

KÖK HÜCRE KAVRAMI

Dr. G. HAYRİ ÖZSAN

Kök hücreler, gerektiğinde kendini yenileyebilme ve farklılaşabilme yeteneğine sahip hücrelerdir¹. Kök hücrelerin güncelliği arttıran ve popüler yapan durum ise embriyoner kök hücre (EH)'lere ilişkin çalışmalar ve erişkin kök hücrelerin köken aldığı dokulardan farklı dokulara değişebilme özelliklerini ortaya koyan (kök hücre plastisitesi) çalışmalarıdır^{1,2,3}. Bu bulgular kök hücrelerin spinal kord yaralanmaları, myokardial infarktüsü, parkinson hastalığı, diabetes mellitus gibi bir çok hastalıkta potansiyel kullanımını gündeme getirmiştir¹. Aslında kök hücrelerin klinik kullanımı yaklaşık 3-4 dekattır hematopoietik kök hücre bağlamında zaten söz konusudur². Kök hücreler EH ve Erişkin (somatik) kök hücre olmak üzere başlıca iki başlık altında incelenebilir.

Kök hücreler farklılaşma kapasitelerine göre totipotent, pluripotent ve multipotent olarak adlandırılabilir. Totipotent kök hücreler teorik olarak bir organizmayı oluşturma kapasitesine sahip hücrelerdir. Pluripotent hücreler ise tüm germ dizilerine (Endoderm, ektoderm, mezoderm) ait dokuları yapma kapasitesine sahiptir. Multipotent kök hücrelerin farklılaşması ise daha sınırlı sayıda hücre dizisindedir¹.

EH'ler blastokistin (genellikle bir haftalık) "inner cell mass (ICM)" olarak adlandırılan iç kısmındaki hücrelerden elde edilerek kültür ortamlarında üretilen hücrelerdir. İlk olarak fare blastokistlerinden yaklaşık 20 yıl kadar önce izole edilmiştir⁴. İnsan ES izolasyon yöntemi ise Dr. James Thomasson ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır⁵. Teorik olarak Totipotent kök hücre kavramına en yakın hücrelerdir^{1,6}. Diferansiye olma ve kendilerini yenileyebilme kapasitesine sahiptirler. Kültür ortamlarında diferansiye olmaksızın 1-2 yıl üremelerini sürdürebilirler^{5,7}. Hücrelerin yaşam süreleri ile yakın ilişki gösteren telomeraz aktivitesi EH'de belirgin yüksektir¹. Yüksek oranda membran alkalin fosfataz aktivitesine sahiptirler ve oct-4 transkripsiyonal faktörünü eksprese ederler⁴. EH'lerin farklılaşma kapasitesi hayvan deneylerinde teratom oluşturma yetenekleri ile değerlendirilebilir⁶. EH'lerin bu özelliği olası teratom oluşturma potansiyelleri nedeni ile de kliniğe bir dezavantaj olarak yansiyabilir. EH için bir başka dezavantaj ise allojenik bağlamda kullanılmaları nedeni ile olası graft rejeksiyonudur. Bu dezavantajı ortadan kaldırmak amacıyla süre giden "somatik hücre nükleer transfer" yöntemi çalışmaları ki klonlamanın temelini oluşturur, teorik olarak otolog kullanılabilmesi nedeni ile oldukça ilgi uyandırmıştır¹. EH kullanımı ve çalışmaları ciddi etik sorunlar nedeni ile bir çok ülkede kısıtlanmış ya da belirli kurallara bağlanmıştır^{1,3}.

