

Kök Hücre Çalışmalarına Dikkat! Erişkin mi Embriyonel mi?

Mehmet Ali ÖZCAN

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İzmir

Kök hücre araştırmalarını değerlendirmek için önce kök hücre kavramı ve kök hücre biyolojisi ile ilgili bazı temel bilgileri gözden geçirmek ve anımsamak gerekir. Kök hücre; kendisini yenileme ve farklılaşma yeteneğindeki hücre olarak tanımlanmaktadır(1). Kök hücrelerle ilgili yakın zamana kadar temel bilgileri uzun yıllardır tedavide de kullanmakta olduğumuz hematopoetik kök hücrelerden elde ettik. Ancak son 10 yıl içinde kök hücre tipleri, temel biyolojik özellikleri, farklı hücre tiplerine farklılaşabilme yetenekleri (plastisite) bu konudaki bilgilerimizin hızla artmasına neden olmuştur. Bu özellikler sayesinde hasarlanmış dokuların tamiri ya da yenilenmesi olanağı tıpta son dönemde yeni bir alanın “rejeneratif tıp” kavramının ortaya çıkmasına ve güncel tartışma alanı olmasına yol açmıştır.

Kök hücreleri farklılaşma kapasitelerine göre gruplandırmak mümkündür. Vücuttaki tüm hücreleri oluşturabilme yeteneğine sahip kök hücreye ki bunun tek örneği zigottur -;totipotent kök hücre denir. Erken embriyonel dönemde 4 hücreden 8 hücreye kadar olan tüm blastomerler totipotent kabul edilirler(1,2).

Bu evreden sonra oluşan blastokist iç hücre kitlesinden elde edilen hücreler ise endoderm, ektoderm ve mezoderm kökenli birçok farklı hücre tipine dönüşme yeteneğindedirler ve bu hücreler pluripotent kök hücreler olarak değerlendirilirler(3).

Gelişimin ilerleyen döneminde bulundukları alan ile sınırlı ya da özel bir uyarı ile ancak farklılaşma yetenekli hücreler olan erişkin tipi kök hücreler bulunmaktadır. Bunun en iyi örneği hematopoetik kök hücrelerdir. Bu hücreler multipotent hücreler olarak kabul edilirler(3-4).

1960'lı yıllardan itibaren kemik iliği nakli şeklinde başlayan hematopoetik kök hücre uygulamaları günümüzde çoğunluğu hematolojik neoplastik durumlarda olmakla birlikte birçok klinik hastalıkta standart uygulama olarak kullanılmaktadır. İster hastanın kendi (otolog), isterse sağlıklı başka bir bireryden (allojeneik) elde edilen hematopoetik hücreler uygulandığında kemik iliğine giderek yerleşim yapmakta ve yeni kan seri hücrelerini oluşturabilmektedirler.

Kök hücre kaynakları değerlendirildiğinde; kemik iliği, periferik kan, kordon kanı, organ spesifik kök hücreler olan erişkin kök hücreler ve blastokistin iç hücre kitlesinden elde edilen embriyonel kök hücrelerden bahsetmek mümkündür.

Hematopoetik kök hücrelerden sadece kan seri elemanları değil farklı bir çok hücre farklılaşabildiğinin gösterilmesi “kök hücre plastisitesi” olarak tanımlanan kavramın ortaya çıkmasına neden olmuştur. Günümüzde yapılan çalışmalarla hematopoetik kök hücreden kemik, kırık, nöral hücreler, pnömositler, deri, kas, epitel, endotel hücreleri, böbrek ve karaciğere ait hücrelerin geliştirilebildiği ve bunların sadece morfolojik değil fonksiyonel olabileceği in vitro çalışmalarda ve bazı hayvan deneylerinde ortaya konmuştur(2-5). Kemik iliğinde hematopoetik kök hücreler dışında tanımlanan kök hücreler de bulunmaktadır.

Bunlardan en sık kullanılanı mezenkimal kök hücre olarak adlandırılan ve kemik iliği stromasında bulunan kemik, kırık, yağ hücresi ve sinir hücrelerini oluşturabileceği gösterilmiş olan hücrelerdir. Günümüzde klinik insan uygulamalarında da sıklıkla tercih edilen bir kök hücre grubudur. Endotelial öncül kök hücre (hemangioblast) son yıllarda damarsal patolojilerin sıklık ve önemi

nedeni ile üzerinde çalışmaların yoğunlaştığı bir başka hücre grubudur. Kök hücre çalışmaları yoğunlaştıkça hücre belirteçleri üzerindeki bilgilerin artışı ile farklı bir başka kök hücre tipi olarak ekto, endo ve mezodermel kökenli birçok hücre tipine dönüşebilen multipotent erişkin öncül hücreler (MAPC) olarak adlandırılan yeni bir hücre tipi daha tanımlanmıştır(2).

Kök hücre plastisitesi kavramında mekanizma olarak farklı yollar tanımlanmıştır. Bir dokuya ait kök hücrenin uygun koşullar altında farklı bir dokuya ait hücreleri oluşturabilmesi transdiferansiyasyon olarak adlandırılır. Kök hücrenin önce daha öncül bir hücreye dönüşüp buradan farklı dokuya ait bir hücre oluşturması ise dediferansiyasyon olarak tanımlanmaktadır. Üzerinde pek çok tartışma var olmakla birlikte farklılaşma da bir başka seçenek hücre füzyonudur.

