

Kadın Hastalıkları ve Doğum Alanında Kök Hücre Uygulamaları

Cem Çelik, Nicel Taşdemir

Namık Kemal Üniversitesi Kadın Hast. ve Doğum Bölümü, Tekirdağ, Türkiye

GİRİŞ

Son yıllarda kök ve öncül hücrelere olan yoğun ilgi ve araştırmaların inanılmaz boyutlarda artışı, bu hücre grubunun uzun süreçlerde kendilerini yenileme (self-renewal) ve farklı hücre tiplerine farklılaşabilme (differentiation) gibi davranışsal özellikleri nedeniyle gerçekleşmiştir. Onarımsal tıp bağlamında embriyonik ve erişkin kök hücrelerin kadın hastalıklarında tedavi edici potansiyeli olduğu konusunda görüş birliği mevcuttur. Önümüzdeki süreçte, kök hücre uygulamalarının kadın hastalıkları alanında multidisipliner ekipler tarafından sağlanacağı beklenmektedir[1].

Tarihsel perspektifte, 19. yüzyılın unutulmaz bilim adamları arasında yerini alan patoloji biliminin mimarlarından , aynı zamanda klinisyen , antropolojist ve politikacı Rudolf Ludwig Karl Virshow(1821-1902) her hücrenin başka bir hücreden köken aldığını tanımlamıştır. İlk 'kök hücre' terimi ise 1868'de Ernst Haeckel(1834-1919) tarafından kullanılmıştır. Kök hücre basitçe düşünüldüğünde yaşamın kaynağıdır. Bu zincirin en başında da döllenmiş ovum bulunur. İki haploid gamet hücresinin çok özgün bir araya gelişle meydana gelen zigot adını alan bu oluşum, canlılardaki en yetkin farklanma kapasitesine sahip olan(totipotent) olan hücredir; kısa süre içinde embriyona ve daha sonra da tüm dokuların oluşmasına öncülük eder. Kök hücre bir yandan kendi yedeğini meydana getirirken, bir yandan da yenilenecek dokunun gereksinimi olan ve farklanma yönünde ilerleyecek hücrelere dönüşür[2].Kök hücre bazı terapiler jinekolog ve obstetrisyenler için umut vaat etmektedir. Yakın zamanda, mezenkimal ve kas-kökenli kök hücreler üriner ve anal inkontinans alanında hematopoitik kök hücreler ise jinekolojik tümörlerin tedavisinde (over kanseri) kullanılmaktadır.

Potansiyel kök hücre tedavileri özellikle fistül tamiri, vajinal doku mühendisliği, prenatal trasplantasyon, in utero gen tedavisi, infertilite ve invitro fertilizasyon araştırmaları ve tedavilerini kapsamaktadır[3-6].

1. Üriner ve Anal İnkontinans Tedavisinde Kök Hücre Uygulamaları

Üriner ve anal inkontinans tedavisinde kök hücre kullanımı temel olarak iskelet kas yenilenmesine dayanmaktadır. Üretral ve eksternal anal sfinkter iskelet kası barındırması nedeniyle etkili kontinans sağlamaktadır. İskelet kasları barındırdıkları uydu hücreler nedeniyle kalıtsal bir yenilenme gücüne sahiptirler. Uyarılmış uydu hücreler myoblastları oluşturur. Myoblastlar birleşerek myotübülleri, sonrasında bu myotübüller bir araya gelerek sarkomer yapısını oluşturarak kas iplikçiklerini oluştururlar. Bu işlem sonuç olarak kas yenilenmesini sağlamaktadır. Ne yazık ki, iskelet kas kitlesi içerisinde uydu hücrelerin oranı çok küçüktür. Bu nedenle büyük kas hasarları veya kronik yaralanmalar tamir edilememektedir. Kas biopsisi, in vitro kültür, ve sonrasında myoblastların bazı dejeneratif hastalıkların tedavisi için transplantasyonu ilk kez 1978 yılında ortaya atılmıştır. İnkontinans modelleri bu konsept üzerinden geliştirilmiş olup daha küçük kas dokusu hasarı içermeleri nedeniyle daha çok umut vaat etmektedir. Kök hücre araştırmaları genişledikçe, etki mekanizmalarıyla ilgili teorilerde genişlemektedir. Başlangıçta teori hücrelerin transplantasyonu, kaynaşması, farklılaşması ve fonksiyonel yenilenmesiydi. Fakat şimdilerde potansiyel açıklamalar: (1) direkt kök hücre kaynaşması ve yenilenmesi; (2) lokal kitle etkisi; (3) kök hücrelerin salgıladığı büyüme faktörlerinin etkisiyle trofik etki; (4) bağışıklık sistemi etkisiyle hücre onarımını kapsamaktadır[7,8].

a. Stres Üriner İnkontinans

Stres üriner inkontinans tedavisinde kök hücre araştırmaları hızla gelişmekle birlikte umut vaat etmektedir. Murin transplantlarında kemik iliği ve yağ hücre kaynaklı mezenkimal kök hücreler daha çok kullanılırken insan çalışmalarında daha çok kas dokusundan elde edilen mezenkimal kök hücreler kullanılmıştır. Fakat halen ideal grup belirlenmemiştir.

İletişim Bilgileri

Cem Çelik, MD

Adres : Namık Kemal Üniversitesi, Tekirdağ

Telefon : + 90282 2633010

Fax : + 90282 2633111

Email : cemcel@yahoo.com

Hücrelerin transplantasyon yolları çeşitlilik göstermektedir. Bunlar intraüretral, periüretral ve intravenöz uygulamalardır. Farklılık gösteren diğer bir nokta da hayvanlarda üriner inkontinans oluşturma mekanizmalarıdır. Bunlar siyatik veya pudental sinir kesisi, üretral kriyo veya kimyasal hasarı ve vajinal distansiyon yöntemidir. Bu nedenle tam bir karşılaştırma yapmak zordur. Benzer metodolojiler baz alınarak çalışmalar incelendiğinde 2010 yılında Xu ve arkadaşları ile 2011 yılında Kim ve arkadaşları sıçanlar üzerinde pudental sinir hasarı yaratarak üriner inkontinans modeli oluşturmuşlardır. Yapılan incelemelerde, sıçanlarda üretral kemik iliği kaynaklı kök hücre enjeksiyonunun ardından kaçak nokta basınçlarında (leak point pressure) iyileşme saptanmıştır[9,10]. Yine benzer bir çalışmada, Kinebuchi ve arkadaşları sıçanlarda bu defa uretral hasar toksik madde enjeksiyonu ile sağlanmış olup ardından kemik iliği kaynaklı kök hücre transferi uygulanmıştır. Araştırmacılar bu çalışmada kaçak nokta basıncında iyileşme olduğunu göstermişlerdir. Fakat kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlemlenmemiştir. Bu çalışmada oluşturulan inkontinans modelinin çok daha ciddi ve yaygın olduğu akılda tutulmalıdır. Yine Kinebuchi ve arkadaşları yaptıkları histolojik inceleme sonrasında trasplantasyon grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda çizgili kas dokusuna rastlamışlardır[11].

