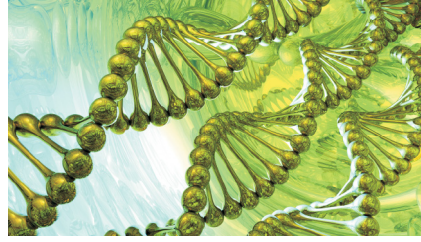


CD133 KOLON KANSERİ KÖK HÜCRELERİNİN SPESİFİK MARKERİ DEĞİL

Roxanne Nelson - 29 Mayıs 2008- Yeni bir çalışma CD133 proteini kolon kanserinde kolon kök hücrelerinin markeri olduğu kabulünü şüpheye düşürüyor. Son çalışmanın iddia ettiğine göre kolon kanserlerinin sadece küçük bir alt grubu CD133 ekspresyonu yapmaktadır ve bunlar da sadece malign tümörlerin büyümesini başlatan hücrelerdir. Hâlbuki 22 Mayıs'ta Journal of Clinical Investigation dergisinde online yayınlanan çalışma insan ve spontane fare primer kolon tümörlerinde yapılan analizde CD133'ün geniş ölçüde eksprese olduğunu ve pek çok hücrede bulunduğunu ortaya koymuştur.

Sonuçlar gösteriyor ki CD133, organ spesifik kök ve progenitor hücrelerin markeri olmaktan ziyade, tam spektrum farklılaşmış ve farklılaşmamış kolon epitel hücrelerinde eksprese edilmektedir. Araştırmacılar ayrıca, metastatik kolon kanserlerinin hem CD133+ hem de CD133- tümör epiteli içermekte olduklarını ve bir xenotrans-plantasyon modeli üzerinde gözlemlendiğine göre 2 hücre tipinin de tümör oluşumunu başlatma yeteneğine sahip olduğunu buldular. Üstelik metastatik CD133- hücreleri daha agresif tümörler oluşturmaya yatkındı.

CD133 normal ve kanserli dokuların kök hücrelerinin markeri olarak tespit edildi. Beraberindeki bas makalede Lawrence Berkeley National Laboratory'den PhD Mark A. LaBarge ve PhD Mina J. Bissell (Kaliforniya)'ın isaret ettikleri gibi CD133, kanser kök hücrelerin markeri olarak medullablastom ve glioblastom gibi solid primer tümörlerde ve epitel dokunun kanserlerinde daha fazla önem kazanmaktadır.



Dogan yeni sorular?

Son çalışma kanser kök hücre araştırmaları alanındaki nüfuzu gittikçe artan bazı dogmaları sorgulamaktadır. CD133'ün pek çok epitel dokuda geniş ölçüde yayıldığını ve CD133 ekspresyonunun kolon tümörlerinin metastaz yetenekleriyle korele olmadıklarını gösteren deliller getirmektedir.

Bu veriler pek çok soruya ilham olmaktadır, araştırmacılar su noktaları belirtmislerdir: Kolon kanseri progresyonunun hangi evresinde CD133- hücreler ortaya çıkmaktadır? CD133- hücreler CD133+ hücrelerin soyundan mı gelmek-tedir? Eger öyleyse bu CD133'ü metastatik kök hücre markeri mi yapmaktadır? Metastazlardaki CD133- hücrelerin prevalansı kötü prognozla korelelidir?

Dr. LaBarge and Bissell şöyle yazmışlardır: "Sonuç olarak bu çalışma ileride tedavi amaçlı kullanılabilecek kök hücre popülasyonlarının izolasyonu için gerekli fonksiyonel moleküler markerlerin kapsamlı değerlendirilmesinin önemini ortaya koymaktadır. Aslında bu yeni veriler, primer kolon tümörlerindeki CD133+ hücrelerin tedavi amaçlı hedeflenmesinin çok toksik olabileceğini öne sürmüştür. Ek olarak metastatik kolon kanserlerini sadece CD133+ hücreleri hedefleyen bir protokolle tedavi etmek başarısız olacaktır."

Prof Dr. Shahin Rafii, MD(Howard Hughes Medical Institute'de araştırmacı, Weill Medical College of Cornell University, New York) ve meslektaşları, kolon kanser metastazlarındaki CD133+ -tümör

baslatıcı hücrelerin kesin rolünü açığa kavuşturmak girişiminde bulundu.

