ZKTB

DERLEME

Kanser Kök Hücresi

Şule Ayla[1] , Gülperi Öktem[2], Gamze Tanrıverdi[3], Ayhan Bilir[4]

[1]Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Doğum EAH, Tüp Bebek Bölümü
[1]Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.,
[3]İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.,
[4]İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.

ÖZET:

Kök hücrelerin sağlıklı organizma ve hastalıklar üzerindeki rolü son yıllarda yapılan çalışmalarda önemli gelişmelere neden olmuştur. Kanser dokusunda, patogenezden sorumlu tutulan artmış büyüme potansiyeline sahip, uzun ömürlü hücre popülasyonu kanser kök hücreleri (KKH) olarak adlandırılırlar. KKH'lerinin kemoterapiye dirençli, saldırgan ve tekrarlayan tümörlerden sorumlu olduğu düşünülmektedir. Klinik tıpta hücre biyolojisine dair bildirimler artmıştır, özellikle tümör metastazı ile gelişmelerde önemli bir rol oynamaktadır. Kanser kök hücreleri tümör metastazında önemli bir role sahip olabilir ve prognostik belirleyiciler anlaşıldığı takdirde gelecekte yapılacak çalışmalar kanserin tedavisi için KKH'lerini hedef alan tedavilerin geliştirilmesine öncülük edecektir.

Anahtar kelimeler:*Kök Hücre, kanser kök hücre, kanser kök hücresi belirteçleri, Notch,Wnt/β katenin.*

Cancer Stem Cell

ABSTRACT:

There has been a growing important in recent years in the role stem cells play in health and disease. In the cancer tissue, this population of long lived cells with extraordinary expansion potential has been called tumor initialing cells or cancer stem cells (CSCs). It ıs thought that CSCs are responsible for these aggressive and reccurent tumors.Research has been increasing in recent years into the application of stem cell biology to clinical medicine, particularly it's role in the evolution and metastasis tumours.Cancer stem cell may have a specific role in tumour metastasis, and their understanding may provide insight into the development of predictive and prognostic markers, future studies shoul lead to development of CSCs targeted therapies for cancer treatment.

Key words: *Stem cell, Cancer stem cell, Cancer stem cell markers, Notch, Wnt/β katenin.*

İletişim Bilgileri:
Sorumlu Yazar: *Uzm.Dr. Şule AYLA*
Yazışma Adresi: *Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Doğum EAH, Tüp Bebek Bölümü*
Tel:*0 216 391 0680*
Email: suleayla@hotmail.com
Makalenin Geliş Tarihi: 06.06.2013
Makalenin Kabul Tarihi: 16.07.2013

GİRİŞ

Kanser, hücrelerin anormal şekilde farklılaşması ve kontrolsüz olarak çoğalması ile karakterize önemli bir hastalık grubudur. Kanser dünyadaki ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Sadece Amerika'da 2004 istatistiklerine göre yaklaşık >550.000 kişi kanserden ölmüştür (1). Kanserde tedavi şansını artırmayı amaçlayan kanser araştırmacıları, kanserin biyolojik yapısı, genetik değişiklikleri ve kanser oluşumunda etkili olan sinyal ileti yolaklarını açıklamak amaçlı bir çok çalışma yürütmektedir (1).

Derleme niteliğinde olan bu çalışmada kanser kök hücre biyolojisi, güncel uygulama ve gelişmeler üzerinde durulmuştur.

Kök hücreler

Kök hücreyi tanımlayan kendini yenileme özelliği; organizmanın yaşamı boyunca bir hücrenin kendi kopyasını yapacak şekilde çoğalması ve gerektiğinde organ ve dokuya özgü öncü hücrelere dönüşebilmesi anlamına gelir (2,3). Kök hücreler farklılaşma özelliklerine göre;

1.Totipotent:Olgun dişi üreme hücresi olan oosit erkek üreme hücresi olan olgun bir spermatozoon ile döllenmesinden sonra zigot adını alan yeni bir hücre meydana gelir. Zigot tek başına yeni bir organizmayı meydana getirebilecek hücresel içerik ve genetik bilgiye sahiptir. 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 kısmı farklılaşma göstererek totipotent özelliklerini kaybedip pluripotent hücrelere dönüştüklerikabul edilmektedir

2.Pluripotent: Döllenmeden sonraki 5. Günden itibaren meydana gelen hücreler blastokistdenilen küresel bir şekil alır. Blastokistde hücresel 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 değillerdir. İşte bu tür hücrelere pluripotent hücredenir.

