



Yetişkin Kök Hücrelerin Dünü ve Bugünü

Özkan ŞİMŞEK✉

Kırıkkale Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, 71450 Kırıkkale

Özet: Kök hücreler kendini yenileme, sınırsız bölünme ve birçok hücre tipi veya dokuya farklılaşabilme kapasitesine sahip hücrelerdir. Bu hücreler henüz bölünme aşamasında olan embriyolardan, bebeklerde kordon kanından ve yetişkinlerde kemik iliğinden sağlanabilmektedir. Kök hücrelerin ilk tanımlanmasından bu yana yaklaşık 50 yıl geçmesine rağmen bu hücreler üzerinde sürdürülen çalışmalar son zamanlarda hız kazanmıştır. Kök hücreler üzerinde yapılan çalışmalar, bu hücrelerin fizyolojisi, morfolojisi, gelişimi, çoğalması ve başkalaşımı konusunda önemli bilgiler edinmemizi sağlamıştır. Kan hücrelerine kökenlik eden hemapoetik kök hücrelerinin farklı embriyonik kökenli (ektoderm ve endoderm) hücrelere kaynaklık edebileceğinin ortaya çıkmasıyla, yetişkin kök hücrelere yönelik araştırmalar büyük hız kazanmıştır. Bu derlemede iki ana kök hücre grubundan biri olan yetişkin kök hücreler ve özelliklerinden bahsedilerek uygulama alanları hakkında özlu bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Klinik Uygulama, Kök hücre, Yetişkin

Adult Stem Cells: Past and Present

Abstract: Stem cells have self-renewal, unlimited division and the capacity to differentiate to a variety of cell type or tissue cells. These cells can be provided from embryos in any stage of division, infant cord blood and bone marrow in adults. Although it has been about 50 years since the first discovery of stem cells, the studies carried out on these cells has recently gained momentum. Studies on stem cells have provided important information about physiology, morphology, development, proliferation and differentiation of these cells. The emergence of hemopoietic stem cells, derived from blood cells can turn into embryonic stem cells of differing origins (ectoderm and endoderm), that has greatly increased the studies on adult stem cells. The aim of this review is to give a concise overview of adult stem cells which is the one of two main groups of stem cells, their features and their application area.

Key words: Adult, Clinic Usage, Stem cell

GİRİŞ

Kök hücre, bir canlının vücudunda çok uzun süre bölünmeye devam ederek çoğalabilen ve gerektiğinde değişik doku hücrelerine farklılaşabilen hücrelere verilen addır. Bir başka deyişle, farklı hücre tiplerine dönüşebilme potansiyeline ve kendisini çoğaltabilme gücüne sahip olan hücrelere kök hücre denir (Güneş, 2005; Ural, 2006). Vücudumuzdaki kas, karaciğer ve deri gibi dokulardaki hücreler özelleşmiş hücreler olup, bölündükleri zaman yine kendileri gibi bir hücre oluşturabilirler. Oysa kök hücreler, belli bir doku hücrelerine özelleşmemişlerdir. Bu yüzden aldıkları sinyallerin özelliğine bağlı olarak, özelleşmiş çeşitli doku hücrelerine dönüşebilmektedirler. Alınan bu sinyaller kök hücrelerde farklılaşmayı uyuracak genlerin ekspresyonunu sağlar ve bu da kök hücrenin özelleşmiş doku hücrelerine farklılaşmasına neden olur. Bu dönüşümü sağlayan sinyaller organizmada, ihtiyaca göre ve kontrollü bir şekilde salgılanmakta olup bu mekanizmanın anlaşılmasına ilişkin çalışmalar devam etmektedir (Türkiye Bilimler Akademisi, 2004; Yasuaki ve ark., 2010).

Kök Hücre Tarihiçesi

Kök hücre çalışmaları, ilk olarak 1960'larda hemapoetik kök hücrelerin keşfi ile başlamıştır. Daha sonra bu alanda yapılan çalışmalar, elde edilen olumlu sonuçlar neticesinde günümüze kadar gelişerek devam etmiştir (Térése, 2002).