Kemik iliği kaynaklı kök hücre transplantasyonları dışında, yağ kaynaklı mezenkimal hücreler de bazı çalışmalarda kullanılmış olup farklı yöntemlerle üriner inkontinans modeli yaratılmıştır. Lin ve arkadaşları kemirgenler üzerinde vajinal genişletme yöntemi ile üriner inkontinans modeli oluşturduktan sonra hayvanlara yağ kaynaklı mezenkimal hücre transferi gerçekleştirmişlerdir. Daha sonra yaptıkları incelemelerde kök hücre transeferi yapılan hayvanlarda işeme fonksiyon bozukluğunda düşüş tespit edilmiştir (%33 vs %80 kontrol grubunda)[12,13]. Hayvan çalışmaları neticesinde başarılı sonuçlar alınması üzerine araştırmacılar üriner inkontinansta kök hücre uygulamalarıyla ilgili olarak insan çalışmaları yapmışlardır[14]. Lee ve arkadaşları 39 stres üriner inkontinanslı hastaya transüretral yoldan, kord kanında elde edilmiş kök hücreleri transfer ettikten sonra sonuçları değerlendirmişlerdir. Yapılan incelemelerde 39 hastanın 29'unda, %50 oranında subjektif iyileşme olduğu saptanmıştır. Daha güncel bir çalışmada stres üriner inkontinans

şikayeti olan ve fix üretrası olan 12 bayan hasta çalışmaya dahil edilmiş olup, hastalara deltoid kas biopsisi ile elde edilmiş olan kök hücreler transfer edilmiştir. Hücreler endoskopi eşliğinde tek enjeksiyon ile transfer edildikten sonra hastalar incelenmiştir. 12 ay süresince yapılan takiplerde 3 hastada ped testi negatif olarak saptanmış olup, 7 hastanın ped testlerinde olumlu gelişme var iken işeme fonksiyonlarında iyileşme gözlemlenmemiştir. 2 hastada inkontinans daha kötü yönde ilerlemiştir. Yapılan insan çalışmalarında herhangi bir yan etki gözlemlenmemiş olup en önemli kısıtlayıcı faktör hasta sayısının az olması ve kontrol grubunun olmayışıdır[15]. Daha öncede bahsedildiği gibi kök hücrelerin stres üriner inkontinans tedavisinde nasıl etki gösterdikleriyle ilgili çok fazla görüş ve teori bulunmaktadır. Olasılıklar direkt hücre entegrasyonu, kitle etkisi, trofik etki veya bağışıklık sisteminin etkilenmesi neticesinde olmasıdır. Lin ve arkadaşlarının gerçekleştirdikleri çalışmalarda kök hücreler GFP ile etiketlenmiştir. Yağ kökenli hücrelerin transplantasyonun 4 hafta arkasından yapılan histolojik incelemelerde hücre farklılaşması ve tespit edilen hücrelerin başarılı bir şekilde kaynaşması izlenmemiştir. Fakat sonuçları değerlendirirken rastlanılan olumlu değişiklikler çok yüksek olasılıkla direkt kök hücre kas yenilenmesinden değilde trofik etkilerden olduğu düşündürmektedir. Diğer çalışmalarda etkinin daha çok kitle etkisi nedeniyle olduğunu desteklenmektedir[13]. Kim ve Xu yaptıkları çalışmalarda sıçan üretrasında trasplantasyon sonrasında kas kitlesinde artış olduğunu tespit etmişlerdir. Kontinans gerilemesi fonksiyondan ziyade obstruktif etki ile elde edilmiştir[9,10,16,17]. Sonuç olarak kök hücre transplantasyonu üriner inkontinans modellerinde faydalı bir tedavi yöntemi olmakla birlikte etki mekanizmalarıyla ilgili hala soru işaretleri bulunmaktadır.

b. Anal İnkontinans

Anal inkontinansa, genel kadın popülasyonunun yaklaşık %2-15'inde rastlanılmaktadır[18]. Anal inkontinans sıklıkla doğum eylemi sırasında sfinkter yaralanması neticesinde ortaya çıkmaktadır. Tüm doğum eylemlerinin yaklaşık olarak %0.7-19.3'ü anal sfinkter yaralanmalarına neden olabilmektedir[19]. Doğum sonrasında sfinkter yaralanmalarını tespit edilip onarılmasına rağmen %50'sinde sfinkter hasarı devam edebilmektedir. Anal sfinkter yaralanmaları kas yırtılması, yanlış sfinkter onarımı, uzun süreli sfinkter hipoksisi neticesinde oluşmaktadır. Maalesef

primer veya sekonder sfinkter onarımı sonrasında hastaların cerrahi tedavi ardından 5 yıllık takiplerinde sadece % 30'luk bir kısmında kontinans sağlanmaktadır[20,21]. Myoblastlar, kas kökenli kök hücreler ve mezenkimal kök hücreler anal inkontinans tedavisinde iyi sonuçlar alınabileceğini göstermektedir. Lane ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada GFP ile etiketlenmiş kas kökenli kök hücrelerin trasplantasyon sonrasında anal sfinkter kas hücreleriyle kaynaştığı ve yaşamını devam ettirdiği gözlemlenmiştir. Günümüzde anal inkontinans tedavisinde kök hücre uygulamaları daha çok hayvan çalışmaları[22,23] dayanmakta olup şimdiye kadar sadece bir insan çalışması bildirilmiştir. Bu çalışmada kas kökenli kök hücreler doğum travması neticesinde anal sfinkter yaralanması olan bayanlarda kullanılmıştır. Çalışmaya alınan bayanlar 1 yıl boyunca takip edilmiş olup ilk sonuçlar kök hücre kullanımının olumlu ve güvenilir olduğunu ortaya çıkarmıştır. Hastalar tedaviden 1 yıl sonra değerlendirilirken Wexner İnkontinans Ölçeği, anal sıkma basıncı ve yaşam kalite ölçekleri kullanılmıştır. Bu çalışmada otolog pektoral kas biopsisi neticesinde elde edilen myoblastlar kullanılmıştır. Sonuç olarak, 12. ayın sonunda Wexner İnkontinans Ölçeği skorlamasında ortalama 13.7'lik bir düşüş izlenirken, anal sıkma basınçlarında değişiklik görülmemiş olup, hastaların yaşam kalitelerinde ortalama 30 puanlık bir artış tespit edilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubunun olmaması ve küçük hasta grubu üzerinde gerçekleşmesine rağmen, otolog myoblast transferinin güvenilir, iyi tolere edilebilen bir seçenek olduğu ve anal inkontinans semptomlarını iyileştirebileceği sonucuna varılabilmektedir[24]. Tabiki sonuçların daha anlamlı olabilmesi için daha büyük hasta gruplarıyla daha uzun takip süreleri gerekmektedir. Fakat tüm hayvan deneyleri ve insan çalışmaları neticesinde elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, anal inkontinans tedavisinde kök hücre kullanımı umut vaad etmektedir[24-28].

