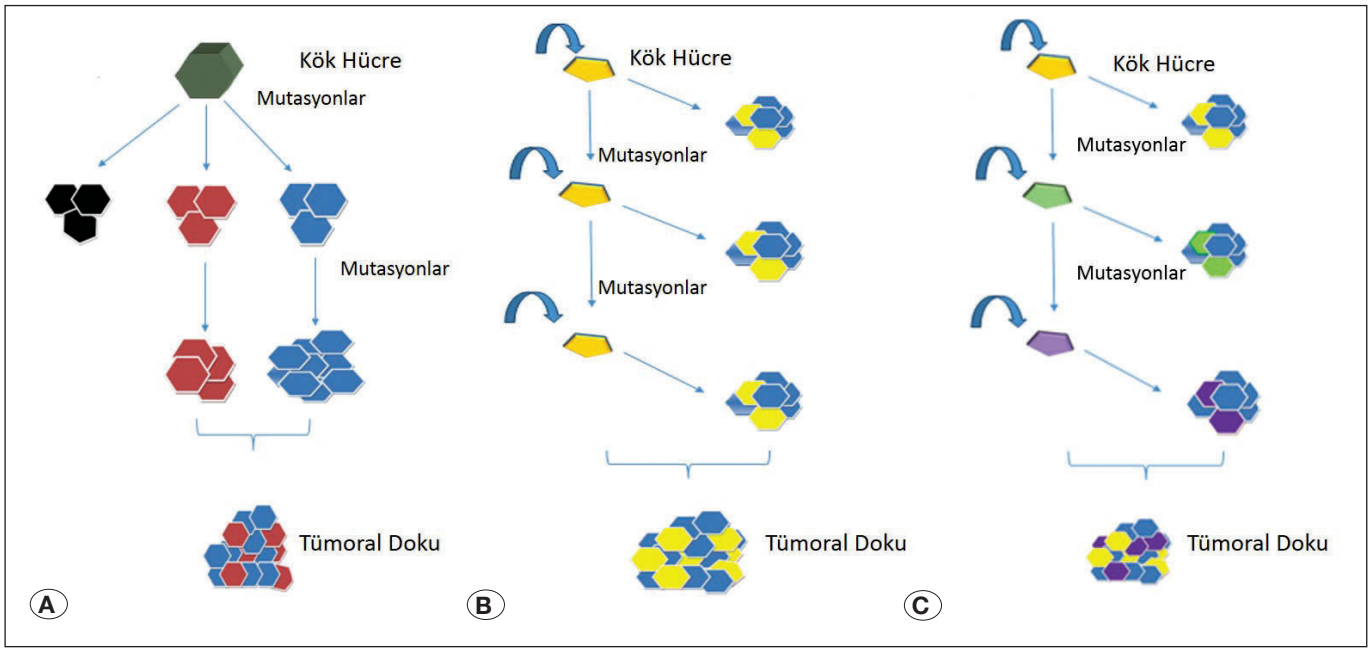
Moleküler düzeyde bilgilerimizin artmasına paralel olarak, nano ölçekli partikül teknolojisindeki gelişmeler de yeni tedavi imkanları sunmaktadır. Tümör kök hücresi sinyal yolaklarını hedefleyen nanoteknolojik ürünler, kök hücre diferansiasyonunu yönetip kontrol altına alabilir. Sentezlenen nanoteknolojik ürünlerin hücre içine alınmalarına dair çalışmalar devam etmektedir (3,9,16).

Beyin tümörü kök hücresine karşı kullanılan diğer bir yöntem de immünoterapidir. İmmün sistemin, kanser kök hücresi veya kanser kök hücresinin bazı parçaları kullanılarak aktive edilmesi immünoterapinin temel, özelliğidir. T lenfositlerinin tümöre karşı etkin rol oynadığı bilinmektedir. BTKH'si veya seçilmiş bir parçasının T hücrelere sunulması, immün cevabı BTKH'lerine karşı daha etkin hale getirmektedir (8,23). T hücrelerinin uyarılması, kişinin kendinden alınan kök hücre parçalarından oluşan aşı ile yapılmasına aktif immünoterapi denir. Pasif immünoterapi ise ex vivo hazırlanan kök hücre tümör antijeni ile aktive edilmiş T hücrelerinin hastalara uygulanması yoluyla etki göstermektedir (17,28).

