

HASTALIKLARA YENİ YAKLAŞIM: MEZENKİMAL KÖK HÜCRE

Melis Doğanay, Buse Gürcan, Cenk Anıl Olşen, İrem Darka, Dilara Alpan

Danışman: Prof. Dr. Namık Özbek

ÖZET

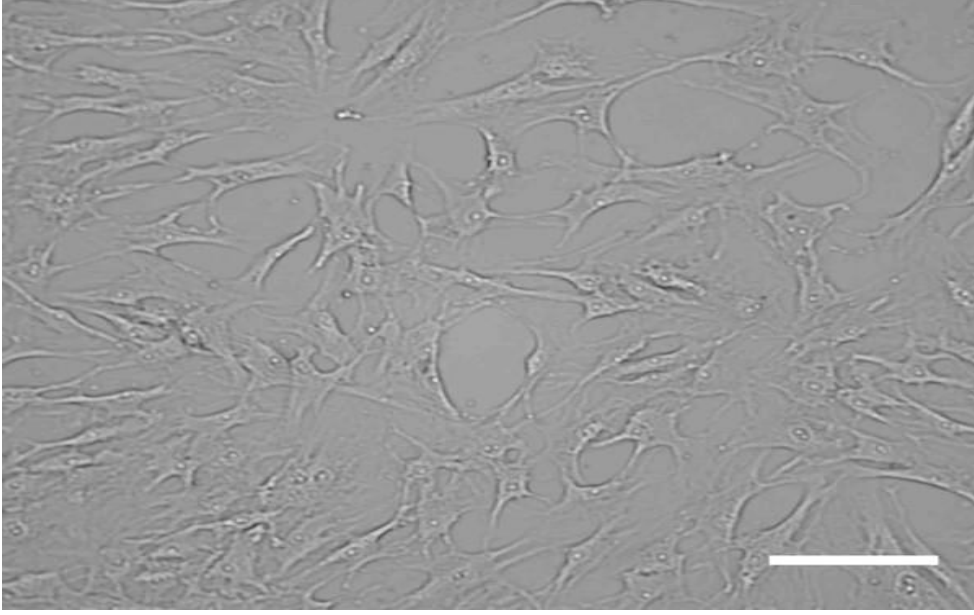
Canlı vücudunda bulunan, kendini yenileyebilen ve aynı zamanda vücudun ihtiyacına göre farklılaşarak diğer doku hücrelerine dönüşebilen hücreler "kök hücreler" olarak bilinmektedir. Farklılaşmamış kök hücrelerin diğer hücrelerden farkı, başlangıçtaki hücrenin karakteristik özelliklerini taşıyan en az bir benzer hücre oluşturabilme ve tek bir hücreden birden fazla hücre serisine farklılaşabilme yeteneğidir. Mezenkimal kök hücreler (MKH), kemik iliğinin stroması içinde yer alan, uzantılı, fibroblast benzeri multipotent hücrelerdir. Mezenkimal kök hücreler başta kemik, kıkırdak, yağ, tendon, stroma gibi bağ doku kökenli hücreler olmak üzere birçok farklı doku hücrelerine dönüşebilirler. Aynı zamanda fibroblast, iskelet kası hücreleri gibi mezodermal hücreler ve mezodermal kökenli olmayan endotel, nöroektoderm gibi çok çeşitli hücrelere farklılaştıkları gösterilmiştir. Çözünebilir faktörler salgılayarak doku ve organ rejenerasyonuna katkıda bulunurlar. İmmünosupresif özellikleri nedeniyle kemik iliği nakli sonrasında greft versus host hastalığının önlenmesi ve tedavisinde kullanıldığı gibi, otoimmün hastalıklar ve kalıtsal hastalıkların tedavisi, transplantasyon ve rejeneratif tıp olmak üzere birçok klinik alanda uygulama potansiyeline sahiptir.

Anahtar Kelimeler: Mezenkimal kök hücre, hastalık, tedavi

GİRİŞ

Mezenkimal Kök Hücre Tanımı

Mezenkimal kök hücreler (MKH), erişkin kök hücre tipidir. Stromal kökenli olmaları nedeniyle genel anlamda "destek hücresi" özelliği taşımaları, MKH'lerin tıbbın birçok alanında kullanım potansiyelinin temelini oluşturmaktadır. Birçok dokudan elde edilebilen, sayıca çoğaltılmaya elverişli, dayanıklı hücrelerdir.