2. In utero hematopoietik kök hücre transplantasyonu ve gen terapisi

Bazı hastalıklar örneğin; hemoglobopatiler, metabolik hastalıklar ve immun sistem eksiklikleri kök hücre transplantasyonu ile tedavi edilebilmektedir. Transplantasyon doğumdan sonra gerçekleştirildiğinde graft versus host hastalığını riskini minimize etmek için kemik iliği supresyonu amaçlı yoğun myeloablasyon yapılmaktadır. Bu sebeple transplantasyonun hastalık oluşumundan önce yapılması belki gelecekte hastalığın

ortaya çıkmasını engel olabileceği gibi organ fonksiyonlarında korunmasını sağlayabilmektedir. Bu amaçla planlanan in utero kök hücre nakli doğum sonrası nakillere bir alternatif olabilir[29]. Bu tedavi alternatifinin doğum sonrası nakillere göre en önemli avantajı in utero fetusün bağışıklık sisteminin tam olarak gelişmemiş olması ve olası antijenleri daha çok kabul edebilmesidir. Özellikle ikinci trimesterde kemik iliği niş olarak görev alır, bu da nakil yapılan kök hücrelerin dolaşımdaki diğer kök hücrelerle eşit şansa sahip olmasına olanak verir. Bu avantaj kullanılarak hastalıkları doğum öncesi tanısı yapılmalı ve kemik iliği olgunlaşması tam olarak gerçekleşmeden kök hücre nakli yapılmalıdır[30,31]. Sonuç olarak gelecekte hastalıkların önlenmesinde kullanılacak in utero gen terapisi özellikle klinik çalışmalarla desteklenmeli ve geliştirilmelidir.

3. İnfertilite tedavisinde kök hücre

Özelleşmiş hücrelerin dejeneratif hastalıkları modern tıbbın çaresiz kaldığı hastalık grupları arasındadır. Üreme hücreleri de ileri derecede özelleşmiş hücre gruplarındandır. Gerek erkek gerekse kadın üreme organlarının dejeneratif hastalıkları sonrası (prematür ovaryan yetmezlik, varikosel sonrası veya çeşitli çevresel nedenlerle gelişen azospermiler gibi) veya çeşitli konjenital hastalıklar nedeniyle eşey hücreleri geri dönüşümsüz olarak kaybedilmektedir. Söz konusu durumlarda güncel olarak kullandığımız yardımcı üreme teknolojileri faydasız kalmaktadır. Bu noktada kök hücre tedavileri ile üreme hücrelerinin elde edilmesi alternatif olarak karşımıza çıkmaktadır[29]. In vitro fertilizasyon kısırlık tedavisinde son yıllardaki en önemli tedavi şeklidir. Özellikle gamet veya gonadı bulunmayan hastalarda yumurta bağıışı tek opsiyon olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu nedenle çoğu araştırmacı alternatif tedavi yöntemleri arayışı içine girmiştir. Bunların başında da suni olarak gamet oluşturulması gelmektedir. Son yıllarda çekirdek nakli (NT) embriyonik veya erişkin kök hücre teknolojisi yeni alternatifler doğmasına sebep olmuştur. Bu amaçla yapılan somatik hücrelerden veya embriyonik hücrelerde gamet oluşturulması işlemi olan, somatik hücre haploidizasyonu tanımlanmıştır[32]. Bu işlem somatik hücrelerin mayoz bölünmeye zorlanması ve sonuç olarak haploid sayıda kromozom içeren hücreler oluşturulmasıdır. Fakat teorik olarak başarılı bir tanım olsa da pratikte somatik hücrelerden gamet oluşturulması hala bildirilmemiştir. Kadınlarda germ hücrelerinin,

kişinin doğumunda, gonadlarında belirli bir sayıda olduğu ve hayatı boyunca atreziye uğrayarak azaldığı ve reproduktif dönemin sonunda tükendiği genel olarak kabul gören bir teoridir[33]. Allen ve arkadaşları bu teoriyi sorgulamış ratların over korteksinde yeni oluşan oositleri göstermişlerdir[34]. Daha sonra diğerleri de benzer veriler sunmuşlardır fakat bu çalışmaların örneklem büyüklükleri çok küçüktür ve sonuçları sorgulanabilir[35,36]. Bukovsky ve arkadaşları insan overinde korteksin dış kısmındaki bipotansiyel progenitor hücrelerden oositlerin oluştuğunu öne sürmüşlerdir[37,38]. Hayvan deneylerinden, belirgin oosit kaybına rağmen overlerdeki oosit sayılarının stabil kalabildiği görülmüştür. Bu durumda normal fertil periyodun korunması için neo-oogenezin meydana gelmesi gerekir. Yine kemik iliği transplantı sonrası bazı hastalarda donör kaynaklı ovüle olan oositler gösterilmiştir. Blastokistin iç hücre kitlesinden köken alan embriyonel kök hücrelerin(EKH) üç germ yaprağına, germ hücrelerine ve trofoektodermal tabaka hücrelerine dönüşebildiği in vivo olarak gösterilmiştir[39,40]. Fakat bu tarz totipotent bir potansiyel sadece bu hücreler blastokistler veya erken embriyolara verildiğinde gözlenebilmiştir. In vitro olarak bu hücreler üç germ yaprağından çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilse de trofoektodermal ve germ hücrelerine dönüştükleri gösterilememiştir. Son dönemdeki çalışmalar fare EKH'nin in vitro gametleri oluşturan germ hücrelerine dönüştüklerini göstermiştir. Bu hücrelerin bir kısmı mayoza girerek fertilizasyonu desteklerken bir kısmı partonogeneze girmiş ve blastokist benzeri trofoektoderm belirteçlerini eksprese eden yapıları oluşturmuştur[41-43]. In vitro kültüre edilen insan EKH'leri de germ hücrelerine spesifik belirteçleri eksprese etmiştir[44]. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda in vitro olarak hayvan modellerinde elde edilen oositlerin yüksek dejenerasyon oranları ve hızlı şekilde partonogeneze girmesi temel problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Sadece EKH'ler değil erişkin kök hücrelerinin de oosit benzeri hücrelere dönüşebildiği Dyce ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir[45]. Farelerde kemik iliği ve periferik kandaki kök hücrelerden oosit oluştuğu gösterilmiştir[46]. Stabil oositlerin eldesi sonrasında, bu oositlerin fertilize edilebilmesi ve elde edilen konseptusun sağlıklı bir gelişim gösterebilmesi gerekmektedir. EKH'den elde edilen spermle ilgili de çeşitli soru işaretleri mevcuttur. Toyooka ve arkadaşları EKH'den in vitro sperm oluşumunu ortaya koymuş[42], Geijsen ve arka-

