

KÖK HÜCRE BİYOLOJİSİ VE PLASTİSİTESİNDE GÜNCEL KAVRAMLAR**Emin KANSU**

Hacettepe Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü ve Hematopoietik Stem Hücre Transplantasyon Ünitesi, ANKARA
ekansu@ada.net.tr

ÖZET

Kök hücreler, bölünerek kendini yenileyen ve kan, karaciğer ve kas gibi özelleşmiş, görev yapan organları oluşturan ve farklılaşma yeteneğinde olan hücrelerdir. Bu hücreler, totipotent, pluripotent ve unipotent kök hücreler olarak üç grupta incelenmektedirler. Kök hücreler, kemik iliğinde, periferik kan ve kordon kanında bulunurlar. Embriyonik kök hücreler erken evredeki blastositlerden elde edilmekte, in-vivo ve in-vitro şartlarda birçok hücre türüne farklılaşma gösterebilmektedir. Embriyonik kök hücre, embriyoda erken evrede bulunan totipotent kök hücreler olarak tanımlanırlar. Embriyonik kök hücreleri, in-vitro olarak döllenen ve ihtiyaç fazlası embriyolardan veya istemli sonlandırılan gebeliklerden elde edilmektedir. Embriyonik ve mezodermal kök hücrelerinin sağlık bilimlerinde tedavi amacıyla çok geniş uygulama alanlarına sahip olacağı beklenmektedir. Embriyonik kök hücreler üzerindeki temel bilimsel araştırmaların, bu hücrelerin yakın gelecekte klinikte tedavisi mümkün olmayan birçok hastalığa açılım getirecek şekilde kullanımını olanaklaştırması beklenmektedir. Böylece kendini yenileme ve onarım kapasitesi olmayan hücrelerin kaybına bağlı olarak gelişen hastalıklar tedavi edilebilecektir. Bunlar arasında Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, kaza sonucu oluşan felçler ve nöronların hasarıyla gelişen diğer dejeneratif hastalıklar, kalp krizi sonucu oluşan kalp kası yetmezliği, osteoartrit veya çeşitli nedenlerle oluşan kırık ve kemik kayıpları, kanser ve bağışıklık sistemi hastalıkları ile şeker hastalığı sayılabilir.

Anahtar sözcükler: embriyonik kök hücreler, kök hücreler, rejeneratif tıp

SUMMARY**Current Perspectives on Stem Cell Biology and Plasticity**

Multipotent stem cells are found in mature tissues and are formed by the body to replace worn-out cells in tissues and organs. Hematopoietic stem cells (HSCs) are present in peripheral blood, bone marrow and cord-blood and are capable to give rise to blood and immune system cells. The potential uses of HSCs in the therapy of human diseases continue to progress very rapidly. Embryonic stem cells (ESCs) are pluripotent cells derived from blastocysts that can be propagated indefinitely undifferentiated in vitro, can differentiate to all cell lineages in vivo and can be induced to differentiate to all cell lineages in vivo, and can be induced to differentiate to most cell types in vitro. ESCs are unrestricted in their pattern of differentiation mainly to the somatic and germ cell lineages. ESCs can also be manipulated to differentiate into a diversity of cell types. ESCs have been utilized in applied research to provide a source of stem cells for the amelioration and treatment of human diseases which can not be treated by conventional techniques and modalities. The ability of tissue-specific stem cells to differentiate to cell types different from the tissue of origin has been defined as "stem cell plasticity". The notion of using adult stem cells in some therapies is very attractive. Methods for transplanting stem cells need to be developed. It will be crucial to ensure that the transplanted cells are located in the tissues and function properly in heart, neural tissues and other organs. The use of embryonic stem cells in regenerative medicine raises ethical, legal and social concerns among the public. These new approaches may also offer an another advantage of overcoming the problem of tissue rejection in transplantation.

Keywords: embryonic stem cells, regenerative medicine, stem cells

Kök hücre araştırmaları konusunda bugüne kadar ulaşılan nokta gelecek için büyük umut vaat etmektedir. Organ veya doku transplantasyonunun tek tedavi seçeneği olduğu hastalıklarda uygun verici teminindeki zorluk tedavi şansını engelleyen en önemli etmendir. Kök hücre araştırmaları istenildiği doğrultuda gelişirse hasta kişilere nakil uygulanmasında yeni bir hücre kaynağı oluşturabilecektir. Ayrıca kök hücrelerin, kendini yenileme yeteneği zayıf olan doku ve organların yenilenmesi amacıyla kullanımı önemli bir konu olarak gündemde bulunmaktadır.

HEMATOPOEZ VE KÖK HÜCRELERİ

İnsan organizmasında eritrositler, miyeloid hücreler, trombositler kemik iliğindeki kök hücreleri tarafından başlatılan farklılaşma ve matürasyon süreci sonucunda oluşmaktadır. Kök hücreleri kendilerini yenileyebilme, proliferasyon ve farklılaşma özelliklerine sahiptirler. Kök hücrelerinin çok primitif olan ve birçok yönde farklılaşma gösterebilen tipleri eritroid seri, miyeloid seri ve megakaryositik seri ile lenfoid serilerin herbiri için birer unipotansiyel kök hücre olduğu kabul edilmektedir.