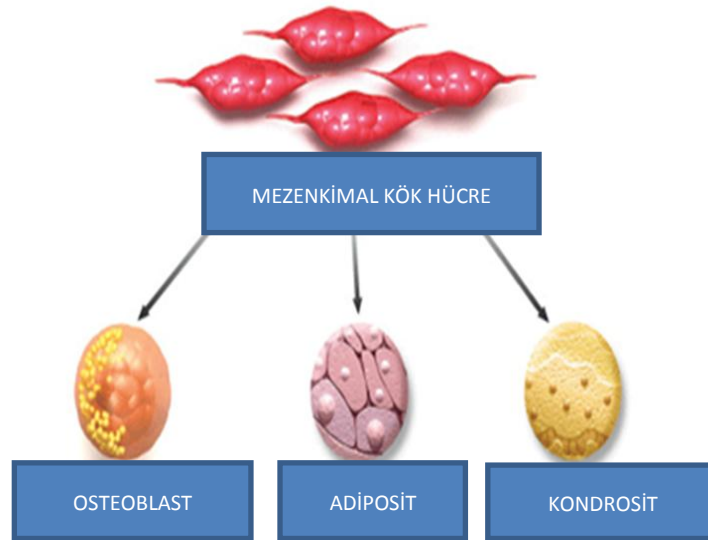
Şekil1: Mezenkimal kök hücre faz kontrast mikroskop görüntüsü

Mezenkimal Kök Hücrenin Tanımlanması

MKH'ler bağ dokunun ana hücreleridir. Yağ, kemik, kıkırdak, kas, tendon, ligament gibi hücelere farklılaşabilir. Bunun yanı sıra tüm dokularda destek hücreleri olan stromal hücrelerinde kökenini teşkil etmektedirler. Bu hücreler ilk kez Fridenstein tarafından tanımlanmışlardır. Fridenstein, FCS (fötal buzağı serumu) kullanılarak yapılan kemik iliği kültürlerinde adezyon yeteneği gösteren, morfolojik olarak fibroblastlara benzeyen hücre kolonilerinin bulunduğunu ve bunların kemik ve yağ hücrelerine farklılaşma yeteneğine sahip olduklarını göstermiştir. Yıllar sonra yapılan çalışmalarda bu hücrelerin hematopoetik özellikte olmayan multipotent kök hücreler olduğu, her üç germ yaprağından köken alan hücelere farklılaşma yeteneği bulunduğu ortaya konmuştur (4). Önceleri, CFU-F (Colonyformingunitfibroblast) ve "Kemik iliği stromalfibroblast"ları denilen bu hücreler daha sonra mezenkimal kök/ stromal hücre olarak tanımlanmışlardır. CD73, CD54 (ICAM-1), CD105, CD39, CD49e ($\alpha 5$ -integrin) gibi belirteçleri ifade ederler. MKH'ler hematopoetik hücrelerin en önemli belirteci olan CD34+ ve CD45'i taşımazlar. Ek olarak MKH'ler HLA class-1'leri de taşırlar (2,3). Ancak MKH'lerin tanımlanmasındaki teknik sorunlar halen aşılammıştır. Bu sorunları aşmak için günümüzde çoğunlukla donör hücre markerları kullanılmaktadır. Buna rağmen yalancı pozitif sonuçlar ciddi bir sorun olmaya devam etmektedir (7).

Mezenkimal Kök Hücre Kaynakları

Organizmanın en zengin kök hücre kaynaklarından biri olan kemik iliği, MKH'ler için ana kaynak sayılmaktadır. Kemik iliğinde, mezodermden köken alan hematopoetik, endotel ve mezenkimal kök hücreler bulunmaktadır. Kemik iliği dışında birçok dokudan da MKH izole edilebilmektedir. Solid dokulardan hücre izolasyonunda enzimatik yöntemler kullanılmaktadır. Kemik, kas dokusu, diş pulpası ve maksillofasial dokular, karaciğer, lipoaspirasyon materyalleri, kordon kanı, kordon stroması, plasenta, amniyon sıvısı, sinovial sıvı, hatta periferik kandan da adezyon özellikleri nedeniyle ayrıştırılarak çoğaltılabilmeleri mümkündür. Son zamanlarda endometriyum ve adet kanından da MKH izole edilmiştir(2).Mezenkimal kök hücrelerin, elde edildikleri dokudan bağımsız olarak plastik doku kültür kaplarına yapışabilme, çok yönlü farklılaşabilme ve bazı yüzey işaretleri taşımaları gibi birçok özelliklerivardır. Periferik kanda MKH varlığı ise tartışmalıdır. Periferik kanda osteojenik farklılaşma yeteneği olan non-hematopoetik ve MKH karakterinde hücreler olduğu gösterilmiştir. Özellikle ağır hasar olan durumlarda, kemik kırığı, multi organ yetmezliği gibi hallerde periferik kandan MKH izole edilebildiği gösterilmiştir.