daşları da intrastoplazmik sperm enjeksiyonu yöntemiyle blastokist oluşturabildiğini göstermiştir[41]. Fakat bu blastokistin normal olup olmadığı ve normal bir şekilde gelişip gelişmeyeceği ortaya konulamamıştır. Ayrıca in vitro olarak elde edilen bu gametlerin epigenetik statüsü belli değildir. Normal olarak mayoza girip girmedikleri ve doğru maternal ve paternal genetik yapıyı taşıyıp taşımadıkları belli değildir. Halen kök hücrelerden elde edilen germ hücrelerinin mayoza girdiği gösterilememiştir. Germ hücrelerinin eldesi ile ilgili diğer bir problem de EKH'den elde edilen germ hücrelerinin saf olarak elde edilememesi ve diğer hücre tiplerinin de kültür ortamında bulunmasıdır. Sonuç olarak in vitro koşullarda germ hücrelerini oluşturmak mümkün gibi görünmektedir ama konuyla ilgili birçok problem de çözüm beklemektedir. Bu bilgiler ışığında yeni deneyler tasarlanmalı ve elde edilen veriler somatik hücrelerden çekirdek transferi, in vitro embriyo kültürü gibi tekniklerle birleştirilmelidir.

4. Jinekolojik Onkolojide Kök Hücre

Kanserle mücadele günümüz tıbbının en önemli sorunlarından biri olarak önemini korumaktadır. Jinekolojik kanserlerde kadın sağlığını tehdit eden, sık karşılaşılan hastalıklar arasındadır. Günümüzde geliştirilen tarama programları ve sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaşması ile erken tanı ve dolayısı ile tedavi imkanlarının artmasına rağmen özellikle over kanserlerinde hastalığın ileri evrede tanısı problem teşkil etmektedir. Epitelyal over kanserleri, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kansere bağlı ölümlerde 4. sıradadır, jinekolojik kaynaklı kansere bağlı ölümlerde ise 1. sıradadır[47]. Over kanserlerinin tedavisinde karşılaşılan en önemli problem rekürens ve kemorezistansdır. Hastaların %80'ni cerrahi ve kemoterapi kombinasyonuna cevap verirken malesef hastaların %60-80'inde 6 ay ile 2 sene arasında nüks ile karşılaşılmaktadır. Rekürens hastalıkta ise tedaviye cevap %15'e düşmektedir[48].

a. "Kanser Kök Hücreleri";

Tümör içerisindeki tüm neoplastik hücrelerin tümorojenik büyüme kapasitesi olduğu düşünülürken, son yıllarda bu yeteneğe sahip hücrelerin "kanser kök hücreleri" olarak adlandırılan bir hücre alt grubu olduğu teorisi ortaya atılmıştır[49,50]. Kanser kök hücreleri ile ilgili üzerinde konsensus sağlanan son tanım; kendini yenileme özelliğine sahip, heterojen-farklı hücre jenerasyonları oluşturabilen ve tümörü oluşturan hücreler-

dir[51]. Bu hücreler birçok kanser tipi için çeşitli belirteçler ile tanımlanmıştır. “Kanser kök hücreleri” ilk olarak lösemide tanımlanmıştır. Daha sonra diğer solid tümörlerde de gösterilmiştir[50,52,53]. Kanser köken aldığı temel hücreler olarak tanımlanmışlardır. Kanıtlar, bu hücrelerin tümör progresyonunun ve kemoterapi rezistansının temel nedenleri olduğunu gösterir yöndedir[54]. “Kanser kök hücreleri”nin tanımlanması ve karakterlerinin ortaya konulması yeni ve daha başarılı tedavi modaliteleri geliştirilebilmesi için gereklidir. Over kanserinde ilk kez Bapat ve arkadaşları kök hücre benzeri hücreleri tanımladılar[55]. Daha sonra Deng ve arkadaşları, Zhang ve arkadaşları da over kanserinde kanser kök hücrelerini değişik yüzey antijenleri ve belirteçler ile tanımladılar[56,57]. Farklı belirteçlerin tanımlanma sebebinin çeşitli derecelerde diferansiye olan hücrelerin değerlendirilmesine bağlı olduğu düşünüldü[58]. Literatürdeki jinekolojik malignansilerle ilgili çoğu çalışma over kanseri ile ilgili olmakla beraber endometrium kanserinde de kanser kök hücreleri gösterilmiştir. Hubbard ve arkadaşları çeşitli evrelerdeki endometrium kanseri hastalarından aldıkları doku örneklerinde endometrium kanseri kök hücrelerini elde etmiş bu hücrelerin kendilerini yenileme ve tekrar tümör oluşturabilme özelliklerini transplante ettikleri yabancı konaklarda da in vivo ve in vitro olarak göstermişlerdir[59].

b. Kök Hücrelerin Kanser Tedavisindeki Yeri;