3.Multipotent: Bu hücreler, embriyonik gelişmenin daha ileri evresine ait hücrelerolup, özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilirler ve erişkin kök hücrelerine dönüşürler. Erişkin kök hücreleri de, bulundukları dokunun hücre tipini üretirler. Örneğin, multipotent bir kan hücresi, özelleşmiş kan hücrelerine dönüşebilme yeteneğine sahiptir. Multipotent hücreler doğumla birlikte kordon kanında ve erişkin vücudunda özellikle kemik iliği ve yağ dokusunda bulunurlar (4).

Kaynaklarına göre kök hücreler; Embriyonik kök hücre, germinal kök hücre ve somatik kök hücre olmak üzere 3 ana gruba ayrılırlar (5).

1.Embriyonik kök hücre (EKH): Blastokistin iç hücre kitlesinden elde edilir. Uygun kültür ortamı sağlandığında bu hücreler farklılaşmadan çoğaldıkları gibi, ortamın değiştirilmesi ile hücrelerin farklılaşmasıda sağlanabilir. Embriyonik kök hücrelerin bu hücrelere farklılaşabilme özelliklerinden yararlanılarak doku hasarında daha hızlı iyileşmenin sağlanması veya sinir hücresi gibi hasarlandıktan sonra yeniden yapılanması mümkün olmayan hücrelere farklılaştırılarak yara tamirinde kullanılması son yıllardaki en önemli araştırma konusudur (6). Embriyonik kök hücreler, hücre yüzey belirteçleri olarak Oct-4, SSEA-1, TRA1-60, TRA1-81 eksprese ederler. İnsan embriyonik kök hücreleri, fare embriyonik fibroblast hücreleri ve "Leukemia Inhibitory Factor"-LIF varlığında bu özelliklerini korumaktadır. EKH'lerin farklılaşmadan kendini yenileyebilmesi için birçok faktörün dengede olması gerekmektedir. EKH farklılaşmasının yönlendirilmesi amacıyla, kültür ortamına çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler eklenerek, farklı destek hücreleri kullanılarak ve gen aktarımı ile çalışmalar yapılmaktadır. (7), Sox-2, Oct-4 ve Nanog pluripotent embriyonik kök hücre fenotipinin devamlılığının sağlanmasında önemli transkripsiyon faktörleridir. (9). EKH'lerin tedavide kullanımında en önemli faktör faklılaşmanın istenilen yönde kontrol edilmesidir, ancak etik sorunlar nedeniyle EKH kullanımı yasaklanmıştır.

2.Germinal kök hücre (GKH): Embriyonun germinal tabakasında oluşmaktadır. Germinal kök hücreler farklılaşarak belli organı oluştururlar (5).

3.Somatik veya yetişkin dokuya özgü kök hücre: Farklılaşmış bir dokuda ayrışmamış halde bulunan ve kendini yenileyip köken aldığı organın spesifik hücresine dönüşebilen hücrelerdir.Erişkin kök hücreleri vücutta birçok doku ve organda kendilerine ait özel bölgelere yerleşmiş olarak bulunurlar. Bulundukları bölgede hücrelerin hasar görmesi durumunda hasarın büyüklüğüne bağlı olarak uygun mikroçevre uyarıcılarıyla çoğalarak ve farklılaşarak hasarlı doku veya organın onarılmasını sağlarlar. (5).

Kök hücrelerin ortak özellikleri

a. Kendini yenileme (self renewal): Somatik

kök hücreler 80 nesil ve ileri proliferasyon gösterenler 160 nesil kadar kendini yenilerler.
b. Farklılaşma potansiyeli ve yönü (Differentiation): Toti, multi, pluri, unipotent (Kök hücre, prekürsör, progenitör) ileri farklılaşma, geri farklılaşma şeklinde olur.
c. Klonalite (Clonality): Kök hücreler/destekleyici hücreler=karma popülasyonu ifade eder.
d. Köklülük (Stemness) veya transkripsiyonel profil ise kök hücrelere özgü ortak parmak izleri anlamına gelir. 'Köklülük' terimi kök hücrelerini diğer hücrelerden ayırt eden hücresel ve moleküler özellikleri belirtmek için kullanılır.Özgün gen ifadeleri veya translasyon sonrası bir dizi değişimler olup bunlar sayesinde kök hücreler farklanmaksızın özgün yapılarını ve işlevlerini korurlar. (10).