İnsan ömrünü uzatmanın yolunun, doğum sonrası atılan plasentalarda, kordon hücrelerinde olduğunu söyleyen ülkemiz bilim adamlarından Prof. Dr. Süreyya Tahsin Aygün, kök hücre çalışmalarının öncülerindendir. Kendisi 1950-1960'lı yıllarda hayvanlarda fütal greftler ve kordon kanı greftleri ile çeşitli hastalıkların tedavisinde araştırmalar yapmış ve çeşitli tıp dergilerinde yayınlamıştır (Şahin ve ark., 2005; Çetiner, 2006).

İlk olarak 1967 yılında tanımlanan embriyonal karsinoma hücrelerinin kültür ortamında çoğaltıl-

ması kök hücre çalışmalarında ileri doğru atılmış önemli bir adım olmuştur. O tarihten itibaren günümüze kadar insan ve fare teratokarsinomlarından çok sayıda hücre serisi tanımlanmıştır. Bu hücrelerin diferansiyasyonu; embrioid cisimcikler olarak adlandırılan embriyo benzeri oluşumların meydana gelmesiyle sonuçlanır (Şahin ve ark., 2005).

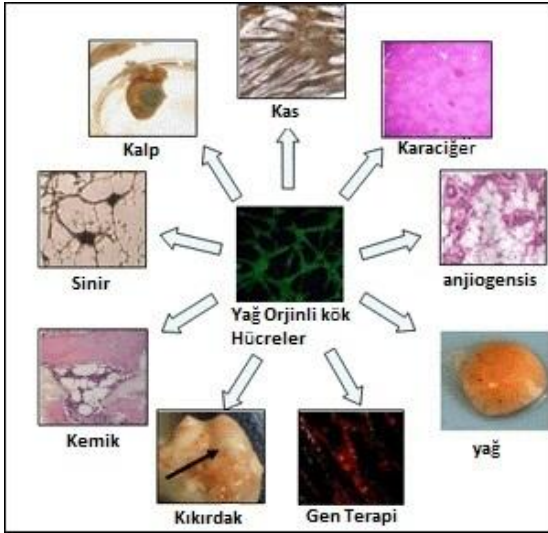
Aynı zaman diliminde; *in vitro* fertilizasyon kliniklerinden alınan embriyolar kullanılarak insan embriyonik kök hücrelerinin üretilmesine yönelik çalışmalar da başlamıştır. İlk insan embriyonik kök hücreleri 1998'de kültüre edilebilmiştir. Bu kök hücrelerin gelecekte, bazı hastalıkların tedavisinde kullanılabilme ihtimallerin artması, bilim çevrelerinde büyük bir heyecan yaratırken, henüz çözümlenememiş etik sorunlar kök hücre çalışmaları için ciddi bir direnç yaratmıştır (Güneş, 2005). Etik kurallar embriyonik kök hücre çalışmalarını sınırlayınca bilim adamları çalışmalarını, etik engelenispeten daha az takılan yetişkin kök hücreleri üzerine yoğunlaştırmıştır. Yetişkin kök hücre kaynaklarının başlıcaları kemik iliği, plasenta ve göbek kordon kanıdır. Ancak son zamanlarda organizmada deri, bağırsak epitel gibi rejenerasyonun fazla olduğu birçok dokudan da kök hücreler elde edilmiştir (Güneş, 2005).

YETİŞKİN KÖK HÜCRELER

Yetişkin kök hücreleri uzun süre kendini yenileyebilme kapasitesine sahip olup, yetişkin dokulardaki öncü hücrelere farklılaşma özelliği gösteren hücrelerdir. Öncü hücreler kısmen farklılaşmış hücreler olup, belirli hücre soylarına farklılaşabilirler. Ancak bu hücreler, kendilerini yenileme kapasitesine sahip değildirler. Yetişkin kök hücreler plasenta, göbek kordon kanı ve kemik iliğinin yanı sıra yetişkin kişilerin birçok dokularından da elde edilebilir. Kök hücre elde edilen dokulardan bazıları; kalp, böbrek, beyin, deri, göz, gastro-intestinal sistem, karaciğer, pankreas, akciğer, meme, ovaryum, prostat ve testis

gibi organlar olarak bildirilmiştir (Blau ve ark., 2001; Güneş, 2005). Her geçen gün konu ile ilgili bilgi birikimimize daha yenileri eklenmektedir.