Şekil 2: Mezenkimal kök hücrenin farklılaştığı diğer hücre çeşitleri

Farklılaşma Potansiyeli

Mezenkimal kök hücrelerin, özellikle rejeneratif tıp uygulamaları için en çok ilgi çeken özelliği, uygun mikro çevre koşullarında başta bağ doku olmak üzere çok çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilme potansiyelidir. Caplan ve arkadaşlarının ardından çeşitli araştırmacılar in vitro koşullarda uygun uyarılarla osteojenik, adipojenik, kondrojenik, miyojenik farklılaşma kapasitelerini ve hematopoetik stroma oluşturabildiklerini göstermiştir. İlerleyen zamanda MKH'lerden pankreas beta hücreleri, hepatosit, endotel ve epiteloid hücrelere dönüşüm olduğu gösterilmiştir (3). Farklılaşmanın transkripsiyon faktörlerini de içeren bir genetik kontrol mekanizması olduğu da gösterilmiştir (2). Ancak uygun koşullar sağlansa bile nöronların farklılaşma potansiyelleri halen tartışmalıdır. Uygun uyarılarla nöronal morfolojiye sahip ve nöronal antijenleri taşıyan hücreler görülmekle beraber bu hücrelerin gerçek nöron özelliklerinde ve fonksiyonunda olduğu kanıtlanmamıştır. Farklılaşma potansiyeli ile ilgili diğer bir konu ise MKH'lerin kendi kökeninden değil de farklı bir doku hücresine farklılaşmasının in vivo koşullarda çok düşük olmasıdır.

Mezenkimal Kök Hücrelerin Klinikte Kullanım Alanları

Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları: Koroner arter damarlarının tıkanması sonucu kalp kasının zedelenmesi bölgesel kalp işlevlerinde önemli kayıplara yol açmaktadır. Hasarlı miyokarda kardiyomyosit sağlayacak MKH aktarılması, günümüzde kalp nakli dışında tedavi seçeneği olmayan hastalar için umut verici görülmektedir (9). Bypass cerrahisi ve reperfüzyon tedavisi bu hastalıklar için eskiden beri bilinen sınırlı tedavi seçenekleri olmalarına rağmen ölüm riskini de arttırmaktadır. Mezenkimal kök hücre tedavisi ile bu hücrelerin hasarlı kalp dokusuna göç etmeleri sonucu doku yenilenmesine bağlı olarak iyileşmenin mümkün olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca bu yöntemin cerrahi bir işlem gerektirmemesi de tercih edilmesinin bir diğer nedenidir (5,8).

Ortopedi Hastalıkları: İskelet sistemi ile ilgili olan gelişimsel anomaliler, kemik enfeksiyonları, travma, osteoartrit ve osteoporoz gibi dejeneratif hastalıklar ve tümörlerde MKH kullanılması yönünde çalışmalar planlanmaktadır (3). Kıkırdak ve kemik onarımı gerekecek hasarlarda, travma ve yaşlılık sonucu ortaya çıkan osteoartrit mezenkimal kök hücrelerin kullanılması daha uygun görülmektedir (9). MKH'ler menisküs tedavisinde de önemli bir alternatif olarak görülmektedir. Tedavi

uygulamaları kırıkta doku hücreleri üzerinde yoğunlaşırken, kemik ve kas dokusuna yönelik MKH uygulamaları için deneysel düzeyde birçok araştırma sürmektedir (7).

Kanser ve İmmün Hastalıklar: İmmüno-supresif, immüno-modulator etkileri nedeniyle MKH'ler otoimmün hastalık tedavisinde umut vericidir. Bu konuda deneysel araştırmalar olmakla beraber klinik uygulama deneyimi günümüzde son derece kısıtlıdır (4). Ancak bu hücrelerin kullanılabilmesi düşünülmektedir.