Kök hücreler, bölünerek kendini yenileyen ve kan, karaciğer ve kas gibi özelleşmiş, görev yapan organları

oluşturabilen ve farklılaşma yeteneğinde olan hücrelerdir. Bu hücreler, totipotent, pluripotent ve unipotent kök hücreler olarak üç grupta incelenmektedirler^(10,19) (şekil 1).

Kök hücreler

Bölünerek kendini yenileyerek (self-renewal) sayılarını devamlı sabit tutan, kan, karaciğer ve kas gibi özelleşmiş, görev yapan organları oluşturabilen ve farklılaşma yeteneğinde olan primitif nitelikte olan hücrelerdir^(10,19).

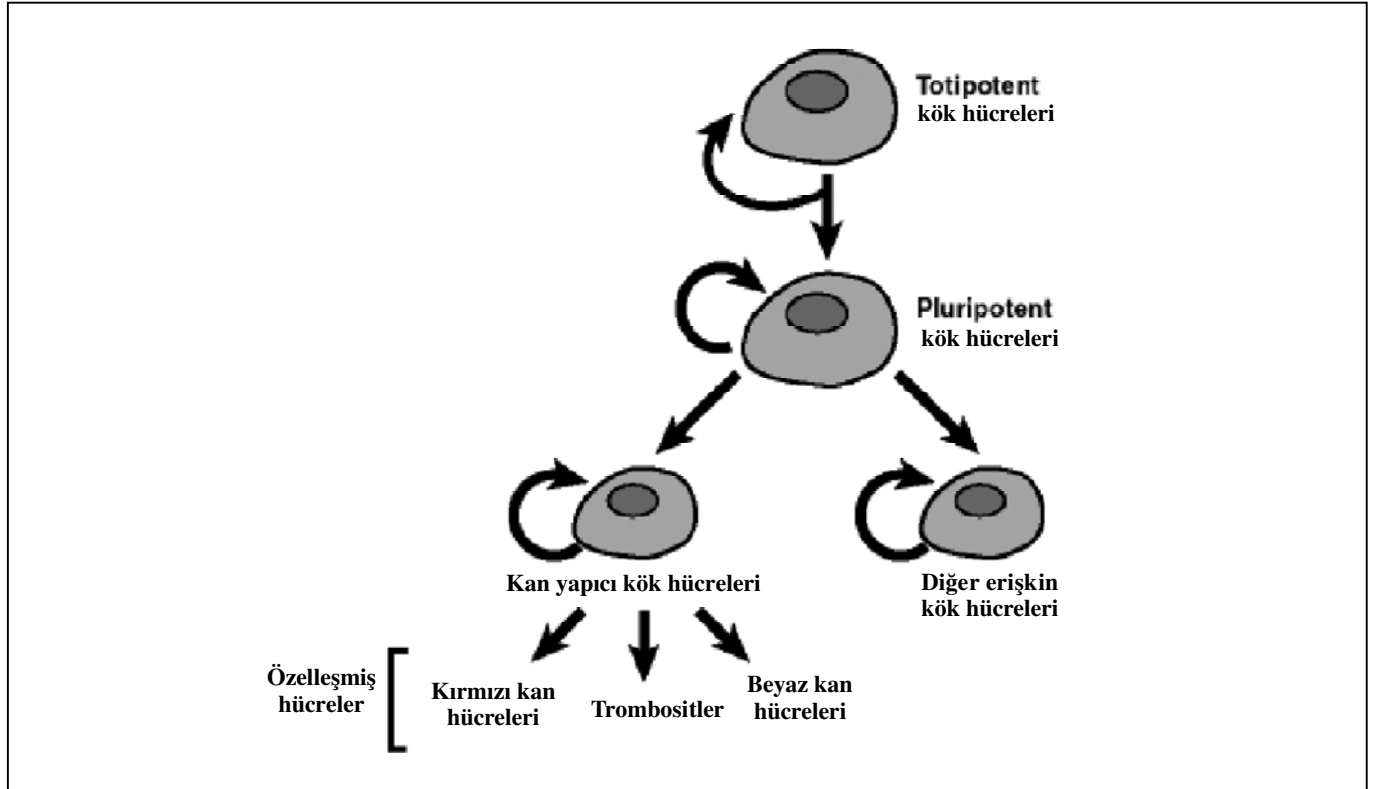
Türleri :

a. Totipotent kök hücreler: Sınırsız farklılaşma ve farklı yönlere gidebilme özelliğinde olan kök hücrelerdir. Bu hücreler embriyo, embriyo-sonrası tüm doku ve organlar ile embriyo-dışı membranların ve organların kaynağını oluşturan kök hücre türleri olarak tanımlanırlar. Bu hücreler embriyo, bütün embriyo-sonrası doku ve organlar ile embriyo-dışı membranları ve organları veren kök hücreleridir (şekil 1).

b. Pluripotent kök hücreler: Organizmada birçok dokunun oluşmasına kaynak oluşturan kök hücrelerdir (şekil 1).

c. Unipotent kök hücreler: Multi-potansiyel kök hücresi ve bu hücrelerin bölünmeleri sonucu oluşan ve tek bir yönde farklılaşmak üzere programlanmış bulunan hücrelerdir (şekil 1).