Yetişkin kök hücreler, buldukları dokuda kendilerine ait bir mikroçevre içerisinde kısa veya uzun bir süre dinlenmede kalabilirler. Bunlar özel mikroçevre içerisinde yüksek telomeraz aktivitesine sahip oldukları halde, embriyonik kök hücrelerle karşılaştırıldıklarında daha kısıtlı bir farklılaşma potansiyelleri vardır ve daha sınırlı sayıda progenitör hücre oluştururlar. Yetişkin kök hücreler, mikroçevrelerindeki değişiklikleri takiben proliferasyon olabiliyorlar veya daha olgun, dokuya özel hücre tiplerine farklılaşabilirler (Şekil 1) (Fuchs ve ark., 2004)



Şekil 1. Kök hücrelerin farklı hücrelere dönüşüm yetenekleri (Anonim, 2012).

Figure 1. The ability to differentiate into the different cell types of stem cells (Anonymous, 2012).

Yetişkin kök hücrelerin kökenleri konusunda henüz kesin bir yargıya ulaşılamamıştır. Bir kısım araştırmacı fetal gelişim sırasında özelliklerini korumuş olan hücreler olduğunu öne sürmektedir. Ancak bu bilgiler tartışmalıdır. Yetişkin kök hücreleri incelerken dokuya özgü kök hücreleri öncü hücrelerden ayırt etmek oldukça zor olmaktadır. Günümüzde hemapoetik kök hücreler, kemik iliği stromal kök hücreleri, kordon kanı kök hücreleri, endotelial

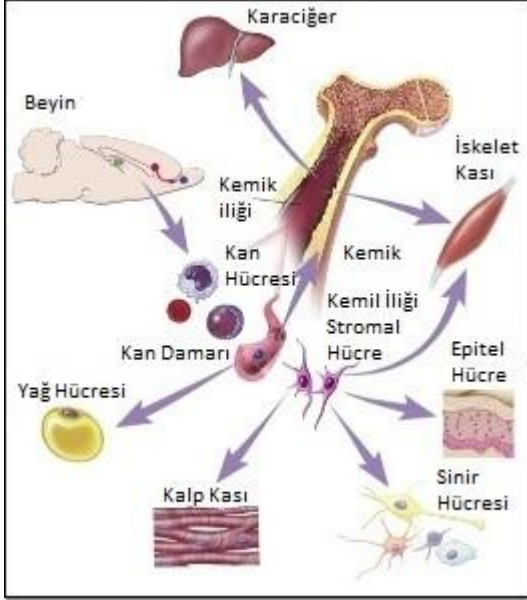
progenitör hücreler, iskelet kası kök hücreleri, kardiyak kök hücreleri, deri ve sindirim sistemindeki epitelial öncü hücreler, pankreas, karaciğer, kornea, retina, diş kökü, omurilik ve merkezi sinir sistemi kök hücreleri üzerinde yapılan araştırmalar artarak devam etmektedir (Korbling ve ark., 2003; Şahin ve ark., 2005; Yasuaki ve ark., 2010). Kemik iliği kök hücreleri ise klinik çalışmalarda etkinliği araştırılan en eski hücre tiplerinden birisi olup yaklaşık 30 yıldır transplantasyon amacıyla klinik uygulamalarda kullanılmaktadır.