MKH'ler, radyoterapi ve kemoterapi sonrasında hasar gören kan hücrelerinin yerine konulmasını sağlamak amacıyla kanser tedavisinde de kullanılmaktadır (9).

Sinir Sistemi Hastalıkları: Günümüzde insandaki sinir sistemi hastalıklarının önemli bir kısmında tam iyileşme sağlayan tedavi yöntemleri geliştirilememiştir. Bunlar arasında multipl skleroz, nörodejeneratif hastalıklar ve travmatik sinir kesileri gelmektedir (1). Omurilik yaralanmalarında etkin rejeneratif tedavilerin yakın bir gelecekte mümkün olabileceği yapılan çalışmalar sonucunda gösterilmiştir (6).

Transplantasyon alanı: Mezenkimal kök hücrelerle ilgili klinik deneyim literatürde en fazla ve belki de en başarılı sonuçlar bu alanda (özellikle GVHH tedavisinde) olmuştur. Avrupa'da toplam 50'nin üzerinde hasta tedavi edildiği bildirilmiş ve bunlarda %70'lere varan oranda cevap alınmıştır.

Örneğin; kolon biyopsisi yapılan bir hastada MKH donör kökenli kolon epitel hücreleri gösterilmesi bu hücrelerin immüno-supresif etkileri yanında hasarlı doku rejenerasyonuna katkılarını da düşündürmektedir (11).

Rejeneratif tıp: MKH'lerin belki en ilgi çektiği alan rejeneratif amaçlı kullanımdır. Dış hekimliğinde implantlar, kardiyo-lojide myokard enfarktüsü, spinal kord yaralanmaları, plastik cerrahide yanık tedavisine kadar çok geniş potansiyel kullanım alanı bulunur (11).

Kalıtılabilir hastalıklar: En başarılı sonuçlar osteogenesis imperfektalı hastalarda elde edilmiş; hastaların boylarında uzama, kırıklarda azalma, ve motor fonksiyonlarda düzeltilmeler bildirilmiştir. Ancak bu amaçla tedavi edilen hasta sayısı oldukça azdır (3).Hamilelik döneminde verilen MKH'lerin ise ağır osteogenesis imperfektalı bir fetusta hastalığın çok hafiflemesini sağladığı ve doğum sonrası da ciddi hastalık tablosu oluşumunu engellediği gösterilmiştir. Bu ve benzer hastalıklarda; MKH hazırlama

teknikleri, verilif yolu, hücre sayısı, zamanlama gibi teknik detayların uygunluğu halinde başarılı sonuçlara ulaşılacağı öngörülmektedir.

MKH tedavilerinin gelecek vadeden yararlarından biri de gen tedavisi imkanıdır. Bu hücelere gen aktarımının kolay olması ve deneysel çalışmalarda lökodistrofi gibi modellerde başarı sağlanması kalıtsal hastalıklarda MKH'lerin geniş bir kullanım alanı bulabileceğinin işaretidir. Ancak, bu konuda çalışmalar henüz çok yeni olup uzun deneyim gerektirmektedir.

Mezenkimal kök hücrelerin çeşitli enzimleri salgılayabilme özelliklerinden dolayı eksik olan enzim kaynağı olarak da kullanım potansiyeli olabilir (10).

Mezenkimal kök hücrelerin klinik kullanım açısından avantajları

MKH'lerin bağ dokusu kökenli ve diğer dokulara farklılaşma yetenekleri fazladır. Bağ dokusu kökenli olmaları nedeniyle stromal destek sağlayarak ilgili doku hücrelerinin gelişimine ve fonksiyonuna, çözünebilir faktörler salgılayarak katkı sağlamaları büyük bir avantajdır. Göç etme özellikleri sayesinde hasarlı dokuya ulaşabilirler ve hasarlı hücre ile birleşebilirler. Gen transferi kolaylığı ve dayanıklı olmaları sayesinde gen tedavisi için uygundur. Enzimler (ör. Lizozomal enzim) salgılayarak kalıtsal hastalıklardaki enzim defektlerinin yerine koyulabilme potansiyellerinin olması diğer bir avantajdır (10).