Mezankimal kök hücrelerin doku hasarı, inflamasyonun olduğu bölgelere yerleştiği in vivo olarak gösterilmiştir[60]. Bu özellikleri mezankimal kök hücrelerin; sitokinler, apoptozis indükleyicileri, interferonlar ve pro-ilaçlar gibi antikanser ajanların tümör bölgelerine gönderilmesinde taşıyıcı araçlar olarak kullanılmasına imkan vermiştir[61,62]. Ayrıca kemik iliği veya umblikal korddan elde edilen kök hücrelerin direkt olarak tümörler üzerine inhibitör etkileri de gösterilmiştir[63-65]. Ovaryan adenokanser hücreleri üzerinde umblikal kord wathon jelinden elde edilen mezankimal kök hücrelerin inhibitör etkileri gösterilmiştir[66]. Bir çalışmada ise meme ve over kanser hücrelerinin metastazını kolaylaştırıcı yönde etki eden “tümörle ilişkili fibroblastlar”ın gelişiminin kemik iliği kökenli mezankimal kök hücrelerden oluşurken, umblikal kord kökenli mezankimal kök hücrelerden olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile kanser çalışmalarında kord kaynaklı mezankimal kök hücrelerin daha güvenli

olduğu ortaya konulmuştur[67]. Yine başka bir çalışmada endotelial progenitor hücreler kullanılarak metastatik over kanseri modelindeki lezyonlarda CD 8 pozitif T hücre infiltrasyonu modüle edilerek, immün mekanizma üzerinden anti-tümör etki elde edilmiştir[68]. Yine IL 12 eksprese eden adenovirus vektörü taşıyan mezankimal kök hücrelerin over kanseri üzerinde in vivo ve in vitro inhibitör etkileri oluşturmuştur[69]. Allojenik kök hücre nakilleri daha çok hematolojik malignensi tedavilerinde myeloablatif terapiler ile kullanılan bir tedavi şeklidir. İndüksiyon tedavisi sonrası bu hücreler tümöre karşı geliştirilen immün bir cevaba neden olarak graft versus lösemi/tümör (GVL) etkisini oluşturular[4]. Bu etkiden allograftdaki T hücreler sorumludurlar[70]. Fakat bu etkinin oluşumundaki hedef antijenler ve T hücrelerin hangi mekanizma ile bunu gerçekleştirdiği halen net olarak ortaya konamamıştır. Solid tümörler için allojenik hematopoetik hücrelerle yapılmış immünoterapi çalışmaları literatürde mevcuttur. Bu tümörlerden renal karsinom, melanom ve over kanserinin tedaviye cevabı gösterilmiştir[71]. 1990’ların sonunda yüksek doz kemoterapi ile periferik kök hücre infüzyonu ile ilgili faz 1 çalışma yayınlanmıştır[72]. Bu başlangıçtan sonra hematopoetik kök hücrelerin over kanseri tedavisinde kullanımı ile ilgili çalışmalar yoğunlaştı[73]. 2000 yılında graft versus host hastalığı ile ilgili tümöral cevap alındı[74]. Bay ve arkadaşları graft versus lösemi/tümör etkisinden faydalanma düşüncesi ile over kanseri hastalarında allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonunu myeloblatif ve non-myeloblatif rejimlerin ikisi ile de denediler. Cevap oranları değişken olmakla beraber tüm hastalarda tedaviye cevap aldılar[71]. Sonrasındaki başka çalışmalarda da graft versus tümör etkisi over kanserinde gösterildi[75-77].

5. Umblikal kord kanı

Umblikal kord kanı, erişkin ve pediatrik hasta grubunda kullanılmak için kök hücrelerin elde edilebileceği önemli bir kaynaktır. Bu özelliği nedeniyle umblikal kord kanı son birkaç dekada giderek artan bir oranda kullanılmaktadır. Konuyla ilişkili gelişmelere binaen kord kanına talep artmaktadır. Son 20 yılda oluşan talebe yönelik, gelişmekte olan ülkelerde de dahil olmak üzere, çok sayıda umblikal kord kanını saklamaya yönelik bankalar kurulmuştur. Bu bankalarda 400.000 ünitenin üzerinde kan bağışlanmış ve saklanmıştır. Bunların 20.000 ünitesi transplante edilmiştir[78]. Kord kanı bankaları, finansmanı ban-

kalar tarafından yapılan “gönüllülük” veya finansmanı donör tarafından yapılan “özel (kişisel) donasyon” yöntemiyle kordon kanı toplamaktadır. Her ne kadar bir bebeğin kendi saklanan kanına ihtiyaç duyma olasılığı net olarak ortaya konulamamış olsa da, bilim dünyasında da bu yönde bir konsensus olmasına rağmen; özellikle gelişmiş ülkelerde “biyolojik sigorta” olarak pazarlanması sonrası kordon kanı bankacılığında özel donasyon sayısı belirgin olarak gönüllü donasyonun önüne geçmiştir. Kord kanından elde edilen kök hücreler immünolojik özellikleri ile kemik iliği ve periferik kandan elde edilen kök hücrelere göre avantaj sağlamaktadır[79]. Kord kanından elde edilen hücrelerin immün olarak daha immatür olmaları transplantasyon sonrası daha düşük doku reddi insidansı ve düşük şiddette red reaksiyonları ile sonuçlanmaktadır[80-82]. Kord kanından elde edilen kök hücreler hematolojik malignansilerin, kemik iliği yetmezliği sendromlarının, seçilmiş herediter immün yetmezlik sendromlarının ve metabolik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır[83]. Kök hücrelerin klinik kullanımının artışı ile kord kanının ve kord kanı bankacılığının öneminin artması kaçınılmazdır. Kordon kanı doğum sonrasında elde edilen plasentandan 150 ml’lik bir torbaya yerçeki mi kullanılarak kadın hastalıkları ve doğum ekibi tarafından alınır. Sonrasında soğuk tutularak hacmi ölçülür. Bankadan bankaya değişmekle birlikte saklanabilir hacim 60-80 ml arasında değişmektedir. Bunun altındaki hacimler saklanmamaktadır. Ayrıca alınan örneklerdeki total nükleuslu hücre sayısı da 8×10^8 ’in üzerinde olmalıdır. İdeal olarak transplante edilecek kord kanlarındaki CD34 pozitif hücre sayısı da 2×10^6 ’nın üzerinde olmalıdır[84].

BEKLENTİLER

Kök hücre uygulamalarının gelişmesi ile obstetri ve jinekoloji pratiği devrimsel nitelikte değişecektir. Bu bölümde değindiğimiz sınırlı konularda yapılan ve çoğu deneyselini ötesine geçmeyen uygulamalar, kök hücre tedavilerinde kliniğe ilk adımlar olarak değerlendirilebilir. Kök hücrelerin hedef hücrelere doğru daha spesifik yönlendirilebilmesi ve farklılaşma aşamalarının her adımının daha yakından kontrol edilebilmesiyle in vivo uygulamalarda daha net ve tutarlı sonuçlar elde edilmesi mümkün olacaktır. Gerek mezankimal, gerek nöronal, gerekse germinal hücre gruplarının eldesi ve bunların kliniğe uygulanabilmesi ile kadın hastalıkları ve doğum pratiğinde çözülmesi imkansız olarak görülen

birçok patoloji tedavi edilebilir hale gelecektir. Kök hücrelerden gamet eldesi başlı başına bir devrim olup üreme tıbbında çeşitli etik tartışmalarla birlikte yeni bir dönem açacaktır. Kanser kök hücrelerinin eldesi, sadece jinekolojik kanserlerde değil tüm malignitelere hastalığa yaklaşımda ve yeni tedavi protokolleri oluşturulmasında önemli bir adımdır. Özellikle ileri evre, cerrahi ve kemoterapi kombinasyonlarına dirençli olgularda kanser kök hücrelerine yönelik geliştirilmeye çalışılan tedaviler yeni bir umut ışığı yakmıştır. Gerek hematopoetik gerek mezankimal kök hücrelerin over tümörleri üzerinde inhibitör etkilerini ortaya koyan çalışmalarda jinekolojik kanserlerin tedavisinin geleceğinde kök hücre kökenli rejimlerin yer almasının kuvvetle muhtemel olduğunun işaretleridir.