şekil 1: Kök hücrelerin totipotent, pluripotent ve unipotent türleri.



Erişkin kök hücresi, erişkin dokularda bulunabilen ve birçok hücreye dönüşebilen kök hücrelerdir.

Hematopoietik kök hücresi, kemik iliğinde, bebek göbek kordon kanında ve çevre kanında bulunan ve özel yöntemlerle erişkinde belli büyüme faktörlerinin yardımı ile üretilebilen ve kan hücrelerine dönüşebilen kök hücreleridir (Şekil 2). Kanı oluşturan eritrosit, lökosit ve trombositler erişkin hayatta da devamlı olarak üretildikleri için kök hücrelerini elde etmek daha kolay olmuştur. Bu hücreler uzun yıllardan beri dünyada ve yurdumuzda lösemi ve kansızlık gibi birçok kan hastalıkları olan hastalara verilerek tedavide başarı ile kullanılmaktadırlar. Son yıllarda bazı araştırmalar kan üreten kök hücrelerin uygun koşullarda kalp kası, sinir dokusu gibi alanlara da yerleşebiliyor hasar mevcutsa bu alanları tamir edebileceğini göstermiştir. Ancak insanda bu nitelikte kan üreten kök hücreleriyle kendini tamir etme kapasitesi sınırlı dokuların hastalıklarının tedavisi henüz başlanamamıştır⁽¹⁹⁾.

Embriyonik kök hücre, embriyoda erken evrede bulunan totipotent kök hücreler olarak tanımlanırlar. Embriyonik kök hücreleri, in-vitro olarak döllenmiş ve ihtiyaç fazlası embriyolardan veya istemli sonlandırılan gebeliklerden elde edilmektedir (Şekil 2).

Kök hücrelerin belirlenmesi

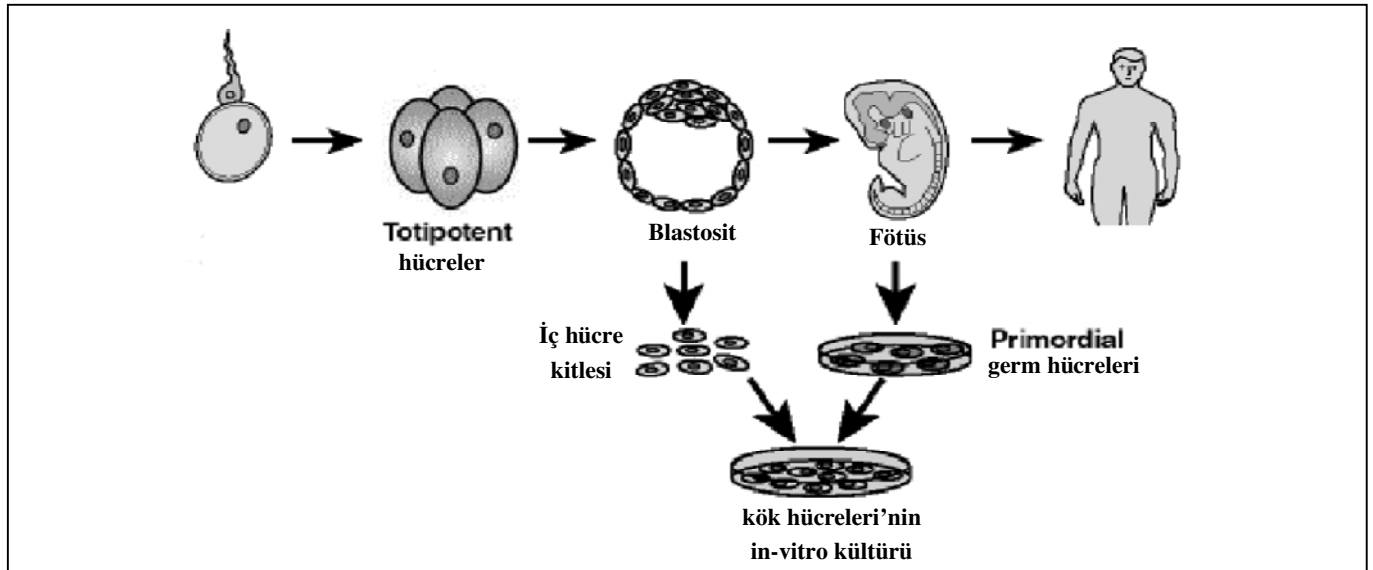
Son yirmi yıl içinde, insan ve fare hematopoietik hücre progenitor hücrelerini incelemek amacıyla geliştirilen semi-solid in-vitro kemik iliği kültür teknikleri, normal ve patolojik şartlarda hematopoez dinamiğini ve hematopoietik hücrelerin farklılaşmasını anlamamıza yardımcı olmuştur. İnsandan ve deney hayvanlarından elde edilen kemik iliği hücrelerinin in-vitro şartlarda klonal hücre kültürleri, kök hücrelerinin

proliferasyon ve farklılaşma ile kendini yenileyebilme özelliklerinin anlaşılmasına ışık tutmuştur. İn-vitro koloni oluşumunu esas alan bu teknikler öncelikle farelerde yapılan deneysel çalışmalar sayesinde hızlı bir ilerleme göstermiş ve hematopoez biyolojisi ve kök hücre biyolojisi ile kinetiğinde bir araştırma disiplini haline gelmiş bulunmaktadır.