Mezenkimal kök hücrelerin klinik kullanım açısından dezavantajları veya kullanımında zorluklar

MKH'lerin klinik kullanım açısından en önemli dezavantajı sayılarının çok az olması nedeniyle in vitroda haftalarca süren kültürlerde çoğaltılması gereğidir. Bu da ciddi bir teknoloji, alt yapı, deneyim gerektirir ve maliyeti yüksektir (10). Ayrıca bu durum, hücrelerin kültür ortamında pasajlanmaları sonucu maruz kaldıkları çeşitli uyarılar ve faktörlerin etkisiyle fenotipik, immünojenik ve diğer biyolojik özelliklerinde farklılıklara yol açmaktadır.

Mikroorganizma kontaminasyonunun yanı sıra sitogenetik patoloji gelişimi, kültürde hücre yaşlanması, telomer kısalması, kanser gelişimi gibi ciddi riskler de söz konusudur. Diğer bir sorun ise bu hücrelerin immünosupresif özelliklerinin enfeksiyon riskini arttırmada etkili olmasıdır (9,10).

SONUÇ

Nöron, kardiyomyosit, kondrosit gibi farklılaşmış hücreler yaşlanma, travma ve dejeneratif hastalıklar sonucunda ciddi hasarlara uğradıklarında doğal biçimde yenilenemezler. Bu yüzden değişik hücre türlerine farklılaşabilme potansiyeli olan mezenkimal kök hücreler kullanılır. Mezenkimal kök hücrelerin çoğalmalarının kontrol edilebilmeleri halinde, in vitroda gerekli olan hücre tiplerine dönüştürülmeleri mümkün olmuştur. Yeni ilaçların geliştirilmesinde, etkinliklerinin ve sitotoksitelerinin değerlendirilmesinde, gen tedavilerinde, organizmayı oluşturan hücrelerin hasarlanması ya da ölmeleri durumunda MKH'lerin kullanılabilmesi öngörülmektedir.

Günümüzde farklılaştırılan MKH'lerin tedavide kullanılmaları için hücrelerin çoğalma kontrol mekanizmalarının ve genetik yapılarının çok iyi bilinmesi gerekmektedir. Elde edilecek bu hücrelerden oluşturulacak hücre-doku ya da organların hasarlı olan bölgeye aktarılması yerine koyma ve tamir etme tedavilerinin yolunu açacaktır. Bu konuda çalışmalar MKH'lerden in vitro koşullarda belirli şartlar ve ortamlar yaratılarak farklılaştırılmış hücrelerin in vivo ortamdaki davranışlarının araştırılmasını gerektirmektedir. Bugün gelinen noktada MKH uygulamaları gelecekteki tedavi modellerini etkileyecek gibi görünmektedir. Ancak bu heyecan verici noktada bu hücrelerin tedavide kullanılabilmesi için henüz cevaplanması gereken çok sayıda soru ve yapılması gereken uzun takipli klinik çalışma sonuçlarının görülmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ucelli A, Laroni A, Freedman MS. Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 649-56.
2. Ding DC, Shyu WC, Lin SZ. MesenchymalStemCells, Cell Transplantation. 2011; 20: 5-14.
3. Chanda D, Kumar S, Ponnazhagan S. TherapeuticPotential of Adult Bone Marrow-DerivedMesenchymalStemCells in Diseases of theSkeleton. *J Cell Bioc.* 2010; 111:249-57.
4. Ben-Ami E, Berrih-Aknin S, Miller A. Mesenchymalstem cells as an immunomodulatorytherapeutcstrategyforautoimmunediseases, *AutoimmunityRev.* 2011; 10: 410-5.
5. Ke Y,Xiang P, Zhang C, et al. Magnetic Resonance Evaluation of Transplanted Mesenchymal Stem Cells After Myocardial Infarction in Swine, *Can J Cardiol.* 2011; 27:818-25.

6. Özdemir M, Attar A. Omurilik yaralanmasında Kök Hücre Tedavisi. Bilim ve Teknik. 2010; Haziran: 54-5.
7. Kömürcü M, Özkan H. Mezenkimal Kök Hücre Ve Ortopedide Kullanımı, TOTBİD Dergisi. 2006; 5, 130-9.
8. Lai RC, Chen TS, Lim SK. Mesenchymal stem cell exosome: a novel stem cell-based therapy for cardiovascular disease. Regen Med. 2011; 6: 481-92.
9. İnan S, Özbilgin K. Kök Hücre Biyolojisi. Sağlıkta Birikim Dergisi. 2011; 5: 11-21.
10. <http://www.smartrans.hemosoft.com>
11. <http://www.wikipedia.com>