In vivo olarak normal dokulardaki ve tümörögenesis sürecindeki CD133 ekspresyonunu zamansal ve mekansal olarak izlemek için bir fare modeli kullanıldı. Yazarların belirttiğine göre bu model CD133'ü ticari antibodylerle tespit eden diğer çalışmalardan bu yönüyle ayırmaktadır, zira böyle bir antibody kullanma CD133 ekspresyonunun full spektrumunu ayırt edemeyebilir.

Beklenmeyen sonuçlar

Beklenmedik bir şekilde CD133+ hücrelerin sadece kök hücrelerde lokalize olmadığını, kolonun da içinde olduğu duktal ve duktal olmayan luminal kavileri olan organlardaki farklılaşmış epitel hücrelerinin büyük çoğunluğunda da bulunabileceğini buldular. Araştırmacılar daha sonra normal insan kolon örneklerini incelediler ve CD133'ün pek çok farklılaşmış epitel hücrelerinin luminal yüzeylerinde güçlü bir şekilde eksprese olduğunu buldular.

CD133'ün normal epitel hücrelerinde keşfi araştırmacıları primer kolon kanserlerindeki CD133 ekspresyonunun derecesini araştırmak için harekete geçirdi. Degişik evrelerde ve lokalizasyonlarda primer kolon kanserine sahip hastalardan edinilen doku örnekleri immunhistokimyasal analizler kullanılarak incelendi ve CD133'ün luminal epitel kanser hücreli tüm tümörlerde omnipresent eksprese olduğu gösterildi. Bu sonuçlar genetik fare modeli kullanılarak da doğrulandı.

Metastatik kanserlerde CD133

Araştırmacılar, CD133'ün metastatik kolon kanserini baslatan hücrelerin markeri olarak rolünün ileri incelemeleri için, karaciğere metastazlı kolon kanseri olan 19 hastanın karaciger dokularını değerlendirdiler.

11 hasta CD133+ tümöre sahipti. Fakat diğer 8 hastanın tümörle-rinde ölçülebilir seviyede CD133 proteinini bulunmamaktaydı. Özet olarak primer kolon tümörlerindeki tüm epitelyal hücrelerin CD133 eksprese ettiğini bulmalarına rağmen; karacigerden elde edilen metas-tatik kolon kanserlerinin CD133+ ve CD133- hücrelere sahip 2 grup olduğunu buldular.

Bir seri tümör xenograft modeli kullanılarak; CD133+ ve CD133- insan metastatik kolon kanserlerinin CD133- alt grupları immün yetmezlikli farelerde tümör baslatma yeteneğine sahip oldukları gösterilmiştir. Metastatik CD133- hücrelerin daha agresif tümörleri baslattığı ve kanser baslatıcı hücrelerin tipik fenotip markerlerini eksprese ettiği ortaya çıktı.

Makalenin yazarları şu noktaları belirtiyorlar: "CD133 proteinin tümör hücrelerinin büyümesini desteklemesinde rol oynayıp oynamadığı bilinmiyor ve bu dikkatli incelenmesi gereken bir konudur. Ama CD133- hücrelerin tümörögenesis yeteneğine sahip olduğuna ve CD133+ hücrelerden daha agresif büyüyen tümörleri oluşturduguna dair sonuçlarımı; CD133'ün kendi başına tümör büyümesini sağlamasında fonksiyonel bir rolü olmadığını desteklemektedir."

Yazarlar, CD133'ün fonksiyonunu belirlemenin, bu proteinin tümörögenesisdeki rolünü kavramamızı kolaylaştırabileceği sonucunu çıkarmışlardır.

(Bu çalışma Howard Hughes Medical Institute, Ansary Center for Stem Cell Therapeutics, and grants from the National Heart, Lung and Blood Institute ve Mildred-Scheel-Stiftung/Deutsche Krebshilfe tarafından finanse edilmektedir. Araştırmacılar başka finansal ilişkilerinin olmadığını beyan etmektedirler.)

(J Clin Invest.) (MEDSCAPE MEDİKAL HABERLER - MEDSCAPE MEDİKAL NEWS)■

ARTMIŞ KANSER RİSKİYLE İLİŞKİLİ PERİODONTAL HASTALIKLAR

Roxanne Nelson-28 Mayıs 2008-

Araştırmacıların bildirdiklerine göre periodontal hastalıklar kanser riskinde az fakat anlamlı artış ile ilişkili. 'Lancet Oncology'nin Haziran sayısında yer alan bir çalışmada sigara içen ve içmeyenlerde periodontal hastalıklar ile tüm kanser riskleri arasında ilişki bulunmuştur.