Hematopoietik kök hücrelerinin farklılaşması sonucunda morfolojik olarak tanınabilir durumda olan prekürsörler oluşmaktadır. Kendi kendini yenileyebilen (repopulating) hücrelerin varlığı ilk kez 1950'li yılların başında gösterilmiş olmakla birlikte kök hücre tanımını bugünkü anlayışımıza uygun olarak 1961 yılında Till ve McCulloch irradiye edilmiş farelere sinjeneik türden kemik iliği verildiği zaman fare dalakları üzerinde oluşan koloniler ile tanımlamışlardır. İrradiye edildikten sonra sinjeneik kemik iliği nakli yapılan farelerin dalaklarında mikroskopik olarak belirlenmiş eritroid, miyeloid ve megakaryositik elemanlara farklılaşma gösterebilen kolonilerin varlığının gösterilmesi bu kolonilerin multipotansiyel kök hücrelerini ifade edeceği görüşünden hareketle bu kolonilere CFU-S (Colony-Forming-Unit-Spleen) adı verilerek multipotansiyel kök hücrenin tanımı yapılmıştır. Daha sonraları Bradley, Sachs ve Metcalf hematopoietik progenitor hücreler için in-vitro koloni oluşturma (colony assay) tekniğini tanımlamışlardır. Özellikle Metcalf'in çalışmaları ile G-CSF ve GM-CSF başta olmak üzere Hematopoietik Büyüme Faktörleri'nin tanımları ve etkileri tanımlanmaya başlanmıştır^(10,19).

Günümüzde multipotansiyel kök hücre yavaş bölünen ve gerektiğinde eritroid, miyeloid, lenfositik ve megakaryositik unipotansiyel kök hücrelerini verebilen en primitif hücre olarak kabul edilmektedir. İlerleyen yıllar içerisinde semi-

Şekil 2: İn-vitro fertilizasyon sonrası artık tüplerden hazırlanan blastositlerden iç hücre kitlesinin (inner cell mass) ayrılması ve in-vitro şartlarda embriyonik kök hücre kültürlerinin oluşturulması.



solid ortamlarda uygun büyüme faktörlerinin (eritropoietin, G-CSF, GM-CSF ve IL-3 gibi) varlığında kemik iliği kök hücrelerinin üretilebileceği görülmüş ve bu deneyler sonucunda eritroid seride erken dönemde BFU-E (Burst Forming Unit-Eritroid) adı verilen kök hücre, daha sonraki dönemde CFU-E adı verilen (Colony Forming Unit-Eritroid) olarak belirlenen eritroid kök hücreler tanımlanmıştır. Bu kolonilerin herbiri eritropoez sürecindeki iki ayrı dönemdeki unipotansiyel karakterde iki kök hücre evresini ifade etmektedir ve her ikisi de eritropoetin etkisi altında farklılaşma ve proliferasyon göstermektedir.

Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) veya granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF) varlığında kemik iliği kültürlerinde oluşan koloniler yardımıyla miyeloid kök hücre CFU-GM veya CFU-C olarak tanımlanmıştır. G-CSF veya GM-CSF varlığında ortamda oluşan kolonilerin herbiri bir miyeloid kök hücreyi ifade etmektedir ve CFU-GM günümüzde miyeloid kök hücre anlamına gelmektedir. Son üç yıl içinde tanımlanmış bulunan trombopoietin varlığında semi-solid ortamlardaki kemik iliği kültürlerinde oluşan koloniler CFU-Meg olarak isimlendirilmekte ve bu koloniler megakaryositik unipotansiyel kök hücrelerini ifade etmektedir.

Hematopoietik erişkin kök hücreleri laboratuvar şartlarında hücre yüzey markerlarının monoklonal antikorlar ile belirlenmesi sonucunda da immünofenotipik olarak tanımlanmakta ve sayılabilmektedir. Bunlar arasında CD 34 antijeni özellikle laboratuvarlarda kök hücre mobilizasyonlarında ve kök hücre nakillerinde sıklıkla kullanılan önemli ve pratik önemi olan bir kök hücre yüzey antijenidir.

Kemik iliğinde 24 saat içinde her saatte $1-5 \times 10^9$ eritrosit ve $1-5 \times 10^9$ lökosit yapılarak dolaşıma verilmektedir. Kan kaybı veya enfeksiyon gibi akut stress durumlarında bu hücrelerin yapımlarında hızla artım olmaktadır. Ancak, dolaşıma geçen hücrelerin ihtiyaç duyulan anatomik bölgelere giderek fonksiyonel olmaları beklenir. Kan hücrelerinin yeterince yapılamadığı aplastik anemi, sitopeniler, lösemiler ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarda normal hematopoezin bozulması yaşamı tehdit edici derecelerde sorunlara neden olabilmektedir.