Kanser Kök Hücreleri (KKH)

Kanser kök hücreleri embriyolojik kök hücrelerin sahip olduğu özelliklerin çoğunu taşımaktadır. Farklılık embriyonik kök hücreler başka hücrelere farklılaşırken kanser kök hücrelerinden sadece kanser hücreleri oluşur. Kanser kök hücreleri, Embriyolojik kök hücrelerde olduğu gibi kendini yenileme, asimetrik ve simetrik hücre bölünmesi özelliklerine sahip olmaları nedeniyle 'Kanser Başlangıç Hücreleri' (KBH) olarak adlandırılırlar. KBH'lerinin çok küçük bir bölümü normal kök hücre fenotipik özelliklerine sahiptir, bazıları değişikliğe uğramadan KKH özelliklerini sürdürür (11,12)..

Kanserleşme modellerinde hücrelerin önlenemeyen büyümesinin bir seri genetik kazanım sonunda olduğu ve bu genetik aktivasyonların hücrelerin çoğalma potansiyellerinin artması, hücre çoğalmasını inhibe eden genlerin sessizlesmesi ve programlı hücre ölümüne ait
genlerinatlanarak ortaya çıktığı düsünülmüstür. KKH kavramı, tümör biyolojisindeki normal kök hücre/projenitör hücre yakınlığı ve buna bağlı olarak organlarda görülen "Kendini yenileyebilme potansiyeli" ile kanser hücrelerinde görülen "Süregelenproliferasyonlar" arasındaki benzerliklerin gözlenmesiyle ortaya çıkmıstır (13,14). Son yıllarda çok sayıda kanserde, kanser kök hücreleri başarıyla tanımlanmış ve izole edilebilmiştir.

Kanserin gelişim sürecinde tümördeki hücrelerin hiyerarşisi vurgulanır. Buradaki hiyerarşiden hücresel heterojenite kasdedilmiştir. Fakat bahsedilen heterojenite, tümörü çevreleyen invaziv endotelial, hematopoetik hücre veya diğer kanser olmayan hücreler anlamında kullanılmamaktadır. Buradaki heterojenite daha çok tek tümördeki kanser hücrelerinin farklılığı anlamında kullanılmaktadır. Daha da önemlisi immün yetersiz farelerde yapılan fonksiyonel çalışmalar tümörde, yalnızca belli grup hücrelerin tümör büyümesini sağladığını, fakat diğer hücrelerin sağlamadığını göstermektedir. Bu da kanser kök hücrelerinin iki ana görevi olduğunu göstermektedir; Kendi-kendini yenileme ve farklılaşma farklılaşma yetkinliğine sahip olma(15,16,17).

Oluşan tümörler farklı kanser kök hücre poülasyonlarından (Heterojenite) kaynaklanabilir. Heterojenitenin nedeni, farklılaşmış kanser hücrelerinin ya farklı kök hücrelerindenoluşması veya farklı mutasyon profillerin yansımasından kaynaklanabilir. Bu farklılıklar, hücrelerin moleküller profilleri ile belirlenebilir. Bu da kanserin önlenmesi ve uygun tedavi stratejisinin geliştirilmesi için doğru hedefin seçilmesini kolaylaştırır (5,18).

Tümörler heterojen yapılardır fakat altta yatan mekanizma yeterince açık değildir. Heterojenitenin nedeni erken yada geç kök hücre maturasyonundaki bir mutasyondan kaynaklanabilir. Örneğin, kronik myeloid löseminin erken kök hücre progenitörlerinden köken aldığına inanılmaktadır çünkü çeşitli hücre dizilerinde BCR-ABL gibi sitogenetik işaretleyiciler bulunmaktadır.Buna ek olarak Akut Promyelositik Lösemide miyeloid dizideki geç kök hücre progenitörlerin anormal olabileceği düşünülmektedir.