KAYNAKLAR:

- [1] 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;282(5391):1145-7.
- [2] Kök hücre biyolojisi ve klinik uygulamalar/ TÜBA kök hücre çalışma grubu, Türkiye bilimler akademisi raporları 2009(20).
- [3] Lane FL, Jacobs S. Stem cells in gynecology. *Am J Obstet Gynecol* 2012.
- [4] Attar R, Attar E. Use of hematopoietic stem cells in obstetrics and gynecology. *Transfus Apher Sci* 2008;38(3):245-51.
- [5] Deuse T, Seifert M, Phillips N, Fire A, Tyan D, Kay M, Tsao PS, Hua X, Velden J, Eiermann T and others. Human leukocyte antigen I knock-down human embryonic stem cells induce host ignorance and achieve prolonged xenogeneic survival. *Circulation* 2011;124(11 Suppl):S3-9.
- [6] PK L. Myoblast transfer: gene therapy for muscular dystrophy. . 1994.
- [7] Imamura T, Ishizuka O, Kinebuchi Y, Kurizaki Y, Nakayama T, Ishikawa M, Nishizawa O. Implantation of autologous bone-marrow-derived cells reconstructs functional urethral sphincters in rabbits. *Tissue Eng Part A* 2011;17(7-8):1069-81.
- [8] Feki A, Faltin DL, Lei T, Dubuisson JB, Jacob S, Irion O. Sphincter incontinence: is regenerative medicine the best alternative to restore urinary or anal sphincter function? *Int J Biochem*

Cell Biol 2007;39(4):678-84.

[9] Kim SO, Na HS, Kwon D, Joo SY, Kim HS, Ahn Y. Bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation enhances closing pressure and leak point pressure in a female urinary incontinence rat model. *Urol Int* 2011;86(1):110-6.

[10] Xu Y, Song YF, Lin ZX. Transplantation of muscle-derived stem cells plus biodegradable fibrin glue restores the urethral sphincter in a pudendal nerve-transected rat model. *Braz J Med Biol Res* 2010;43(11):1076-83.

[11] Kinebuchi Y, Aizawa N, Imamura T, Ishizuka O, Igawa Y, Nishizawa O. Autologous bone-marrow-derived mesenchymal stem cell transplantation into injured rat urethral sphincter. *Int J Urol* 2010;17(4):359-68.

[12] Lim JJ, Jang JB, Kim JY, Moon SH, Lee CN, Lee KJ. Human umbilical cord blood mononuclear cell transplantation in rats with intrinsic sphincter deficiency. *J Korean Med Sci* 2010;25(5):663-70.

[13] Lin G, Wang G, Banie L, Ning H, Shindel AW, Fandel TM, Lue TF, Lin CS. Treatment of stress urinary incontinence with adipose tissue-derived stem cells. *Cytotherapy* 2010;12(1):88-95.

[14] Carr LK, Steele D, Steele S, Wagner D, Pruchnic R, Jankowski R, Erickson J, Huard J, Chancellor MB. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to treat stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19(6):881-3.

[15] Lee CN, Jang JB, Kim JY, Koh C, Baek JY, Lee KJ. Human cord blood stem cell therapy for treatment of stress urinary incontinence. *J Korean Med Sci* 2010;25(6):813-6.

[16] Sebe P, Doucet C, Cornu JN, Ciofu C, Costa P, de Medina SG, Pinset C, Haab F. Intrasphincteric injections of autologous muscular cells in women with refractory stress urinary incontinence: a prospective study. *Int Urogynecol J* 2011;22(2):183-9.

[17] Fu Q, Song XF, Liao GL, Deng CL, Cui L. Myoblasts differentiated from adipose-derived stem cells to treat stress urinary incontinence. *Urology* 2010;75(3):718-23.

[18] Dudding TC, Vaizey CJ, Kamm MA. Obstetric anal sphincter injury: incidence, risk factors, and management. *Ann Surg* 2008;247(2):224-37.

[19] Kepenekci I, Keskinilic B, Akinsu F, Cakir P, Elhan AH, Erkek AB, Kuzu MA. Prevalence of pelvic floor disorders in the female population and the impact of age, mode of delivery, and parity. *Dis Colon Rectum* 2011;54(1):85-94.

[20] Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, Kenton K, Meikle S, Schaffer J, Spino C, Whitehead WE, Wu J, Brody DJ. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA* 2008;300(11):1311-6.

[21] Richter HE, Fielding JR, Bradley CS, Handa VL, Fine P, Fitzgerald MP, Visco A, Wald A, Hakim C, Wei JT and others. Endoanal ultrasound findings and fecal incontinence symptoms in women with and without recognized anal sphincter tears. *Obstet Gynecol* 2006;108(6):1394-401.

[22] Craig JB, Lane FL, Nistor G, Motakef S, Pham QA, Keirstead H. Allogenic myoblast transplantation in the rat anal sphincter. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2010;16(4):205-8.

[23] White AB, Keller PW, Acevedo JF, Word RA, Wai CY. Effect of myogenic stem cells on contractile properties of the repaired and unrepaired transected external anal sphincter in an animal model. *Obstet Gynecol* 2010;115(4):815-23.

[24] Frudinger A, Kollé D, Schwaiger W, Pfeifer J, Paede J, Halligan S. Muscle-derived cell injection to treat anal incontinence due to obstetric trauma: pilot study with 1 year follow-up. *Gut* 2010;59(1):55-61.

[25] Kajbafzadeh AM, Elmi A, Talab SS, Esfahani SA, Tourchi A. Functional external anal sphincter reconstruction for treatment of anal incontinence using muscle progenitor cell auto grafting. *Dis Colon Rectum* 2010;53(10):1415-21.

[26] Aghaee-Afshar M, Rezaadehkermani M, Asadi A, Malekpour-Afshar R, Shahesmaeili A, Nematollahi-mahani SN. Potential of human umbilical cord matrix and rabbit bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of surgically incised rabbit external anal sphincter. *Dis Colon Rectum* 2009;52(10):1753-61.