Kan üreten (hematopoietik) kök hücresi: Kemik iliğinde, bebek göbek kordon kanında ve kanda bulunan ve erişkinde de özel yöntemlerle ve belli büyüme faktörlerinin yardımı ile çoğaltılabilen ve gelişimler sonunda kan hücrelerine dönüşebilen kök hücreleridir. Kan hücrelerini oluşturan eritrosit, lökosit ve trombositler erişkin yaşamda da devamlı olarak üretildikleri için bu tür kök hücrelerini elde etmek daha kolay olmuştur. Bu hücreler uzun yıllardan beri dünyada ve yurdumuzda lösemi ve kansızlık gibi birçok kan hastalığının tedavisinde başarı ile kullanılmaktadırlar. Son yıllarda bazı araştırmalar kan üreten kök hücrelerin uygun koşullarda kalp

kası, sinir dokusu gibi alanlara da yerleşebiliş hasar mevcutsa bu alanları tamir edebileceğini göstermiştir. Ancak, insanda bu nitelikte kan üreten kök hücrelerin kullanımıyla, kendini onarma kapasitesi sınırlı dokuların hastalıklarının tedavisi henüz başarılamamıştır.

Embriyo üreme hücrelerinden yumurta ve spermin birleşmesi ile oluşan ve cenin gelişiminin ilk aşamasındaki hücre grubudur (Şekil 2).

Embriyonal kök hücreleri olarak embriyoda erken evrede bulunan totipotent kök hücreleri tanımlanır. Embriyonal kök hücreleri, in-vitro döllemeyle geliştirilen, ancak ihtiyaç fazlası olan embriyolardan veya istem üzerine sonlandırılan gebeliklerden elde edilmektedir.

Erişkin kök hücreleri erişkin bireylerden elde edilen, embriyonal kök hücreleri gibi totipotent ya da pluripotent nitelikte, bir çok hücre tipine dönüşebilen hücrelerdir.

Kök hücre dizileri embriyonik kök hücre özelliğinde ya da yalnızca belirli farklılaşmış hücreleri (örneğin, deri ya da kas hücresi gibi) geliştirmeye doğru yönlendirilmiş olan, laboratuvar ortamında in-vitro ortamlarda koşullar sağlandığında, sınırsız çoğaltılabilen hücrelerdir.

Farklılaşma, hücrelerin gelişim süreçlerinde farklı işlevler ve görevler üstlenen, buna bağlı olarak farklı yapı ve görüntüdeki hücrelerin ortaya çıkışı olarak tanımlanır. Farklılaşma normalde yönelme (programlama) sürecini izler.

Çekirdek aktarımı ile klonlama yönteminde hedef, çekirdeği çıkarılmış olan bir yumurta hücresine bir vücut hücresi (somatik hücre) çekirdeğinin aktarımı ile oluşturulacak yeni bir hücreden yapay bir embriyonun geliştirilmesidir. Böyle bir embriyodan oluşturulan canlı, somatik hücrenin elde edildiği canlının klonu (özdeşi) olmaktadır.

Tedavi amaçlı klonlama (terapötik klonlama), bireylerin gereksinim duyabileceği bazı hücreleri elde etme amacıyla kullanılan bir yöntemdir. Hastalıklı ve/veya işlevini yitirmiş hücrelerin çekirdek aktarımlı klonlama yöntemiyle üretilmiş embriyonik kök hücrelerle ikamesi işleminin gerçekleştirilmesidir⁽¹⁷⁾.

Embriyonik kök hücreleri elde etme yöntemleri :

Embriyonik kök hücreler farklı teknolojiler ile elde edilebilmektedir:

1. İn-vitro döllemeyle geliştirilmiş ve ihtiyaç fazlası olan embriyolardan kök hücre eldesi: Bu yöntemin ilk aşamaları tüp bebek yöntemi olarak da bilinen in-vitro dölleme (fertilizasyon) işlemi ile aynıdır. Çocuksuz ailelerde anne adayından elde edilen en az 7-9 yumurta hücresi baba adayının spermeleri ile laboratuvar koşullarında döllenir ve yine laboratuvar koşullarında embriyoların gelişmesi için üç gün beklenir. Elde edilen embriyolardan iki ile üçü rahime yerleştirilir. Bu işlem başarılı bir gebeliğe yol açarsa, hazırlanmış olan diğer embriyolara gereksinim kalmaz. Bu

embriyolar çiftlerin isteği doğrultusunda, daha sonra kendileri için başka bir gebelikte kullanılmak veya başka evli ve çocuksuz çiftlere bağışlanmak üzere veya kök hücre geliştirmek üzere dondurulabilir. Bu işlemler sırasında ülkelerde geçerli olan yasal ve etik düzenlemelere uyulması gereklidir. Rahime yerleştirilmeye hazır 3-5 günlük embriyoların hücreleri sonsuz çoğalma ve tüm farklılaşmış (örneğin sinir, kas, deri, kalp vb) hücreleri geliştirme kapasiteleri nedeniyle alıcı bir bireye tedavi amacıyla aktarılabilirler. Embriyo basit bir hücre yumağıdır. Küre şeklindeki bu oluşumun dış katmanı ilerde ceninin gelişmesi için gerekli olan plasentayı (eş) oluşturma, kürenin iç kısmındaki hücreler ise diğer tüm dokuları geliştirme görevini üstlenmiştir. Bu özelliklerinden dolayı embriyonun içinde konumlanmış hücrelere embriyonik kök hücreleri denilmektedir. Bu hücreler ilk kez 1998'de Wisconsin'de Thomson ve ark.⁽¹⁸⁾'ı tarafından ayrıştırılıp laboratuvar ortamına aktarılmış ve tek tipte hücre üreten hücre dizilerine dönüştürülebilmişlerdir.