Yetişkin Kök Hücrelerin Özellikleri ve Tanımlanması

Tanım olarak, yetişkin kök hücreler organizmanın yaşamı boyunca kendini yenileyebilme özelliğini koruyan hücrelerdir. Yetişkin kök hücrelerin sayıları sınırlıdır, yaralanma veya hastalık sonucunda hasara uğrayan hücrelerin yerini alacak hücrelere yön vererek dokudaki dengenin sağlanmasında görev alırlar. Ancak, kültür şartlarında embriyonik kök hücreler kadar uzun süre özelliklerini koruyarak üretilmemektedir (Atar, 2004). Yetişkin kök hücreler tüm vücuda yayılmışlardır ve buldukları mikroçevre şartlarına göre farklılaşırlar. Örneğin, hemapoetik kök hücreler kemik iliğinde kan hücrelerinin oluşumundan sorumludurlar. Yetişkin kök hücrelerinin belirli bir yerleşimleri olmadığından, elde edilmeleri kolay olmamaktadır. Örneğin kemik iliğinden farklı olarak beyinde, kök hücreler farklı bölgelere dağılmış olarak bulunmaktadır (Atar, 2004).

Yakın zamana kadar, belirli bir dokuda lokalize olan kök hücrelerin farklı bir dokuya ait hücre tipine başkalaşamayacağı düşünülmekteydi. Yetişkin kök hücrelerin embriyonun blastosit evresindeki kök hücreler (pluripotent) ile aynı diferansiyasyon özelliğine sahip olabilecekleri yakın zamanda gösterilmiştir. Bu olasılığın varlığı günümüzde, bilim adamları tarafından büyük ölçüde kabul görmüştür. Bu özellik bilim dilinde "plastisite" olarak adlandırılmaktadır. Kemik iliği kök hücrelerinin iskelet kası hücrelerine farklılaşması, bu olaya örnek gösterilebilir

(Şekil 2) (Ferrari ve ark., 1998). Yetişkin kök hücrelerinin (multipotent) doku kaynağı olarak, tedavi amacıyla kullanılabilmesi için, bu hücrelerin plastisite ve vücut dışında proliferasyon özelliklerinin artırılması yönünde çalışmalar sürdürülmektedir (Coulombel ve ark., 2003).



Şekil 2. Yetişkin hücreler arasındaki plastisite (Olçay ve ark., 2003).

Figure 2. Plasticity of bone marrow-derived stem cells (Olçay et al., 2003).

Yetişkin Kök Hücrelerin Klinikte Uygulama Alanları

Yetişkin kök hücrelerin klinik uygulamalarda gelecekte önemli bir yeri olacağı düşünülmektedir. Bu bakımdan değişik klinik branşlarındaki uzmanların ve bilim adamlarının ilgisini çekmektedir. Embriyonik kök hücrelerin elde edilmesindeki etik ve teknik sorunlardan dolayı birçok hastalığın tedavisinde yetişkin kök hücre kullanımı şimdilik önemli bir yer tutmaktadır. Embriyonik veya yetişkin kök hücre kullanımında hangi hücrelerin hangi durumlarda daha etkin olabileceği konusundaki bilgiler yetersizdir (Filip ve ark., 2003).

Bu hücreler diyabet, parkinson, konjestif kalp hastalıkları, kemik hastalıkları ve karaciğer yetmezliği gibi birçok hastalığın tedavisi için umut vaat