Araştırmacılar periodontal hastalıkların çabuk etkilenen hassas immun sistemin bir işareti olabileceğini ya da kanser riskini direkt olarak etkileyebileceğini belirttiler.

Periodontal enfeksiyonların sistemik etkilerinin olduğu daha önceden bulunmuştu. Dişeti hastalığı olan vakalarda dolaşımdaki inflamatuvar markerler artmıştır ve hastalığın şiddeti inflamatuvar markerlerin serum konsantrasyonu ile direkt ilişkilidir. Periodontal enfeksiyonların tedavi edilmesi sistemik inflamatuvar markerlerin serum seviyesini ve endotel disfonksiyonlarını azaltabilir. Ayrıca multidisipliner çalışmaların verileri diyabet, inme ve kardiyovasküler hastalıklar gibi pek çok sağlık sorunuyla ilgili nedensel bağlantı ihtimalini ek olarak belirtmişlerdir. Fakat şu ana kadar confounding (düzeltilemesi mümkün teknik hata) ve biasın (araştırmacının kontrolü dışında düzeltilemeyen teknik hata) göreceli rolleri veya da bu ilişkinin nedensel bileşenleri üzerinde herhangi bir konsensüse varılamamıştır.

Bu çalışmada Londra Kraliyet Üniversitesi'nde (Imperial College London) kanser epidemiyoloğu olan Dominique Michaud, ScD ve meslektaşları ağız sağlığının kanser riskindeki rolünü değerlendirdiler. Sağlık profesyonelleri takip çalışmasından (Health Professionals Follow-Up Study, HPFS) elde edilen veriyi kullanarak kanser insidansı ile periodontal hastalıklar, diş sayısı, diş kaybı arasında bir ilişki olup olmadığını incelediler.

HPFS erkek sağlık profesyonellerini/ uzmanlarını kapsayan bir büyük prospektif anket çalışmasıdır. Çalışma 1986'da başlamıştır ve 40-75 yaş arası 51, 529 Amerikalı erkeği kapsamaktadır. Çalışmaya katılanlar ilk anketten sonra her 2 yılda 1 olan müteakip anketlerde de yer aldılar. Şimdiki analizde ortalama olarak 17,7 yıldır takip edilen 48.375 erkeğin verileri kullanılmıştır.

Bu grup içinde melanom olmayan deri kanserleri ve agresif olmayan prostat kanserleri haricindeki 5720 kanser vakası belgelenmiştir. Araştırmacılar en yaygın olarak şu 5 kanser tipi ile karşılaşmıştır: kolorektal kanserler (n= 1043), deri melanomu (n=698), akciğer kanseri (n=678), mesane kanseri (n=543) ve ileri prostat kanseri (n=541).

Başlangıçta periodontal hastalık hikâyesi olan erkeklerin bu hikâyesi olmayanlara göre hafifçe daha yüksek kanser insidansları vardır (düzeltilmiş hazard oranı [HR] = 1,28). Sigara, diyet faktörleri gibi bilinen risk faktörleri açısından kontrolden sonra da periodontal hastalık hikâyesi olan erkeklerin olmayanlara göre tüm kanser tipleri için daha yüksek bir riske sahip oldukları belirlendi (HR=1,14).

Spesifik kanser yerleşimlerine baktıklarında ise araştırmacılar periodontal hastalık hikâyesiyle akciğer (HR=1,54), böbrek (HR=1,49), pankreas (HR= 1,54) ve kan (HR= 1,30) kanserleriyle anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Başlangıçta az diş olan erkekler (0-16 arası) 25-32 arası diş sahip erkeklerden daha yüksek akciğer kanseri riskine sahiptirler (HR= 1,70). Hiç sigara içmemiş erkeklerde periodontal hastalıklar tüm kanser tiplerinde (HR= 1,21) ve kan kanserlerinde (HR= 1,35) anlamlı bir artışla ilişkili olduğu halde akciğer kanseri için herhangi bir ilişki gözlenmemiştir. Bu çalışmanın pek çok kısıtlamaları vardır. Yazarlar şu noktalara işaret etmektedirler: Periodontal hastalıklar hasta tarafından rapor edilmektedir ve az görülen kanserler

üzerinde çalışmak için yetersiz güçtedir. Acrica kohort tamamen erkeklerden oluşmaktadır bu yüzden sonuçlar kadınlar için genellenememektedir.