2. İstem üzerine sonlandırılan gebeliklerden embriyonik kök hücre eldesi: Anne ve babanın izni ile yetkili hekimlerce yasal ve sistemli olarak sonlandırılmış olan doğal gebeliklerden, yine anne ve babanın izni alınarak elde edilen embriyolardan da kök hücreleri geliştirilebilmektedir.

Her iki yöntemle elde edilen hücreler birbirine benzer görünüm ve özelliktedirler. Ancak etik açıdan her iki yöntemin değerlendirilmesi farklılıklar içermektedir. İlk yöntem rahim öncesi dönemdeki hücreler üzerinde yapılan işlemleri, ikinci yöntem ise rahime yerleşmiş olan embriyonun hücreleriyle yapılan işlemleri kapsamaktadır.

Şubat 2004'de Seul Üniversitesi'nden Hwang ve ark.⁽⁵⁾ klonladıkları insan embriyo keseciklerinden (blastosit) somatik hücre çekirdek transferi yöntemini kullanarak pluripotent embriyonik kök hücre dizisi (SCNT-hES-1) elde etmişlerdir. Bu dizideki hücrelerin embriyonik kök hücre görüntüsünde oldukları, embriyonik hücrelerin yüzey işaretlerini taşıdıkları ve ağır birleşik immün yetmezliği olan, dolayısıyla aktarılan yabancı kökenli hücrelere bağışık yanıt geliştiremeyen [(“severe combined immunodeficient” (SCID))] farelerde ektoderm, endoderm ve mezoderm tabakalarından türemiş hücreler içeren tümörler (teratomlar) oluşturduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar, hücre dizilerinin sürdürülen 70'in üzerinde aktarım işlemine rağmen normal kromozom yapılarını (karyotiplerini) koruduklarını ve somatik çekirdek donör hücreleri ile genetik yönden özdeş olduklarını göstermişlerdir. Bu çalışmada ilk kez canlı bireylerden elde edilen somatik hücrelerden somatik hücre çekirdek transferi tekniği kullanarak insan embriyonik kök hücrelerinin elde edilebileceği gösterilmiştir. Ancak, bu önemli görünen çalışmaların diğer laboratuvarlarda tekrarlanamaması ve verilerle ilgili bazı şüphelerin doğması üzerine Kasım 2005 sonrasında başlatılan soruşturmalar sonucunda Science mecmuasında Şubat 2004 ve Mayıs 2005

tarihlerinde yayınlanan makalelerin “Bilimsel Yalancılık = Scientific Fraud” olduğu kararına varılarak her ikisi de Science Dergisi tarafından Ocak 2006'da literatürden geri çekilmiştir (1,5).

KÖK HÜCRELERİN KULLANIM ALANLARI

ABD'de Wisconsin Üniversitesi'nde başlatılan kök hücre araştırmaları sonucunda insanlardan elde edilen ilk embriyonik kök hücre dizileri üretilmeye başlanılmıştır. Embriyonik kök hücrelerinin ABD, İngiltere ve Avustralya başta olmak üzere birçok ülkede deneysel aşamaları tamamlanmış olup, hayvan uygulamaları yapılmaktadır.

Her ülkenin tedavi ve araştırma amaçlı tüp bebek ve kök hücre uygulamalarına yasal ve ahlaki yaklaşımı farklılık göstermektedir. Yaşamın başlangıcının tanımının dinsel inançlara bağlı olarak farklı olabilmesi bu açıdan önemli bir faktördür. Ülkemizde ise tüp bebek uygulamalarına yönelik bir yönetmelik iki yıldan beri yürürlükte olup, bu alanda yapılan araştırmalar ve faaliyet gösteren merkezler onay ve denetime tabidir.

Son 20 yıldır dünyada kabul gören şekliyle, kök hücre nakli, kemik iliği veya kandan elde edilen ve kan üretebilen hücrelerin nakli, Akdeniz anemisi, lösemi ve lenfoma gibi hastalıkların ve bazı kanser türlerinin tedavisinde başarılı bir şekilde uygulanmaktadır. Bu yöntemin kullanılmasını sınırlayan en önemli faktör alıcı ile verici arasında tam bir doku uyumunun gerekli olmasıdır. Toplumda doku uyumu açısından binlerce farklı özellikte birey türünün varlığı nedeniyle bu uyum ancak kardeşler arasında, o da ancak % 25 olasılıkla gerçekleşmektedir.