Tedavide önemli olan diğer bir bulgu da normal nöronal kök hücrelerinin kanser kök hücrelerini azaltıcı ve yok edici etkisidir. Glioblastomalı hastaların immün sistemlerinin zayıfladığı unutulmadan, lokal otolog kök hücre uygulamaları, BTKH'lerde erken evrede immünoterapi amacı ile klinik olarak uygulanabilir (6,16,30).

■ SONUÇ

Yakın gelecekte tümör kök hücrelerine ait, genetik, epigenetik



Şekil 1: Tümoral dokunun hücresel heterojenliğinin modellenmesi. **A)** Stokastik model; kanser hücresi fenotiplerinin öncelikle intrinsik yapısal faktörlerle, özellikle de yönlendirici mutasyonlarla gelişimini varsayar. Kanserin klonal gelişim basamaklarını gösterir. Ancak bu model, bireysel klonlardaki fenotipik varyasyonlara yeterli oranda açıklayamayabilir. **B)** Kanser kök hücre modeli, kanserin, en azından kısmen, temel dokununkine benzeyen hiyerarşik bir yapıda oluştuğunu varsayar. Tümörojenik potansiyel, kanser kök hücresi alt topluluğuyla sınırlıdır. Ek olarak kanserin hücresel heterojenliği, çok yetili kanser kök hücrelerinin ürünüdür. Ancak çoğu ileri aşamadaki kanserlerdeki birlikte görülen, genetik açıdan farklı klonların muhafazasına bu model yeterince değinmemektedir. **C)** Ortaya çıkan kanıt, kanserlerin bazılarının hiyerarşik şekilde düzenlenmiş olabileceği bir ya da daha fazla baskın klon tarafından yönlendirildiği ve bu iki modelin bir kombinasyonunu öne sürmektedir. Ancak teşhis sırasında tümörojenik kapasiteye katkıda bulunup farklılığa zarar veren genetik veya epigenetik olayların bulunmasına bağlı olarak orijinal hiyerarşi değiştirilebilir.

ve moleküler faktörler, mikroçevresel ortam ve bunlara karşı immün sistem yanıtı beyin tümörleri tedavi çalışmalarının büyük bölümünü oluşturacaktır. Bunlarla beraber bireysel tedavi ön plana çıkacaktır. Ancak, kitle etkisini ortadan kaldırma, total tümör hacminin azaltılması, doku örneklemesi gibi etkilerinden dolayı nöroşirürjikal girişimlerin her zaman geçerliliğini koruyacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Abou-Antoun TJ, Hale JS, Lathia JD, Dombrowski SM: Brain cancer stem cells in adults and children: Cell biology and therapeutic implications. Neurotherapeutics 14:372–384, 2017
2. Aguirre A, Rubio ME, Gallo V: Notch and EGFR pathway interaction regulates neural stem cell number and self-renewal. Nature 467:323-327, 2010
3. Altaner C: Glioma cancer stem cells and their role in therapy. Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol 16(10):757 -764, 2012
4. Altaner C, Altanerova V: Stem cell based glioblastoma gene therapy. Neoplasma 59(6):756-760, 2012
5. Dimov I, Tasić-Dimov D, Conić I, Stefanovic V: Glioblastoma multiforme stem cells. Scientific World Journal 11:930-958, 2011
6. Ekenel M: Beyin tümörlerinde hedefe yönelik tedaviler. Türk Nöroşir Derg 27(2):218-222, 2017
7. Facchino S, Abdouh A, Bernier G: Brain cancer stem cells: Current status on glioblastoma multiforme. Cancers (Basel) 3(2):1777-1797, 2011
8. Gardeck AM, Sheehan J, Low WC: Immune and viral therapies for malignant primary brain tumors. Expert Opin Biol Ther 17(4):457-474, 2017
9. Glaser T, Han I, Wu L, Zeng X: Targeted nanotechnology in glioblastoma multiforme. Frontiers in Pharmacology 8:166-180, 2017
10. Hofstetter CP, Burkhardt JK, Shin BJ, Gürsel DB, Mubita L, Gorrepati R, Brennan C, Holland EC, Boockvar JA: Protein phosphatase 2A mediates dormancy of glioblastoma multifor me-derived tumor stem-like cells during hypoxia. PLoS One 7(1): 257-263, 2012
11. Imayoshi I, Sakamoto M, Yamaguchi M: Essential roles of Notch signaling in maintenance of neural stem cells in developing and adult brains. J Neurosci 30:3489-3498, 2010
12. Iwadate Y, Matsutani T, Hirono S, Shinozaki N, Saeki N: Transforming growth factor-β and stem cell markers are highly expressed around necrotic areas in glioblastoma. J Neurooncol 129:101-107, 2016
13. Kriegstein A, Alvarez-Buylla A: The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. Annu Rev Neurosci 32:149-184, 2009

14. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, Deimling AV, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OT, Kleihues P, Ellison DW: The 2016 World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System: A summary: Acta Neuropathol 131(6):803-820, 2016
15. MineoM, Ricklefs F, Rooj AK: The long non-coding RNA HIF1A-AS2 facilitates the maintenance of mesenchymal glioblastoma stem-like cells in hypoxic niches. Cell Rep 15:2500-2509, 2016
16. Özyurt ME: Düşük dereceli gliomalar ve tedavileri. İçinde: Kaynar MY, Dündar TT (ed), Beyin Tümörleri Kök Hücresi ve Tümerogenezisi, cilt 1, birinci baskı, İstanbul: 2015:239-251
17. Pastrana E, Silva-Vargas V, Doetsch F: "Eyes wide open: A critical review of sphere-formation as an assay for stem cells," Cell Stem Cell 8(5):486–498, 2011
18. Persano L, Rampazzo E, Della Puppa A, Pistollato F, Basso G: The three-layer concentric model of glioblastoma: Cancer stem cells, microenvironmental regulation, and therapeutic implications. Scientific World Journal 11:1829-1841, 2011
19. Pistollato F, Chen HL, Rood BR: Hypoxia and HIF1alpha repress the differentiative effects of BMPs in high-grade glioma. Stem Cells 27:7-17, 2009
20. Pruszak J, Sonntag KC, Aung MH, Sanchez-Pernaute R, Isacson O: Markers and methods for cell sorting of human embryonic stem cell-derived neural cell populations. Stem Cells 25:2257-2268, 2007
21. Roos A, Ding Z, Loftus JC, Tran NL: Molecular and microenvironmental determinants of glioma stem-like cell survival and invasion. Front Oncol 7:120-128,2017
22. Ropolo M, Daga A, Griffero F, Foresta MG, Zunino A, Poggi A, Cappelli E, Zona G: Comparative analysis of DNA repair in stem and nonstem glioma cell cultures. Mol Cancer Res 7:383-392, 2009
23. Rosenberg SA: A new era for cancer immunotherapy based on the genes that encode cancer antigens. Immunity 10(3):281–287,1999
24. Safa AR, Saadatzadeh MR, Cohen-Gadol AA, Pollok KE, Bijangi-Vishehsaraei K: Glioblastoma stem cells (GSCs) epigenetic plasticity and interconversion between differentiated non-GSCs and GSCs. Genes Dis 2(2):152-163, 2015
25. Santiago L, Daniels G, Wang D, Deng FM, Lee P: Wnt signaling pathway protein LEF1 in cancer, as a biomarker for prognosis and a target for treatment. Am J Cancer Res 7(6):1389-1406, 2017
26. Takebe N, Ivy SP: Controversies in cancer stem cells: Targeting embryonic signaling pathways. Clin Cancer Res 16: 3106- 3112, 2010
27. Tihan T, Pekmezci M, Karnezis A: Neural stem cells and their role in the pathology and classification of central nervous system tumors. Turkish Journal of Pathology 27(1): 1-11, 2011
28. Toda M: Glioma stem cells and immunotherapy for the treatment of malignant gliomas. ISRN Oncology 5 :1-14, 2013
29. Vescovi AL, Galli R, Gritti A: The neural stem cells and their transdifferentiation capacity. Biomed Pharmacother 55:201-205, 2001
30. Wang J, Ma Y, Cooper MK: Cancer stem cells in glioma: Challenges and opportunities. Transl Cancer Res 2(5):429-441, 2013
31. Westphal M, Lamszus K: The neurobiology of gliomas: From cell biology to the development of therapeutic approaches. Nat Rev Neurosci 12(9):495-508,2011