Embriyonik kök hücreler in vitro fertilizasyon çalışmalarının başlamasının ardından elde edilen bekletilmekte olan embriolarda yapılan çalışmalarda üretilmişlerdir. Bu kök hücreler yüksek telomeraz aktivitesine sahip olup ektoderm, endoderm ve mezoderm kaynaklı hücrelere dönüşebilme yeteneğindedirler. Özellikle yapılan hayvan çalışmalarındaki başarıların yanı sıra kullanımlarında ciddi tıbbi, etik ve dinsel tartışmalar vardır. Embriyonel kök hücre uygulamalarındaki önemli sorunlardan biri "teratom" gelişim riskidir(6-7). Rejeneratif amaçla uygulanan kök hücreler her endoderm (barsak epiteli), mezoderm (diş, kemik, kıkırdak) kökenli hücre ve dokuları içeren teratomlar oluşturabilmektedirler. Bir başka sorun bu hücrelerin allojeneik olması yanı reddedilme olasılığının varlığıdır. Etik ve hukuk açısından pek çok tartışmanın olduğu dünyada farklı ülkelerin farklı bakışlarla yasaklama ya da kontrollü izin ile ancak embriyonel kök hücre araştırmaları gerçekleştirilmektedir. Bu konuda ülkemizde Sağlık Bakanlığı gerekli yasal altyapı sağlanana kadar çalışmaları önce yasaklamış ardından gerekli yönetmelik hazırlanarak uygun etik koşullar altında çalışmaların gerçekleşmesine olanak sağlamıştır.

Erişkin tip kök hücreler açısından bakıldığında zaten yıllardır hematopoetik kök hücre uygulamalarının başarı ile gerçekleştiriliyor olması ve bu hücreler hakkında daha fazla bilgiye sahip olunması, uygulamaların bu kulvarda daha kolay gerçekleşmesini sağlamaktadır. Hem hematopoetik kök hücre hem mezenkimal kök hücrelerin uygulanması ile pekçok klinik çalışma başlamış ve sürmektedir. Bu konuda özellikle kardiyoloji ve nöroloji de uygulamalar dikkat çekicidir.

Hasara uğramış miyokardın yenilenmesi hedefi ile başlayan kök hücre çalışmalarında farklı teknikler ve uygulama zamanları içeren çok sayıda klinik protokol umut verici sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Ancak elde edilen klinik düzelmelerin fonksiyone kalp kasının yeniden oluşması ile sağlandığı ve bunun da uygulanan kök hücrelerin farklılaşması ile olduğu net değildir(5).

Nörolojik uygulamaları öncelikle Horwitz ve arkadaşlarının mezenkimal kök hücre uygulaması ile osteogenezis imperfekta hastalarda elde ettikleri klinik düzelme sonuçları ile umut doğurmuştur(9). Pekçok laboratuvar çalışması ile özellikle embriyonel kök hücrelerden nörolojik başarı beklentisi olmakla birlikte elde edilen kısmi klinik sonuçların temel biyolojik mekanizmalarının aydınlatılması mümkün olmamıştır.

Laboratuvarda neredeyse tüm dokuları elde etmek olası gözükmeyle birlikte fonksiyonel uygulanabilir hücresel tedaviler için daha çok sayıda iyi planlanmış etik kurul onayları ile gerçekleştirilen, temel mekanizmaları ve hücresel trafiği açıklayabilecek çalışmalara gereksinim vardır. Yanıtsız olan sollar için çalışmalar sürmektedir. Uzun vadede rejeneratif tıp geleceğin önemli alanlarından birisi olacaktır. Bu amaçla gerçekleştirilecek çalışmalarda karşı karşıya olunan en önemli sorunlar; etik sorunlar olup tüm uygulayıcıların gelen taleplere karşın bilimsel doğru prensiplerden ayrılmadan iyi planlanmış araştırmalar gerçekleştirmesi gereklidir.

Kaynaklar:

1. Fortier LA. Stem cells: classifications, controversies and clinical applications. Vet Surg. 2005 Sep-Oct;34(5):415-23
2. Verfaillie C. Stem cell plasticity. Hematology. 2005;10 Suppl 1:293-6
3. Herzog EL, Chai L, Krause DS. Plasticity of marrow derived stem cells. Blood. 2003;102(10):3483-93.
4. Martin-Rendon E, Watt SM. Stem cell plasticity. Br J Hematol. 2003;122(6): 877-91.
5. Assmus B, Schachinger V, Teupe C et al. Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction. Circulation 2002;106:3009-17.
6. Thomson JA, Itskowitz J, Sharipo SS et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science. 1998;282(5391):1145-.
7. Stewart R, Stojkovic M, Lako M. Mechanisms of self renewal in human embryonic stem cells. European J Cancer. 2006;42(9):1257-72.
8. Daley GQ, Goodell MA, Synder EY. Realistic prospects for stem cell therapeutics. Hematology. 2003;398-418.
9. Horwitz EM, Gordon PL, Koo WK et al. Isolated allogeneic bone marrow derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imperfecta: Implications for cell therapy of bone. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Jun 25;99(13):8932-7.