etmektedir (Henningson ve ark., 2003; Lechner ve Habener, 2003). Fibroblast büyüme faktörü varlığında kemik iliği yetişkin kök hücreleri daha yüksek oranda osteojenik, kondrojenik ve adipojenik serilere farklılaşmaktadır. Bu hücrelerin biyolojik destek yapılar içerisine lokal yolla uygulanması, kemik doku bozukluklarının tedavisine yardımcı olabileceği rapor edilmiştir (Cancedda ve ark., 2003). Ayrıca hayvan denemelerinde yetişkin kök hücrelerinin kalp hücrelerine dönüşebileceği gösterilmiştir. Bu gelişmeler miyokard infarktüsünün tedavisi için oldukça umut vermektedir (Abbott ve ark., 2003, Hayashi ve ark., 2003; Timothy ve ark., 2009). İzole hepatositler ise bütün organ nakillerinin yerine hücre tedavisi şeklinde veya yapay biyolojik yapılar üzerine yerleştirilerek doku naklinde kullanılabilir. Daha da önemlisi vücut dışında mutant gen değiştirilerek normal işlev kazandırılan hepatositler bu amaçla kullanılabilirler (Di Campli ve ark., 2003). Pankreas adacık hücre nakillerinin başarıyla sonuçlanması diyabetin kök hücrelerle tedavisine yönelik çalışmaları yeniden gündeme getirmiştir. Bu tedavi yaklaşımında adacık hücreleri yerine henüz farklılaşmamış öncü kök hücreler tercih edilmektedir. Bunun dışında Parkinson hastalarında yıkım süreci sonucunda kaybolan nigral dopaminerjik nöronların kök hücre tedavisi ile yenilenmesine yönelik çalışmalar sürmektedir ve yaklaşık 400 parkinson hastası bu tedavilerden yarar sağlamıştır (Linazasoro, 2003).

SONUÇ

Yetişkin kök hücre plastisitesinin klinikte büyük ölçüde faydalı olabilmesi için, iyi karakterize edilmiş yetişkin pluripotent kök hücrelerin kolay elde edildiği bir kaynağa gerek duyulmaktadır. Eğer pluripotent özelliği, de-diferansiyasyona neden olan *in vitro* manipülasyonlar sonucunda kazanılıyorsa, bu olayların meydana gelme sıklığının ve doğruluğunun artırılabilmesi için hücre serisi değişiminin altında yatan moleküler mekanizma(lar)ın tanımlanması gerekecektir. Açıklanması gereken tehlikeli

bir nokta ise, de-diferansiyasyon (*in vitro*) ve re-diferansiyasyon (*in vivo*) süreçlerinin her zaman için, aberan (hatalı, kuralsız) diferansiyasyona yol açabilecek ve hatta onkojenik olabilecek, istenmeyen genetik değişiklikler olmadan gerçekleşip gerçekleşmeyeceğidir. Pluripotent kök hücreler gerçekten de *in vivo* olarak mevcutlarsa, bunların doğal ortamı ve proliferasyonları ve/veya diferansiyasyon davranışları ve hasar yerinde toplanma yetenekleri klinik kullanılabilirlikleri açısından önemli olacaktır.

Yetişkin kök hücrelerin en önemli avantajlarından birinin, hastadan toplanabilmeleri ve bu nedenle istenmeyen immun yanıtlara yol açmamalarıdır. Ancak, pek çok dejeneratif hastalığın altında yatan mekanizmaların tam olarak bilinmemesi nedeniyle, benzer defektlerin kök hücrelerde veya onlardan gelişen diğer hücre serilerinde de bulunup bulunmadığı bilinmemektedir.

Çeşitli klinik çalışmaların dünya çapında pek çok merkezde sürdürülmesine rağmen, büyük ölçekli bir klinik çalışmanın rasyonel bir şekilde dizayn edilmesinden önce cevaplandırılması gereken çok sayıda pratik ve bilimsel soru bulunmaktadır. İlk olarak; bir organ ya da dokuda fonksiyonel yarar sağlayabilmek için gerekli olacak minimum hücre sayısını belirlemek çok önemlidir. Dolayısıyla akla şu sorular gelmektedir: doku ya da organı onarmak için kaç tane kök hücreye ihtiyacınız olacak? Replasman amacıyla verilen hücreler ne kadar süreyle fonksiyon göstermeye devam edecek? İkinci olarak; hasarlı doku veya organdan, kemik iliği kökenli kök hücreleri olay yerine çekmek üzere açığa çıkan kemoatraktan maddelerin tanımlanması da kritik bir önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