[27] Kang SB, Lee HN, Lee JY, Park JS, Lee HS. Sphincter contractility after muscle-derived stem cells autograft into the cryoinjured anal sphincters of rats. *Dis Colon Rectum* 2008;51(9):1367-73.

[28] Lorenzi B, Pessina F, Lorenzoni P, Urbani S, Vernillo R, Sgaragli G, Gerli R, Mazzanti B,

- Bosi A, Saccardi R and others. Treatment of experimental injury of anal sphincters with primary surgical repair and injection of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Dis Colon Rectum* 2008;51(4):411-20.
- [29] Escolar ML, Poe MD, Provenzale JM, Richards KC, Allison J, Wood S, Wenger DA, Pietryga D, Wall D, Champagne M and others. Transplantation of umbilical-cord blood in babies with infantile Krabbe's disease. *N Engl J Med* 2005;352(20):2069-81.
- [30] Troeger C, Surbek D, Schoberlein A, Schatt S, Duller L, Hahn S, Holzgreve W. In utero haematopoietic stem cell transplantation. Experiences in mice, sheep and humans. *Swiss Med Wkly* 2006;136(31-32):498-503.
- [31] Surbek DV, Holzgreve W, Nicolaidis KH. Haematopoietic stem cell transplantation and gene therapy in the fetus: ready for clinical use? *Hum Reprod Update* 2001;7(1):85-91.
- [32] Chen SU, Chang CY, Lu CC, Hsieh FJ, Ho HN, Yang YS. Microtubular spindle dynamics and chromosome complements from somatic cell nuclei haploidization in mature mouse oocytes and developmental potential of the derived embryos. *Hum Reprod* 2004;19(5):1181-8.
- [33] Zuckerman SZ, Weir BJ, Baker TG. The ovary. Academic Press; 1977.
- [34] Allen E. Ovogenesis during sexual maturity. *Am J Anat* 1923(31):439.
- [35] O. S. The ovarian chromosome cycle in a mixed rat strain. *J Morphol* 1929(48):445.
- [36] O. S. Ovogenesis and the normal follicular cycle in adult mammalia. *Mem Univ Calif* 1931(9):119-224.
- [37] Bukovsky A, Caudle MR, Svetlikova M, Upadhyaya NB. Origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human ovaries. *Reprod Biol Endocrinol* 2004;2:20.
- [38] Bukovsky A, Svetlikova M, Caudle MR. Oogenesis in cultures derived from adult human ovaries. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:17.
- [39] Nagy A, Gocza E, Diaz EM, Prideaux VR, Ivanyi E, Markkula M, Rossant J. Embryonic stem cells alone are able to support fetal development in the mouse. *Development* 1990;110(3):815-21.
- [40] Tam PP, Rossant J. Mouse embryonic chimeras: tools for studying mammalian development. *Development* 2003;130(25):6155-63.
- [41] Geijsen N, Horoschak M, Kim K, Gribnau J, Eggan K, Daley GQ. Derivation of embryonic germ cells and male gametes from embryonic stem cells. *Nature* 2004;427(6970):148-54.
- [42] Toyooka Y, Tsunekawa N, Akasu R, Noce T. Embryonic stem cells can form germ cells in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(20):11457-62.
- [43] Hubner K, Fuhrmann G, Christenson LK, Kehler J, Reinbold R, De La Fuente R, Wood J, Strauss JF, 3rd, Boiani M, Scholer HR. Derivation of oocytes from mouse embryonic stem cells. *Science* 2003;300(5623):1251-6.
- [44] Clark AT, Bodnar MS, Fox M, Rodriguez RT, Abeyta MJ, Firpo MT, Pera RA. Spontaneous differentiation of germ cells from human embryonic stem cells in vitro. *Hum Mol Genet* 2004;13(7):727-39.
- [45] Dyce PW, Wen L, Li J. In vitro germline potential of stem cells derived from fetal porcine skin. *Nat Cell Biol* 2006;8(4):384-90.
- [46] Johnson J, Bagley J, Skaznik-Wikiel M, Lee HJ, Adams GB, Niikura Y, Tschudy KS, Tilley JC, Cortes ML, Forkert R and others. Oocyte generation in adult mammalian ovaries by putative germ cells in bone marrow and peripheral blood. *Cell* 2005;122(2):303-15.
- [47] Jemal A, Center MM, Ward E, Thun MJ. Cancer occurrence. *Methods Mol Biol* 2009;471:3-29.
- [48] Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005;294(10):1255-9.
- [49] Presnell SC, Petersen B, Heidearan M. Stem cells in adult tissues. *Semin Cell Dev Biol* 2002;13(5):369-76.
- [50] Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 2001;414(6859):105-11.
- [51] 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(19):9339-44.

