

## HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

Doç. Dr. Mustafa ÇETİN

### Standart Endikasyonlar

*50 yıldan daha uzun süredir, Hematopoetik Kök Hücre (HKH) olarak isimlendirilen ve kan dokusunu yeniden yapılandırabilen hücre ile ilgili deneysel çalışmalar yapılmaktadır. Bilim adamları hematopoetik kök hücrelerin tedavi amaçlı uygulamalarında özellikle çeşitli kanser ve kan hastalıkları konusunda önemli gelişmeler elde etmişlerdir. Son zamanlarda erişkin kök hücre yanında embriyonik yada fetal kaynaklı kök hücreler elde edilebilmektedir.*

### Giriş

Kan hücreleri; hücre tipi bağışıklık sisteminin devamlılığı ve immün korunmada gereklidir. Olgunlaşmış dokuların bazılarında; deri ve kan hücreleri gibi kendini çok güçlü yenileme özelliği vardır. HKH olarak isimlendirilen hücrelerden kan ve bağışıklık hücreleri şekillenir. Her gün milyarlarca yeni kan hücresi üretilmektedir ve bu hücreler kanın yenilenme sürecinden sorumludur. Bu gerçekler 50 yıldan daha fazla süredir doktor ve ilgili araştırmacılar tarafından bilinmektedir. Böylece birçok hastalığın tedavisinde HKH'den faydalanılmaktadır. Kandaki kök hücreler ile ilgili ilk tanım ve deliller 1945'de letal doz radyasyona kazara maruz kalan insanlarda yapılan çalışmalar sonucunda elde edilmiştir.

Temel araştırmalar, farelerde radyasyon uygulamasından sonra sağlıklı hayvanlardan –donör– yapılan kemik iliği transplantasyonu ile farelerin ölümden kurtulduğu gösterilmiştir. 1960'dan daha önceki yıllarda Till ve Mc Gullach çalışmalara başlamış ve kanın yerleşmesinde sorumlu olan komponenti kemik iliğinde olduğu bulmuşlardır. Onların tariflerinden değişmeden kalan 2 bilgi vardır; Birincisi hemopoetik stem cell'in kendini yenilediği (proliferasyon), ikincisini; ise kan hücreleri ile ilgili olarak çoğalan hücrelerin farklı tiplere değiştiğidir( differansiasyon).

### Hemopoetik kök hücre nedir ?

HKH'ler kendini yenileyebilen kemik iliği yada kandan izole edilebilen hücrelerdir. Değişik özel hücrelere farklılaşabilirler. Kan dolaşımına kemik iliğinden çıkarak gelişebilirler. Aynı zamanda apoptozis denilen programlanmış hücre ölümüne maruz kalabilirler. Aşağıda belirtilen; çok çeşitli hemopoetik kemik iliği stem cell kaynakları bildirilmiştir.

### Kemik İliği:

Kemik iliği, Hemopoetik kök hücrenin klasik kaynağıdır. 40 yıldan daha uzun süredir doktorlar KİT uygulamasını stem cell donörün anestezi altında tipik olarak kalça kemiğini bir şırınga ile delerek kemik iliğinden hücre çekerek yapmışlardır. İlikten elde edilen hücrelerden 1/10-100,000 tanesi kök hücre şeklindedir. Diğer hücreler stromal hücre, stromal kök hücre, progenitor kan hücreleri ve olgun yada olgunlaşmakta olan beyaz ve kırmızı kan hücreleridir.

### **Periferik Kan**

Geçmişte aşırı merak uyandıran kemikten direkt olarak çıkarılan parça ile kemik iliği nakli uygulaması, şimdilerde medikal tedavi için hemopoetik kök hücrenin kaynağından periferik atılmak suretiyle kullanımı ile pratik uygulamaya girmiştir. Doktorlar, klinikte transplantasyonla ilgili olarak, periferik donör kök hücre toplama yeni bir yöntem olarak uygulamaktadırlar. Uzun yıllardan beri sirkulasyondaki kan dolaşımı içinde az sayıda kök hücre ve progenitor hücre olduğu bilinmektedir. Araştırmacılar son 10 yıl içerisinde G-CSF gibi sitokinleri donöre injekte ederek çok sayıda hücreyi kemik iliğinden periferik dolaşıma çıkarabileceklerini bulmuşlardır. Hücrelerin toplanmasında birkaç gün önce G-CSF enjekte edilerek işlem başlanır. Hücre toplanacak donöre doktorlar tarafından ven içine bir tüp yerleştirilerek kan ile arasındaki filtre sistemi sayesinde CD34+ hücre içeren beyaz kan hücreleri toplanır ve kırmızı kan hücreleri tekrar donöre geri verilir. Bu toplanan hücreler %5-10 kadarı stem cell hücresi olmaktadır.