- Abbott JD., Giordano FJ., 2003. Stem cells and cardiovascular disease. *J. Nucl. Cardiol.*, 10, 403-412.
- Anonim, 2012. <http://www.ggacademia.com/default.aspx?pid=54468> [Erişim: 20.11.2012]
- Atar E., 2004. Kök hücreler ve kordon kanı toplanmasında güncel durum. *TJD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi*, 6,58-64.
- Blau HM., Brazelton TR., Weimann JM., 2001. The evolving concept of a stem cell: Entity or function. *Cell*, 105, 829-841.
- Cancedda R., Bianchi G., Derubeis A., Quarto R., 2003. Cell therapy for bone disease: a review of current status. *Stem Cells*, 21, 610-619.
- Coulombel L., 2003. Adult tissue stem cells: definition, identification and therapeutic use. *J. Annu. Diabetol. Hotel Dieu.*, 1-16.
- Çetiner M., 2006. Hücresel Tedaviler Tarihi ve Süreyya Tahsin Aygün. 2. Ulusal Kök Hücre Kongresi Program ve Özet Kitabı, Trabzon, Sayfa;29-34.
- Di Campli C., Nestola M., Piscaglia AC., Santoliquido A., Gasbarrini G., Pola P., Gasbarrini A., 2003. Cell-based therapy for liver diseases. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 7, 41-44.
- Ferrari G., Cusella DE., Angelis G., 1998. Muscle regeneration by bone marrow-derived myogenic progenitors. *Science*, 279, 1528-1530.
- Filip S., Okry JM., Ruska IH., 2003. Adult stemcells and their importance in cell therapy. *Folia Biol. (Praha)*, 49, 9-14.
- Fuchs E., Tumber T., Guasch G., 2004. Socializing with the neighbors: Stem cells and their niche. *Cell*, 116, 769-778.
- Güneş AM., 2005. Kök hücre plastisitesi ve tıptaki kullanım alanları, *Güncel Pediatri*, 36-42.
- Hayashi S., Azuma J., Ogihara T., Morishita R., 2003. Gene therapy for myocardial regeneration. *Nippon Rinsho.*, 61,867-870.
- Henningson CT., Stanislaus JR., Gewirtz AM., 2003. Embryonic and adult stem cell therapy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 111, S745-753.
- Korbling M., Estrov Z., 2003. Adult stem cells for tissue repair a new therapeutic concept? *N. Engl. J. Med.*, 349, 570-582.
- Lechner A., Habener JF., 2003. Stem/progenitor cells derived from adult tissues: potential for the

- treatment of diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 284, 259-266.
- Linazasoro G., 2003. Stem cells: solution to the problem of transplants in Parkinson's disease? *Neurologia*, 18, 74-100.
- Olçay A., Nişancı Y., Sezer M., Özsaruhan Ö., 2003. Kardiyolojide güncel kök hücre uygulamaları. *Türk Kardiyol. Dern. Arş.*, 31,776-780.
- Şahin F., Saydam G., Omay SB., 2005. Kök hücre plastisitesi ve klinik pratikte kök hücre tedavisi. *Turk. J. Hematol. Oncol.*, 15,48-56.
- Térèse M., 2002. History of haematopoietic stem-cell transplantation. *Nat. Rev. Cancer*, 2, 231-238.
- Timothy JN., Almudena MF., Satsuki Y., Carmen PT., Yasuhiro I., Andre T., 2009. Repair of acute myocardial infarction by human stemness factors induced pluripotent stem cells. *Circulation*, 120, 408-416.
- Türkiye Bilimler Akademisi, 2004. Kök hücre araştırmalarında güncel Kavramlar, Türkiye Bilimler Akademisi Raporları, Sayı; 7.
- Ural AU., 2006. Kök hücreler, *TOTBİD Dergisi*, 5, 140-145.
- Yasuaki O., Yasuhide Y., Hiroe O., Mika T., Yoshihiro K., Mari S., Yoko K., Koji H., Shigeru S., Katsuhisa H., Shunsuke Y., Hajime O., 2010. Induction of pluripotent stem cells from human third molar mesenchymal stromal cells. *J. Biol. Chem.*, 285, 29270-29278.