- [52] Alvero AB, Chen R, Fu HH, Montagna M, Schwartz PE, Rutherford T, Silasi DA, Steffensen KD, Waldstrom M, Visintin I and others. Molecular phenotyping of human ovarian cancer stem cells unravels the mechanisms for repair and chemoresistance. *Cell Cycle* 2009;8(1):158-66.
- [53] Visvader JE, Lindeman GJ. Cancer stem cells in solid tumours: accumulating evidence and unresolved questions. *Nat Rev Cancer* 2008;8(10):755-68.
- [54] Huang EH, Heidt DG, Li CW, Simeone DM. Cancer stem cells: a new paradigm for understanding tumor progression and therapeutic resistance. *Surgery* 2007;141(4):415-9.
- [55] Bapat SA, Mali AM, Koppikar CB, Kurrey NK. Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 2005;65(8):3025-9.
- [56] Zhang S, Balch C, Chan MW, Lai HC, Mattei D, Schilder JM, Yan PS, Huang TH, Nephew KP. Identification and characterization of ovarian cancer-initiating cells from primary human tumors. *Cancer Res* 2008;68(11):4311-20.
- [57] Deng S, Yang X, Lassus H, Liang S, Kaur S, Ye Q, Li C, Wang LP, Roby KF, Orsulic S and others. Distinct expression levels and patterns of stem cell marker, aldehyde dehydrogenase isoform 1 (ALDH1), in human epithelial cancers. *PLoS One* 2010;5(4):e10277.
- [58] Mor G, Yin G, Chefetz I, Yang Y, Alvero A. Ovarian cancer stem cells and inflammation. *Cancer Biol Ther* 2011;11(8):708-13.
- [59] Hubbard SA, Friel AM, Kumar B, Zhang L, Rueda BR, Gargett CE. Evidence for cancer stem cells in human endometrial carcinoma. *Cancer Res* 2009;69(21):8241-8.
- [60] Chamberlain G, Fox J, Ashton B, Middleton J. Concise review: mesenchymal stem cells: their phenotype, differentiation capacity, immunological features, and potential for homing. *Stem Cells* 2007;25(11):2739-49.
- [61] Fritz V, Jørgensen C. Mesenchymal stem cells: an emerging tool for cancer targeting and therapy. *Curr Stem Cell Res Ther* 2008;3(1):32-42.
- [62] Prockop DJ. Repair of tissues by adult stem/progenitor cells (MSCs): controversies, myths, and changing paradigms. *Mol Ther* 2009;17(6):939-46.
- [63] Ayuzawa R, Doi C, Rachakatla RS, Pyle MM, Maurya DK, Troyer D, Tamura M. Naive human umbilical cord matrix derived stem cells significantly attenuate growth of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2009;280(1):31-7.
- [64] Ganta C, Chiyō D, Ayuzawa R, Rachakatla R, Pyle M, Andrews G, Weiss M, Tamura M, Troyer D. Rat umbilical cord stem cells completely abolish rat mammary carcinomas with no evidence of metastasis or recurrence 100 days post-tumor cell inoculation. *Cancer Res* 2009;69(5):1815-20.
- [65] Khakoo AY, Pati S, Anderson SA, Reid W, Elshal MF, Rovira, II, Nguyen AT, Malide D, Combs CA, Hall G and others. Human mesenchymal stem cells exert potent antitumorogenic effects in a model of Kaposi's sarcoma. *J Exp Med* 2006;203(5):1235-47.
- [66] Gauthaman K, Yee FC, Cheyyatraivendran S, Biswas A, Choolani M, Bongso A. Human umbilical cord Wharton's jelly stem cell (hWJSC) extracts inhibit cancer cell growth in vitro. *J Cell Biochem* 2012.
- [67] Subramanian A, Shu-Uin G, Kae-Siang N, Gauthaman K, Biswas A, Choolani M, Bongso A, Chui-Yee F. Human umbilical cord Wharton's jelly mesenchymal stem cells do not transform to tumor-associated fibroblasts in the presence of breast and ovarian cancer cells unlike bone marrow mesenchymal stem cells. *J Cell Biochem* 2012.
- [68] Mandai M, Hamanishi J, Abiko K, Matsu-mura N, Baba T, Yoshioka Y, Konishi I. Suppression of metastatic murine ovarian cancer cells by transduced embryonic progenitor cells. *Horm Cancer* 2010;1(6):291-6.
- [69] Zhao WH, Cheng JX, Shi PF, Huang JY. [Human umbilical cord mesenchymal stem cells with adenovirus-mediated interleukin 12 gene transduction inhibits the growth of ovarian carcinoma cells both in vitro and in vivo]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2011;31(5):903-7.
- [70] Gorin NC, Labopin M, Fouillard L, Meloni G, Frassonni F, Iriando A, Brunet Mauri S, Goldstone AH, Harousseau JL, Reiffers J and others. Retrospective evaluation of autologous bone marrow transplantation vs allogeneic bone marrow transplantation from an HLA identical related donor in acute myelocytic leukemia. A study of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1996;18(1):111-7.

- [71] Bay JO, Fleury J, Choufi B, Tournilhac O, Vincent C, Bailly C, Dauplat J, Viens P, Faucher C, Blaise D. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in ovarian carcinoma: results of five patients. *Bone Marrow Transplant* 2002;30(2):95-102.
- [72] Schilder RJ, Johnson S, Gallo J, Kindsfather S, Rogers B, Bookman MA, Millenson MM, Boente M, Rosenblum N, Litwin S and others. Phase I trial of multiple cycles of high-dose chemotherapy supported by autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol* 1999;17(7):2198-207.
- [73] Perillo A, Pierelli L, Scambia G, Leone G, Mancuso S. The role of hematopoietic stem cells in the treatment of ovarian cancer. *Panminerva Med* 2002;44(3):197-204.
- [74] Bay JO, Choufi B, Pomel C, Dauplat J, Durando X, Tournilhac O, Travade P, Plagne R, Blaise D. Potential allogeneic graft-versus-tumor effect in a patient with ovarian cancer. *Bone Marrow Transplant* 2000;25(6):681-2.
- [75] Eibl B, Schwaighofer H, Nachbaur D, Marth C, Gachter A, Knapp R, Bock G, Gassner C, Schiller L, Petersen F and others. Evidence for a graft-versus-tumor effect in a patient treated with marrow ablative chemotherapy and allogeneic bone marrow transplantation for breast cancer. *Blood* 1996;88(4):1501-8.
- [76] Ueno NT, Rondon G, Mirza NQ, Geisler DK, Anderlini P, Giralt SA, Andersson BS, Claxton DF, Gajewski JL, Khouri IF and others. Allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplantation for poor-risk patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(3):986-93.
- [77] Childs R, Chernoff A, Contentin N, Bahceci E, Schrupp D, Leitman S, Read EJ, Tisdale J, Dunbar C, Linehan WM and others. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000;343(11):750-8.
- [78] Gluckman E, Rocha V. Cord blood transplantation: state of the art. *Haematologica* 2009;94(4):451-4.
- [79] Askari S, Miller J, Chrysler G, McCullough J. Impact of donor- and collection-related variables on product quality in ex utero cord blood banking. *Transfusion* 2005;45(2):189-94.
- [80] Herr AL, Kabbara N, Bonfim CM, Teira P, Locatelli F, Tiedemann K, Lankester A, Jouet JP, Messina C, Bertrand Y and others. Long-term follow-up and factors influencing outcomes after related HLA-identical cord blood transplantation for patients with malignancies: an analysis on behalf of Eurocord-EBMT. *Blood* 2010;116(11):1849-56.
- [81] Wagner JE, Rosenthal J, Sweetman R, Shu XO, Davies SM, Ramsay NK, McGlave PB, Sender L, Cairo MS. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood* 1996;88(3):795-802.
- [82] Barker JN, Davies SM, DeFor T, Ramsay NK, Weisdorf DJ, Wagner JE. Survival after transplantation of unrelated donor umbilical cord blood is comparable to that of human leukocyte antigen-matched unrelated donor bone marrow: results of a matched-pair analysis. *Blood* 2001;97(10):2957-61.
- [83] Navarrete C, Contreras M. Cord blood banking: a historical perspective. *Br J Haematol* 2009;147(2):236-45.
- [84] Jaime-Perez JC, Monreal-Robles R, Colunga-Pedraza J, Mancias-Guerra C, Rodriguez-Romo L, Gomez-Almaguer D. Cord blood banking activities at a university hospital in northeast Mexico: an 8-year experience. *Transfusion* 2012.