Böylelikle araştırmalar yaygın olarak kök hücre toplanmasında periferik kanı tercih ederler. Doğrusu; periferik CD34 hücreler, aslında değişik derecelerde olgunlaşmış beyaz kan hücreleri, stem cell ve progenitor hücrelerin bir karışımıdır. Süregelen son 3 yılda çoğunlukla otolog ve allojenik KİT için kemik iliğinden ziyade periferik yoldan alınan beyaz kan hücreleri kullanılmaktadır.

### **Umbilikal Kord Kanı**

1980 'lerin sonu ve 1990'ların başında hekimler hemopoetik kök hücre için göbek kordonu ve plasentanın zengin bir kaynak olduğunu farkına vardılar. Bu konuyu gebelik süresince fetusdaki gelişim sürecinde desteklemektedir. Fanconi anemili çocuklarda ilk başarılı umbilikal kordon kanı transplantasyonundan beri bu hücrelerin toplanması ve terapötik amaçlı uygulanmasında hızlı bir gelişme kaydedilmiştir. New York placentanın kan program merkezi NIH tarafından desteklenmekte olan A.B.D deki en büyük insan umbilikal kord kan bankasıdır. Şimdilerde hemopoetik stem cell ihtiyacı olan hastalar için transplantasyon amaçlı 13.000 donör örneği bulundurmaktadır. 1992'den beri umbilikal kord kanı toplamaya

başlamıştır ve hastalar için bu merkezde binlerce ünite kord kanı vardır. Göbek kordon kanı alıcıları tipik olarak çocuklardır. Göbek kordon kanı hemopoetik stem cell için güvenli bir kaynaktır. Son 8 yıldır yeni doğanlarda toplanması giderek artmıştır.

### **Hemopoetik Kök Hücre Tespitinde Hangi Hücre İşaretçileri Kullanılmalıdır?**

1988'de bu hücrelerin tespiti ile ilgili güvenilir değerlendirme amaçlı çalışmalar geliştirilmiştir. Irving Weissman ve arkadaşları fare kan hücrelerin yüzeyindeki protein markerları göstermeyle ilgili çalışmalara odaklanmıştır. Bu araştırmacılar uzun vadede Hemopoetik stem cell ile kan hücrelerini yüksek olasılıklı olarak ilişkilendirilmişlerdir. 4 yıl sonra laboratuvar ortamında insan hücreleri ile ilgili marker belirtilmesi için karşılaştırmalar yapılmıştır. Hematopoetik kök hücre için önerilen yüzey işaretçileri; CD34+, CD59+, Thy1+, CD38 ±, C-kit±, lin-'dir.

### **Hematopoetik Kök Hücrelerin Klinik Kullanımı Nelerdir?**

#### **Lösemi ve lenfoma**

HSC'nin ilk klinik kullanımları arasında beyaz kan hücrelerinin proliferasyonundan kaynaklanan kan kanserlerinin (lösemi ve lenfoma) tedavisi yer almaktadır. Bu uygulamalarda, hastanın kendi kanseröz hematopoetik hücreleri radyasyon veya kemoterapi ile yok edilir, sonra kemik iliği ürünü veya şu an yapıldığı gibi uyumlu donörün periferik dolaşımından toplanan (harvest) HSC transplantasyonu ile yerine konulur (replacement). Uyumlu donör tipik olarak, hücre yüzeyinde kalıtsal olarak benzer human lökosit antijenleri (HLA) bulduran kız veya erkek kardeştir. Kan kanserleri; akut lenfoblastik lösemi, akut myeloblastik lösemi, kronik myeloid lösemi, hodgkin hastalığı, multiple myelom ve non hodgkin lenfomaları içerir.

Transplant sonrası hem infeksiyon hem de graft versus host hastalığından dolayı önemli mortalite riski olmasına rağmen çoğu hasta yıllarla hatta dekadlarla ifade edilen yaşam sürelerine ulaştı. Yazarlar 20 yıl süresince, kemik iliği transplantasyonunun KML'nin fatal bir hastalıktan sıklıkla tedavi olabilen bir hastalığa dönüşmesine katkıda bulunduğunu yazdı. Aynı zamanda, bu sürede kazanılan deneyimler transplantla ilgili çoğu problemi anlamamızı sağladı. Morbidite ve mortalitenin allojenik transplantasyonun kaçınılmaz sonucu olmadığı ve allojenik etkinin hazırlama rejimlerinin antilösemik gücüne ilave olabileceğini ortaya çıkardı.. Artık son zamanlarda garft versus kanser etkisi olarak ifade edilen yeni modalitenin tüm hastalara kazandırılması amaçlanmaktadır.