Tümörlerde erken kök hücrelerde pek çok heterojen fenotip geliştiği araştırılmış ve bununda metastatik potansiyeli artırdığı düşünülmüştür (19,20).

Kanser oluşumunda sinyal ileti yolakları

Kanserle ilgili pek çok ileti sistemi kök hücrelerin kendi kendini yenileme ve farklılaşmasını da düzenlemektedir. Bu yolaklarda meydana gelecek düzensizlikler kanser kök hücresinin gelişimi ile kanserin proliferas-

yonunu artırabilmektedir (19). Bu süreçde Notch,Wnt/β katenin, LIF (Leukaemia İnhibitory Factor), PTEN (Phospatase and Tensin Homologue Deleted From Choromosome 10), SHH (sonic Hedgehog) gibi sinyal ileti yolları etkindir ve bu yolakların rollerinin anlaşılması tümör oluşumunun anlaşılmasına ışık olmuştur (19,21,22). Normal ve transforme olmuş kök hücrelerin kendi-kendilerini yenileme mekanizmaları benzer sinyal ileti sistemleri ile, fakat farklı şekilde düzenlenmektedir. Wnt sinyal ileti sistemi, reseptörlerinin bağlanması ile aktif hale gelir, β kateninin yıkılım kompleksinden ayrılmasını sağlar ve nükleusa geçer ve burada Cyclin D1 ve c-myc gibi genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek kök hücrelerin kendi-kendini yenilemesini ve farklılaşmasını sağlar. Transgenik farelerde yapılan in vivo çalışmalar, epidermal kök hücrelerde Wnt sinyal ileti sisteminin aktif hale gelmesiyle epitelyum hücre kökenli kanserlerin oluşumuna öncülük ettiğini göstermektedir (1,23).Wnt/β katenin sinyal yolunun hedefi hücre zarı, sitoplazma ve çekirdekteki β katenin seviyesinin ayarlanmasıdır. Bu seviye sitozolde bulunan yıkıcı kompleks tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilmektedir. Sinyal yolu inaktif olduğu durumda β katenin proteininin yapısında bulunan ve serin aminoasitlerinde zengin bölgelerin fosforillenmesi β katenin proteinin yıkımı için bir etiket görevi görür. Sinyal yolu aktif olduğu durumda ise yıkıcı kompleks dağılır, β katenin fosforillenemez ve β katenin'in sitoplazmadaki düzeyi artar. β katenin proteinini kodlayan CTNNB 1 geninde özellikle bu proteinin N terminal kısmındaki bozulma ile sonuçlanan mutasyonlar meydana geldiğinde ovaryum ve kolon kanseri başta olmak üzere birçok kanser tipinin oluşumu gerçekleşebilmektedir (23,24,25).