Yumurta hücresine somatik hücre çekirdeğinin nakli ile çekirdeğin vericisi olan bireyin hücreleriyle uyumlu kök hücreleri geliştirilebilmektedir. Bu işlem yakın zamanda insanlarda da denenmiş ve elde edilen “klon hücreler” laboratuvar şartlarında 5 gün kadar yaşatılabilmektedir. Basında “insan klonlaması” olarak yorumlanan bu çalışmalar aslında “üreme amaçlı klonlama”dan farklıdır. Önceleri, erişkinde kemik iliği kök hücrelerinin sadece kan hücrelerini oluşturduğu bilinirken son veriler bu hücrelerin karaciğer ve kalp gibi diğer dokuları da oluşturabileceğini göstermiştir^(15,16).

Embriyonik ve erişkin kök hücrelerinin sağlık bilimlerinde tedavi amacıyla çok geniş uygulama alanlarına sahip olacağı beklenmektedir. Totipotent yönlenme özelliklerine sahip embriyonik kök hücreleri in-vitro şartlarda üretilmekte ve farklılaşmaları kontrol edilebilmektedir. Günümüzde embriyonik kök hücrelerinin insanlarda kullanımına ait bilgilere internet ortamında ulaşılabilir (www.emcell.com ve www.advancedcell.com). Embriyonik kök hücre dizileri yapay kültür ortamlarında ve laboratuvar şartlarında çoğalma

gösterirler ve sınırsız canlı tutulabilirler. Son dört yıl içinde yapılan araştırmalar da embriyonik kök hücrelerinin uygun kültür şartlarında ve uyaranlar varlığında miyosit (kas hücresi), adiposit (yağ hücresi), kondrosit (kıkırdak hücresi), osteosit (kemik hücresi), kan hücreleri ile damar endotel hücrelerine farklılaşabildiğini göstermiştir. Aynı şekilde, kemik iliği kaynaklı mezodermal kök hücrelerinin de uygun in-vitro şartlarda adiposit, miyosit, endotel, hepatosit, kıkırdak, osteosit ve nöronlara dönüştüğü gösterilmiştir^(4,7,16). Mezodermal kök hücrelerinin kemik iliği transplantasyonu ve bazı dejeneratif hastalıklarda kullanımı üzerine araştırmalar devam etmektedir^(4,7,8,20). Bu farklılaşmalar özgün biyolojik, immünolojik, biyokimyasal, elektrofizyolojik ve moleküler çalışmalarla kanıtlanmıştır. Kök hücre plastisitesi olarak yeni tanımlanan bu hücre farklılaşma süreci şekil 3’de şematik olarak gösterilmiştir^(4,7,20).

İnsan embriyonik kök hücreleri farklılaşma ve çoğalma dönemlerinde son derece stabil kromozom yapısında karyotipe sahiptir.

1. Kök hücrelerin temel yaşam bilimlerinde kullanım alanları:

a. Memeli organizma hücrelerinin gelişiminde kök hücrelerinin erken dönemlerde değişik hücre türlerine yönlendirmelerinin temel mekanizmalarının araştırılması,

b. Kök hücrelerinin embriyonun erken dönemlerden itibaren yönlendirilmelerinde rol alan biyolojik süreçlerin açıklığa kavuşturulması,

c. Farklılaşma ve yönlendirmede rol alan genlerin araştırılması,

d. Kanı oluşturan kök hücrelerinin büyüme, çoğalma ve farklılaşmalarında rol alan mezanşimal kök hücrelerin kan yapımındaki etkilerinin incelenmesi^(4,7,8,20),

e. Embriyonik kök hücrelerinin, in-vitro şartlarda embriyonik ve erişkin hücre türlerine dönüşebilmelerine karşın, organ oluşumu sürecindeki biyolojik evreler henüz tam açıklığa kavuşmamıştır. Kök hücrelerinin bu alandaki araştırmalarda da yoğun bir şekilde kullanılması beklenmektedir.

