



# VI. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ 19-21 NİSAN 2019 – GAZİANTEP NOVOTEL

## LÖSEMİ TEDAVİSİNDE FARKLI BİR PERSPEKTİF: LÖSEMİ KÖK HÜCRELERİNİN HEDEFLENMESİ

**Yazarlar** : Öğrenci İLKNUR KARATEKİN - Öğrenci İLAYDA ALÇİTEPE - Öğrenci HİLAL SALCIN - Prof. FAHRİ ŞAHİN - Doç. Dr. BURÇİN TEZCANLI KAYMAZ

**Kurum** : EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

---

### GİRİŞ - AMAÇ

Kanser Kök Hücreleri (CSC'ler), kendi kendini yenileme ve çok yönlü farklılaşma kapasiteleri ile karakterize edilen hücrelerdir. CSC'lerin birçok kanser tipinin başlaması, ilerlemesi ve metastazında büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Lösemi tedavisi üzerine yapılan çalışmalar, lösemnin kendini yenileme kapasitesine ve çok sayıda farklılaşmış lösemi hücresi üretme yeteneğine sahip, tedaviye dirençli malin hücrelerin popülasyonuna bağlı olabileceğini göstermektedir. Lösemiye başlatan ve nüksünü arttıran CSC'ler Lösemi Kök Hücreleri(LSC'ler) olarak adlandırılmıştır.

### METOD

LSC'lerin başarılı bir şekilde ortadan kaldırılması, hastalığın tamamen iyileştirilmesi için uygulanabilecek umut vaadeden etkin bir yöntemdir. Lösemi tedavisinde geleneksel yöntemlerin aksine, farklı bakış açıları geliştirilerek hastalıktan sorumlu tutulan LSC'lerin hedeflenmesi, hastalığın tedavisi ve seyrinde önemli değişiklikler meydana getirebilir. Lösemi tedavisinde LSC'leri hedefleyen tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, karşılaşılan en büyük sorunlardan biri olan nüksün önlenmesine ve hatta hastalığın tamamen kürüne olanak tanır.

### BULGULAR

Lösemi kök hücrelerinin hedeflenmesine yönelik farklı yaklaşımlardan kaynaklı farklı yöntemler ortaya atılmıştır. Bu yöntemler; hücre yüzeyine ligand-antikor bazlı müdahaleler, LSC'ler ve nişler arasındaki etkileşim bozmak, hatalı aktive edilmiş sinyal yollarının seçici modülasyonu ve LSC'lerde varolan epigenetik değişikliklerin tersine çevrilmesini olmak üzere dört ana başlık altında toplanmıştır.



# VI. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ 19-21 NİSAN 2019 – GAZİANTEP NOVOTEL

LSC'ler üzerinde ifade edilen hücre yüzey antijenleri, antikor veya ligand bazlı terapötik yaklaşımlar için kullanılabilir. İdeal hedef antijen, yalnız LSC'ler üzerinde ve bol miktarda eksprese edilir; böylece terapötik etkiyi maksimize eder ve hedef dışı etkileri en aza indirir. Maalesef böyle bir antijen keşfedilmemiştir. Bununla birlikte, LSC' lere uygun sınırlı ekspresyon profillerine sahip bir dizi farklı hücre yüzey markeri tanımlanarak, yüzey markerlarını hedefleme çalışmaları yapılmıştır. Lösemilerde, Hematopoetik Kök Hücre (HSC) nişlerindeki mikroçevrenin, lösemi hücreleri tarafından salgılanan kök hücre faktörüyle bozulduğu gösterilmiştir. Bunlara ek olarak, intravenöz olarak enjekte edilen AML-LSC'lerin endosteal bölgede yer aldıkları, ve daha sonra da yerleştikleri gösterilmiştir. Belirli bir niş için AML-LSC'lerin bu tür hücresel tropizmi, tipik olarak çeşitli kemokinler ve adezyon molekülleri tarafından koordine edilmiş sinyalleme içerir. Bu sinyallerin nötrleştirilmesi veya inhibe edilmesi, LSC'lerin seçici olarak ortadan kaldırılması için kullanılabilir. LSC'lerde yer alan yolaklar genellikle farklı şekilde düzenlenir. LSC'lerin, malin fenotiplerini korumak için bu disregüle yolaklara özellikle bağımlı oldukları görülmüştür. Bu güçlü bağımlılık, bu yollaklardaki terapötik müdahalenin, LSC'lerin seçici olarak ortadan kaldırılması için kullanılabileceğini göstermektedir. Şimdiye kadar, bu deregüle yolakların bazıları tanımlanmıştır (Hedgehog ve Wnt). Bu sinyal yollarının seçici hedeflemesi, umut vadeden anti-LSC aktivitesine yol açabilir. Lösemik hücrelerde gen ekspresyonu epigenetik yeniden programlama ile değiştirilir. Epigenetik yeniden programlama, çeşitli farklı kromatin modifikasyonları ile karakterizedir. Çeşitli özelleşmiş modifikasyonlara ek olarak, daha genel bir epigenetik modifikasyon aktivitesine sahip olan ilaçların, aynı zamanda LSC'lere saldırısı klinik olarak da uygun olabilir. Suberolaniliden hidrosamikasit(SAHA), 4-fenilbütirikasit(PBA), VPA ve HDACi yaygın olarak kullanılan epigenetik modülatörlerdir. Bahsedilen bu yöntemler kullanılarak LSC'lerin hedeflenmesi ve sonuçların kliniğe yansması mümkündür.

## SONUC

Hemato-onkolojide LSC'lerin spesifik eliminasyonu, henüz gelişmekte olan bir araştırma alanıdır. Araştırmacılar, LSC biyolojisi için gerekli olan biyolojik süreçleri tanımlamak için çalışmaktadır. LSC'lere ait özelliklerin açığa çıkarılması, LSC'lerin hedeflenmesine yönelik tedavilerinin rasyonel tasarımı için büyük önem taşımaktadır. LSC'lerin başarılı bir şekilde ortadan kaldırılmasının lösemi tedavisi üzerinde muazzam bir etkisi olacağı tahmin edilmektedir. LSC'lerin ortadan kaldırılması için birçok strateji ortaya çıkmaktadır. Ve bunların araştırıldığı çalışmalar, umut verici klinik öncesi sonuçlar doğurmuştur.

---

## ANAHTAR KELİMELER

KANSER KÖK HÜCRESİ, LÖSEMİ KÖK HÜCRESİ, HEDEFLİ TERAPİ



# VI. ULUSLARARASI KATILIMLI DENEYSEL HEMATOLOJİ KONGRESİ 19-21 NİSAN 2019 – GAZİANTEP NOVOTEL