Erişkin kök hücrelerin en iyi bilineni hematopoietik kök hücreler olmakla birlikte bir çok dokuya ait kök hücrelerin varlığı ve doku hasarı durumlarında farklılaşarak dokunun bütünlüğünü sağladıkları uzun süredir bilinmektedir¹. İlginç olan ise erişkin kök hücrelerin farklı dokulara ait hücrelere dönüşebilme kapasiteleri yani kök hücre plastisitesidir. Bu kavram aslında uzun yıllardır patoloğların aşına olduğu bir durumdur. Çeşitli dokulardaki metaplaziler kök hücre plastisitesinin önemli bir göstergesi olabilir⁸. Kök hücrelerin başka dokulara farklılaşması birkaç mekanizma ile açıklanabilir. Bunlardan bazıları transdiferansiyasyon ve dediferansiyasyon-rediferansiyasyon kavramlarıdır. Transdiferansiyasyon bir dokuya ait kök hücrenin uygun koşullar altında (ortam-besi yeri) farklı bir dokuya ait hücreleri oluşturmasıdır. Dediferansiyasyon-rediferansiyasyon ise kök hücrenin önce daha ilkel bir hücreye gerilemesi ve buradan tekrar farklılaşarak yeni bir dokuya ait kök hücreye dönüşmesidir^{3,8}. Hangi mekanizma ile olursa olsun diğer bir seriye ait hücrelere dönüşümün fonksiyonel etkinliği halen tartışmalıdır. Bir başka deyişle farklılaşmış hücre yeni bir hücre

gurubunun bir çok özelliklerini yansıtmakla birlikte tüm fonksiyonlarını sergileyemez³. Verfaillie ve arkadaşları Mezenşimal kök hücre çalışmaları esnasında saptadıkları mezenşimal kök hücrelerden bir çok yönden farklılık gösteren (CD34 -, CD44 -, CD45-, CD105-, CD106-, MHC -) “multipotent adult Progenitor cell” kavramını tanımlamışlardır ve bu hücrelerin bir çok özelliği EH'lere oldukça yakındır (SSEA-1 ve oct-4 +)⁹. Allojenik hematopoietik kök hücre nakli sonrasında hematopoietik seriye ait olmayan bazı doku ve organlarda donör kökenli hücrelerin saptanması doku hasarlarının tamirinde bu hücrelerin klinik kullanımını gündeme getirmiştir. Ancak hasarlı dokularda saptanan donör kaynaklı hücrelerin oranı bir çok çalışmada çok düşük oranda bulunmuştur². Bir diğer tartışılmalı konu “hücre füzyonu” kavramıdır. Hücrelerin başka gurup hücrelerle kaynaşarak iki hücreye ait özellikleri sergileyebildikleri bilinmektedir (kromozom sayıları 4n). Hasarlı dokularda saptanan donör orjinli hücrelerin kökeni füzyon mekanizması ile açıklanabilir, ancak bir çok çalışmada füzyon olmaksızın donör hücrelerinin organ spesifik hücrelere dönüşebildiği gösterilmiştir^{2,8,9}.

Sonuç olarak kök hücrelerin yaygın klinik kullanımı zaten yoğun bir şekilde hematopoietik kök hücre alanında başarı ile devam etmektedir. Rejeneratif tıp alanında bir çok hastalıkta kök hücrelerin kullanımı halen yeterli kanıtlara sahip değildir. Kök hücre biyolojisindeki gelişmeler ileriye yönelik önemli beklentileri beraberinde getirmektedir.

Referanslar:

- 1- Fortier LA. Stem cells: classifications, controversies, and clinical applications. *Vet Surg.* 2005 Sep-Oct;34(5):415-23
- 2- Quesenberry PJ, Dooner G, Colvin G, Abedi M. Stem cell biology and the plasticity polemic. *Exp Hematol.* 2005 Apr;33(4):389-94
- 3- Filip S, English D, Mokry J. Issues in stem cell plasticity. *J Cell Mol Med.* 2004 Oct-Dec;8(4):572-7
- 4- Cheng L, Hammond H, Ye Z, Zhan X, Dravid G. Human adult marrow cells support prolonged expansion of human embryonic stemcells in culture. *Stem Cells.* 2003;21(2):131-42
- 5- 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 Nov 6;282(5391):1145-7
- 6- Friel R, van der Sar S, Mee PJ. Embryonic stem cells: understanding their history, cell biology and signalling. *Adv Drug Deliv Rev.* 2005 Dec 12;57(13):1894-903
- 7- Rosler ES, Brandt JE, Chute J, Hoffman R. An in vivo competitive repopulation assay for various sources of human hematopoietic stem cells. *Blood.* 2000 Nov 15;96(10):3414-21
- 8- Fang TC, Alison MR, Wright NA, Poulson R. Adult stem cell plasticity: will engineered tissues be rejected? *Int J Exp Pathol.* 2004 Jun;85(3):115-24
- 9- Verfaillie C. Stem cell plasticity. *Hematology.* 2005;10 Suppl 1:293-6