Notch sinyal yolu embriyonik gelişim sırasında hücre çeşitlenmesini kontrol eden son derece korunmuş bir sinyal yoludur ve doğrudan hücre-hücre teması vardır. Notch komşu hücrenin yüzeyinde bulunan Delta gibi proteinlerle bağlanabilen reseptör yapısında büyük bir trans-membran proteindir. Komşu hücreler arasındaki bu etkileşme transkripsiyonel aktivasyonu başlatır. Ligand bağlanması Notch'un proteolitik kesimine yol açar ve notch'un hücre içi bölümü nukleusa girer (26). Yeni ortaya çıkan fikir birliğine göre Notch yolağında hem bozulma hem de aşırı aktivite kanser gelişimini teşvik eder. Notch sinyalleşmesinde, kararsızlığı, biyolojik fonksiyonundan kaynaklanan dozaj duyarlılığı ile ilişkilidir (27,28,29). WNT ve SHH yolakları gibi, Notch yolağı da kök ve öncü hücre katmanlarını kontrol eder. Bu, hücrenin bir doku öncülü olarak mı kalacağına veya epidermisin bazal tabakasında olduğu gibi farklılaşmaya gideceğine mi kararlarını da içerir. Notch sinyalleşmesi aynı zamanda farklılaşmış bir intestinal hücrenin bir enterosit mi?, bir sekretuar Paneth mi? veya goblet hücresi mi? olacağı veya lenfosit hattında T hücre veya B hücresi alt hatlarına mı? geçeceği ile ilgili kararları da içerir. Sistem teorisinde, bu tür kararlara bifurkasyon denir ve bunun kontrolü, dönen bir madeni bir paranın bir tarafa yatması gibi ufak bir karışıklıkla karşıt yönlerden birine doğru gelişebilen yarıkararlı bir denge gerektirir. Bu kıyaslama, Notch sinyalleşme sistemi tarafından sağlanan fonksiyonun çeşidini tanımlar (27,28,29). Bilinen dört farklı Notch reseptörü, Notch 1-4 tür, ve hücre yüzeyinde eksprese olurlar. Komşu hücrelerin hücre yüzeyinde eksprese olan ligandlarca aktive edilirler. İki farklı türde ligand bilinmektedir. İnsanlarda, üç 'delta-like' DLL1, DLL3, ve DLL4 ve 'jagged-like' olanlar JAG1 ve JAG-2ligandlarını içerir (27,28,29). Hedgehog sinyal yolu hem omurgalı hem omurgasız embriyolarında hücre şablonunun yapılanmasında çok sayıda olayı kontrol eder. Örneğin; hücre tipinin belirlenmesi,organların ve gonadların gelişimi. Hedgehog sinyali için reseptörler yamalı (patched) ve düzeltilmiş (smoothened) adı verilen iki adet transmembran proteindir. Hedgehog, patched'e bağlanır ve bu bağlanma hücre içi sinyal yolunu açar

Kanser Kök Hücrelerinin Kanser Oluşumundaki Fonksiyonları

Kanser gelişimi esnasında kanser öncü hücrelerinde genetik ve/veya epigenetik değişikliklerin birikimi, çoğunlukla da epitelial-mezenkimal geçişprogramı sürecinde tümör hücrelerinin göçen fenotip özelliği kazanmaları, diğer organlara metastas yapması için invaziv özellik kazanmaları gerektiğini gös-

termektedir.Tümör gelişimindeki kanser kök hücre modeli, hasta tümör dokusundanizole edilen kanser kök hücrelerinin in vivo ve ex-vitro olarak farklılaşmış kanser hücre kitlesi oluşturduğu ve bunların lösemi veya tümör oluşumundansorumlu olduğunun gösterilmesi ile desteklenmektedir.(1,30) Kalıtsal mutasyonlar gibi kalıtsal genetik değişikliklikler embriyonik veya yetişkin kök hücrelerinden oluşan belirli kanserlerin oranını arttırmaktadır. Akut miyeloid lösemide en sıklıkla gözlenen kromozomal anomali 8;21 translokasyonudur, ki bu durum lösemi hücrelerinde AML1-ETO kimerik transkript ile sonuçlanır. Remisyondaki hastadan elde edilen hematopoietik kök hücrelerde (HKH) yapılan çalışmalarda AML1-ETO transkripsiyon faktörü kemik iliğindeki bir kısım normal HKH'lerde de bulunmuştur.Bu HKH ve onlarınn öncü hücreleri normalde lösemik özelliğe sahip değildirler ve in vitro olarak normal myeloeritroid hücrelere farklılanabilen hücrelerdir. Bu da translokasyonun normal HKH'lerde ortaya çıktığını ve ek mutasyonlarınbu HKH veya öncü hücrelerin lösemiye dönüşmesi için gerekli olduğunu gösterir(1,19).

Dokuya Özgü Kök Hücre Belirteçleri

Dokuya özgü hücre yüzey belirteçlerinden yararlanılarak kanser tipine özgü kanser kök hücrelerini belirlemek mümkündür (1,30). Dokuya özgü kök hücre belirteçleri Tablo 1'de ve Hücre yüzey belirteçlerinin tanımı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo-1 Dokuya özgü kanser kök hücre belirteçler

Tümör tipi	Tümör tipine özgü hücre yüzey belirteçleri
Akut Myelositer Lösemi	CD34, CD38, CD96, CD90
Multiple Myeloma	CD138
Akciğer	CD45,CD31,CD34
Hepatosellüler	CD133
Meme	CD44/CD24
Prostat	CD44/CD133, β İntegrin
Pankreas	CD44,CD24,ESA