#### **Kalıtık kan hastalıkları**

Allojenik kemik iliği transplantasyonunun diğer kullanımı, kalıtsal aneminin farklı tipleri ve doğumsal metabolizma defektleri (esansiyel vücut komponentlerini üretmek için veya kimyasal yan ürünleri yıkmak için ihtiyaç duyulan anahtar enzimlerdeki eksikliklerle karakterize genetik bozukluklar) gibi herediter kan hastalıklarının tedavisidir. Kan hastalıkları; aplastik anemi, beta talasemi, Blackfan-Diamond sendromu, globoid hücre lökodistrofisi, orak hücreli anemi, X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom ve Wiscott-Aldrich sendromu. Kemik iliği transplantasyonu ile tedavi edilen doğumsal metabolizma defektleri: Hunter sendromu, Hurler sendromu, Lesch Nyan sendromu ve osteopetrozis. Kemik iliği transplantasyonunun önemli ölüm riski taşıması nedeniyle, genellikle aksi takdirde fatal olacak hastalığın son çaresi olarak kullanılır.

### **Kanser kemoterapisinde hematopoetik kök hücre kurtarma tedavisi**

Hızlı şekilde bölünen kanser hücrelerini hedefleyen kemoterapinin diğer hedefi yine hızlı şekilde bölünen hematopoetik hücreleri kaçınılmaz olarak etkiler. Kanser hastalarına kök hücre transplantasyonu, kemoterapi ile yıkılan hücreleri yerine koymak için yapılabilir. Bu HSC'nin mobilizasyonu ve periferal kandan toplanılmasıyla yapılır. Hastalar yoğun kemoterapi veya radyoterapi kanser hücrelerini öldürürken, hücreler depolanır. İlaçlar hasta vücudunu temizler temizlemez, hastanın depolanmış kök hücreleri transfüzyon yapılır. Hastalar kendi hücrelerini geri aldıkları için immün miss-match veya graft versus host hastalığı riski yoktur. Otolog HSC'nin kullanımındaki bir problem; elde olmaksızın kanser hücrelerinin toplanması ve kök hücrelerle birlikte hastaya yeniden transfüzyon yapılmasıdır. Bir araştırma grubu kanser hücrelerinin ayıklanması ve sadece CD 34 +, Thy-1+ hücrelerin saklanmasıyla kanser hücrelerin yeniden uygulanması önlenemediğini göstermiştir.

### **Kanserin graft versus tümör tedavisi**

HSC transplantasyonunun en şaşırtıcı kullanımlarından birisi, başka türlü tedavi edilemeyen tümörlere saldıracak hücrelerin nakledilmesidir. Son zamanlarda NIH araştırma programındaki bir grup araştırmacı metastatik böbrek kanseri tedavisinde bu yaklaşımı kullandılar. 38 hastanın yarısından biraz azında tümörlerinde azalma mevcuttu. Araştırma protokolleri standart tedaviye dirençli akciğer, prostat, over, kolon, karaciğer ve pankreas gibi diğer solid tümörlerin tedavisi için genişletilmektedir.

Bu deneysel tedavi, periferik HSC toplanan HLA uyumlu kardeşten allojenik kök hücre transplantasyonuna dayanmaktadır. Hastanın immün sistemi baskılanır fakat tamamen yok olmaz, donör hücreleri hastaya verilir ve sonraki 3 ay yakın şekilde donör hücrelerinin

engraftmanını takip etmek için DNA parmak izi (fingerprint) kullanılarak hastanın immün hücreleri ve hastanın kendi kan hücrelerinin yeniden gelişimi monitorize edilir. Aynı zamanda hastanın T hücrelerinin grafta saldırmasını engellemek ve GVH hastalığını azaltmak için hastanın immün sistemide baskılanmalıdır.

Joshi ve arkadaşlarının bir çalışmasında, lösemi hücrelerine ve meme kanser hücrelerine karşı test tüplerinde umbilikal kord kanı ve periferik olarak toplanan insan HSC'nin antitümör aktivitesini göstermiştir. İnsan hücrelerini tolere eden graft uygulanmış fare modelinde, HSC insan lösemi ve meme kanser hücrelerine saldırır. Müdahale edilmemiş kord kanında, tümör hücrelerini öldürme yeteneğine sahip naturel killer hücrelerin olmamasına rağmen, araştırmacılar en azından test tüpünde ve farede IL-5 sitokinleri ile bu hücrelerin aktivite ve sayısını büyük oranda artırabildiklerini buldular.

### **Hematopoetik kök hücrelerin diğer kullanımları**

Sağlam kesin ve HSC'nin diğer hastalıklarda deneysel kullanımını inceleyen sınırlı klinik araştırmalar devam etmektedir. Primer uygulamalar arasında diabetes, romatoid artrit, SLE gibi otoimmün hastalıklar yer almaktadır. Burada vücudun immün sistemi vücut dokularını yıkan sisteme dönüşür. İmmün sistemin yeniden yapılanıp yapılanmayacağı veya yeniden programlanıp programlanmayacağı görmek için kanser tedavilerinde uygulananlara benzer deneysel yaklaşımlar yürütülmektedir.