Tüm kanser çeşitlerindeki az miktardaki artmış risk periodontal hastalığa sahip olduğunu bildiren erkeklerde bildir-meyenlere göre daha fazla bulunmuştur. “Hiç sigara içmeyenlerde görülen artmış toplam kanser riski fakat artmamış akciğer kanseri riski; habis hastalıklardaki genel olarak artmış riskin sigara tarafından oluş-turan confounding (düzeltilmesi mümkün teknik hata) ten kaynaklanmadığını akla getirmektedir.

“Eğer Periodontal hastalıkların sistemik etkisi ve immün sistemin potansiyel dahlil immün sistem hassaslığının veya gözetim değişikliğinin bir işaretiyse; periodontal hastalıkların kanserler özellikle de hema-tolojik kanserler üzerindeki rolü, ileri araş-tırmaları gerekli kılmaktadır.” sonucunu çıkarmışlardır.

(Bu çalışma Milli Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health) tarafından finanse edilmektedir. Araştırmacılar başka finansal ilişkilerinin olmadığını beyan etmekte-dirler.) Lancet Oncol.

2008; 9: 550 - 558. (MEDSCAPE MEDİ-KAL HABERLER- MEDSCAPE MEDICAL NEWS)■

YENİ DİYABET HASTALARINDA ERKEN YOĞUN İNSÜLİN TEDAVİSİ BETA HÜCRE FONKSİYONLARINI İYİLEŞTİRMEKTEDİR

New York (Reuters sağlık) 22 Mayıs- Lancet'in 24 Mayıs'ta çıkan sayısındaki bir rapora göre yeni teşhis edilmiş tip 2 diya-bet hastalarında erken yoğun insülin teda-visi Beta hücre fonksiyonlarının iyileş-mesine böylece de genişlemiş glisemik remisyonlara sebep olmaktadır.

Bundan önceki çalışmada Dr. Jianping Weng ve meslektaşları (Sun Yat-Sen Üni-versitesi'ne bağlı 3. Hastane, Guangzhou, Çin) böyle bir tedavinin Tip 2 diyabetin doğal seyrini pozitif yönden etkileyebileceğini bildirmişlerdi.

Araştırma ekibi bu konuyu araştırmak için 382 hastanın sonuçlarını inceledi. Bu 382 hastanın tedavileri ya insülinin devamlı subkutan infüzyonu şeklinde ya günlük tekrarlı enjeksiyonlar halinde ya da stand-art ağızdan alınan ajanlarla yapılmaktaydı ve seçimleri rastgele (random) olmuştur. Ajanlarla yapılan tedavi normoglisemiye ulaştıktan 2 hafta sonra durdurulmuş, has-talar yalnız diyet ve egzersiz tedavisine ge-çirilmiştir.

Çalışmanın bildirdiğine göre erken yoğun insülin tedavisi alan hastaların tamamına yakınında hedeflenen glisemik kontrole 4-6 gün içinde ulaşılmıştır. Bunun aksine, o-ral tedavi(OAD) alan hastalarda bu kontro-lü sağlamak için çoğu kez 9 veya daha faz-la güne ihtiyaç duyulmuştur.

İnsülin infüzyonunda ve enjeksiyon proto-kolünde 1 yıllık glisemik remisyon oranları sırasıyla %51,1 ve %44,9 dur. Oral ilaç te-davisinde glisemik remisyon oranı sadece %26,7 dır.

Bazal Beta-Hücre fonksiyonunu gösteren HOMA B ve insüline cevap sonuçları; yoğun insülin rejimleri ile Beta-Hücre fonksiyonlarının geri kazanımını ve korun-masını anlamlı bir şekilde geliştirdiğini göstermiştir.

Konuyla ilgili bir başmakalede Toronto Üniversitesi'nden Dr. Ravi Retnakaran ve Daniel J. Drucker şöyle bir yorum yap-mışlardır; “ilgili biyolojik mekanizmaların ve hedef dokunun Beta-Hücre fonksi-yonlarındaki ayrıcalıklı iyileşmeye katkısı açıklık kazanmamasına rağmen, bu veri-lerin iddia ettiği yoğun insülin tedavisinin Tip 2 diyabetin seyrinde erken kullanımı ileri araştırmaları gerekli kılmaktadır.”

(REUTERS SAĞLIK BİLGİLERİ)■