Tablo 2 Hücre yüzey belirteçlerinin tanımı

CD24	Heat stable antigen
CD29	Beta 1 integrin
CD44	Hyalurinic acid receptor
CD31	Endotelyal marker
CD133	Prominin-1
CD201	PROCR, protein C reseptör
CD166	ALCAM
CD49F	Alfa 6 integrin

(Woodward WA (2008)'den derlenmiştir)

Kanser Kök Hücrelerinde Tedaviye Dirençlilik

KKH'ne bağlı oluşan direncin ortadan kaldırılarak kanserin tedavi edilmesini hedefleyen çalışmalar giderek yoğunlaşmaktadır. Son yıllarda kanser tedavilerinde dikkati çeken ve tedavide yardımcı yeni hedef moleküllerin otaya çıkmasını sağlayan en önemli gelişmelerden biri embriyonik ve tümorojenik yolakların birbiriyle bağlantılarının keşfedilmesidir Embriyonik dönem ve kanser hücreleri arasındaki ortak sinyal yolaklarına ait inhibisyonların tanımlanması ve yeni in vitro çalışmalarla desteklenmesiyle kanser tedavisi için umut verici gelişmeler yaşanacaktır.

Tümör tedavisinde; dokunun cerrahi olarak çıkarılması, hormonal tedavi, radyoterapi ve kemoterapi yalnız ve birlikte kullanılmaktadır. Bu klasik tedaviler, tedavinin başlangıç aşamasında etkilidir, fakat kanserin invaziv veya metastatik olarak ilerlemesi durumunda genellikle tedaviye dirençlidir ve tekrar görülmektedir (30,31). Kanserin tekrarlaması kanser hücrelerinde ki genetik ve epigenetik değişikliklerin birikimi ile ilişkilidir. Bu değişiklikler kontrolsüz hücre çoğalmasına, hücrenin yaşaması ve invazyonuna olduğu kadar klinik tedaviye dirençlilikten de sorumludur. Kanser hücrelerinde sayısız büyüme faktörünün, 'adenosine 5'triphosphate (ATP)-binding cassette (ABC) multidrug efflux tranporters', antiapopitotik faktörlerin (Myc, Bcl2,NF-kB) aktivasyonun değişmesi ve/veya aşırı sentezlenmesi kadar tümör baskılayıcı genlerin (PTEN) aktivasyonunun azalması vaya sen-

tezinin azalması ilaç dirençlilik ve hastalığın tekrarı ile ilgili olabilir. (1,23,31). Kanser kök hücrelerinin sınırsız çoğalma ve organlara yayılma yeteneği vardır. Bu nedenle kanser tedavisi için KKH'ni belirlemek ve bu hücreleri hedefleyerek öldürmek gerekmektedir ve yeni çalışmalarla teşhiste kullanılabilecek yeni hücre yüzey belirteçleri ve tedavi hedeflerini bulabilmek kanseri ortadan kaldırmada büyük bir adım olacaktır.

KAYNAKLAR:

1.Tuna M. Solid tümörlerde ve lösemilerde kanser kök hücresi. Türk Onkoloji Dergisi 2009; 24(1): 42-47.

2.Amabile G, Meissner A. Induced pluripotent stem cells:current progress and potential for regenerative medicine. Trends Mol.Med. 2009;15:58-68.

3.Bapat S. Cancer stem cells. Indentification and Targets. 2009 Wiley&Sons Inc.USA.

4. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science. 1998 Nov 6; 282 (5391):1145-1147.

5. Kakarala M, Wicha MS. Cancer stem cells: İmplications for cancer treatment and prevention. Cancer J 2007;13(5):271-5.

6. Draper JS, Fox V. Human embriyonic stem cells: Multilineage differentiation and mechanisms of selfrenewal. Arc. Med. Res. 2003; 34:558-564.

7. Trounson A. The production and directed differentiation of human embryonic stem cells.
Endocr Rev. 2006; 27(2): 208-219.

8. Yao S, Chen S, Clark J, Hao E, Beattie GM, Hayek A, Ding S. Long-term self-renewal and directed differentiation of human embryonic stem cells in chemically defined conditions. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103(18) : 6907-6912.

9. Rodda DJ, Chew JL, Lim LH, Loh YH, Wang B, Ng HH, Robson P. Transcriptional regulation of nanog by OCT4 and SOX2. J Biol Chem. 2005; 280(26): 24731-24737.

10. Ivanova NB, Dimos JT, Schaniel C, Hakney JA, Moore KA, Lemischka IR. A stem cell molecular signature. Science. 2002; 298: 601-4.

11. Demiray ŞB, Ayla Ş, Oltulu F, Çavuşoğlu T, Akarca Ö, Dilsiz ÖY, Ergüven M, Öktem G, Bilir A. MDAH-2774 Over kanser kök hücrelerinde kemoterapi sonrası apoptotik etkilerin incelenmesi. Ege Tıp Dergisi. 2011; 50(2):103-109.

12.. Neuzil J, Stantic M, Zobalova R, Chladova J, Wang X, Prochazka L, et al. Tumour-initiating cells vs cancer "stem" cells and CD133: what's in the name? Biochem Biophys Res Commun 2007;355:855–9.

13. Cory S and Adams, J. M. The Bcl-2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. Nat Rev Cancer. 2002; 2: 647–56.

14. Schuler M and Green D R. Mechanisms of p53-dependent apoptosis. Biochem Soc Trans . 2001: 29; 684–8.

15. Al-Hajj M, Clarke MF. Self-renewal and solid tumor stem cells. Oncogene 2004;23(43):7274-82.

16. Fei R, Wei QS, Xiang D. CD133 A cacer stem cells marker, is used in colorectal cancers. World J. Gastroenterology . 2013.7 9(17):2603-2611.

17. Clarke MF, Dick JE, Dirks PB, Eaves CJ, Jamieson CH, Jones DL, Visvader J, Weissman IL, Wahl GM. Cancer stem cells perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. Cancer Res. 2006;66:9339-9344.

18. Wicha MS. Cancer stem cell heterogeneity in hereditary breast cancer. Breast cancer res. 2008;10(2):105.

19.Spillane JB, Handerson AM. Canser stem cells: A revıew. ANZ J surg. 2007; 77:464-468.

20. Tu SM, Lin SH, Logothetis CJ. Stem-cell origin of metastasis and heterogeneity in solid tumours. Lancet Oncol. 2002; 3:508-13.

21. Pardal R, Clarke MF, Morrison SJ. Applying the principles of stem-cell biology to cancer. Nat.Rev. 2003;3:895-902.

22.Dontu G, Al-Hajj M, Abdullah W, Clarke MF, Wicha MS. Stem cells in normal breast development and breast cancer. Cell Prolif. 2003; 36 (Suppl.1):59-72.

23.Tanır HG, Demirezen Ş. Wnt sinyal yolunun biyolojisi ve bu yolda görev alan biyomoleküller. Turkiye Klinikleri J Med Sci 2009;29(5):1292-7.

24. 86. Gamallo C, Palacios J, Moreno G, Calvo de Mora J, Suárez A, Armas A. Beta-catenin expression pattern in stage I and II ovarian carcinomas: relationship with beta-catenin gene mutations, clinicopathological features, and clinical outcome. Am J Pathol 1999;155:527-536.

25. Akisik E, Buğra D, Yamaner S, Dalay N. Analysis of β- catenin alterations in colon tumors: a novel exon 3 mutation. Tumour Biol 2011;32:71-76.

26. Dontu G, Jackson KW, McNicholas E, Kawamura MJ, Wicha MS. Role of Notch signalling in cell-fate determination of human mammary stem/progenitor cells. Breast cancer resc.2004; 6:605-615.

27. WA Schulz. Molecular Biology of Human Cancers. The Netherlands: Springer 2007.

28. Weber GF. Molecular Mechanisms of Cancer. The Netherlands: Springer 2007.

29. Krauss G. Biochemistry of signal transduction and regulation 3rd ed. Wiley-VCH 2003.

30. Mimeault M, Hauke R, Mehta PP, Batra SK. Recent advances in cancer stem/progenitor cell research: therapeutic implications for overcoming resistance to the most aggressive cancers. J Cell Mol Med 2007;11(5):981-1011.

31. Wu XZ. Origin of cancer stem cells: the role of selfrenewal and differentiation. Ann Surg Oncol. 2008;15(2):407-14.