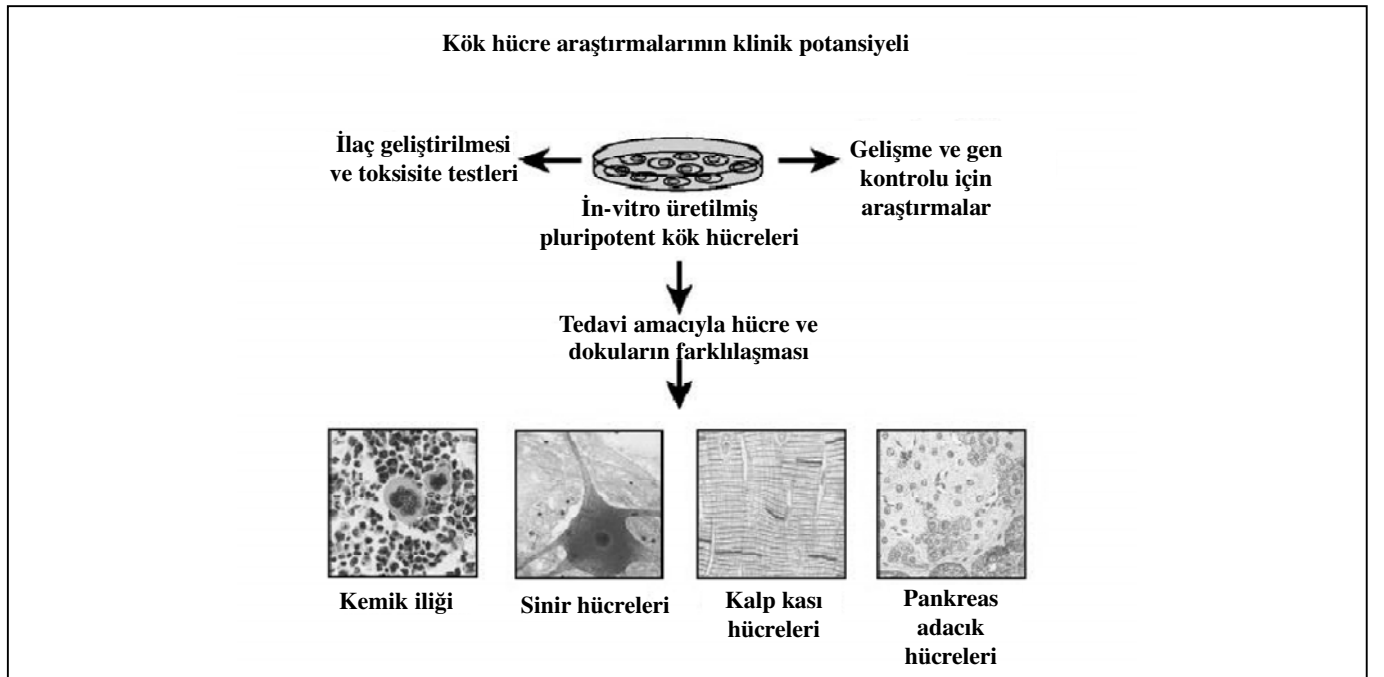
2. Klinik bilimlerde kullanım alanları:

Embriyonik kök hücreler üzerindeki temel bilimsel araştırmaların, bu hücrelerin yakın gelecekte klinikte tedavisi mümkün olmayan birçok hastalığa açılım getirecek şekilde kullanımını olanaklaştırması beklenmektedir. Böylece kendini yenileme ve onarım kapasitesi olmayan hücrelerin kaybına bağlı olarak gelişen hastalıklar tedavi edilebilecektir. Bunlar arasında Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, kaza sonucu oluşan felçler ve sinir hücrelerinin (nöronların) yitilmesiyle gelişen diğer hastalıklar, kalp krizi sonucu oluşan kalp kası yetmezliği, kemik ve eklem iltihabı (osteoartrit) veya çeşitli nedenlerle oluşan kıkırdak ve kemik kayıpları, kanser ve bağışıklık sistemi hastalıkları ile şeker hastalığı (Tip-1 diabetes mellitus) sayılabilir⁽¹⁹⁾.

a. Organ ve doku nakillerinde uygulama

Günümüzde organ ve doku nakillerinde verici ile alıcı

Şekil 3: Kök hücre plastisitesi ve gelecekte kullanım alanları.



seçiminde doku grubu antijenleri (HLA)’nın moleküler yöntemle saptanabilmesine rağmen doku reddi uygulamalarda önemli bir sorun olarak devam etmektedir. Embriyolardan elde edilen kök hücrelere, yukarıda anlatıldığı gibi hastanın hücrelerinden çekirdek nakli yapılacak olursa, geleicek hücreler her yönden hastanın kendi hücrelerine benzerlik göstereceği için doku uyumsuzluğı sorunu olmayacaktır. Tedavi amaçlı bir klonlama yöntemi olan bu yaklaşımda, kök hücre si alıcı bireyin somatik hücresinin çekirdeği tarafından genetik olarak programlanmış olacak ve bu hücrelerden geleişen dokular alıcı tarafından reddedilmeyecektir.

b. Sinir sistemi hastalıkları

Günümüzde insandaki sinir sistemi hastalıklarının önemli bir kısmında tam şıfa sağlayan tedavi yöntemleri geliştirilememiştir. Bunlar arasında Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı, multipl skleroz, nörodejeneratif hastalıklar ve travmatik sinir kesileri gelmektedir. İnsan embriyonik kök hücrelerinin nöronlara farklılaşabilmesi ve sinir kök hücrelerinin varlığının gösterilmesi nedeniyle belki sinir hücrelerini zedeleyen hastalıkların tedavisi mümkün olabilecektir.  nceki yıllarda cenin beyin hücrelerinin nakli ile Parkinson hastalığının tedavisinde elde edilen başarılı sonuçlar belki embriyonik kök hücre teknolojisi yardımıyla daha da güçlenebilir.

c. Miyokard infarktusu

Koroner arter dallarının tıkanması sonucu kalp kasının zedelenmesi bölgesel kalp işlevlerinde önemli kayıplara yol açmaktadır. Embriyonik kök hücrelerinin hasarlı bölgeye aktarılması ve kalp kası hücrelerine dönüşecek biçimde farklılaşmasıyla, kalbin yeniden normal işlevlerini yerine getirmesinin sağlanabilmesi d ş n lmektedir^(9,11,14).

d. Kemik ve kıkırdak hastalıkları

Kıkırdak zedelenmesiyle ortaya çıkan osteoartrit gibi dejeneratif eklem hastalıklarında embriyonik kök hücrelerinden elde edilecek “yeni” kıkırdak hücrelerinin bölgeye konulmasıyla; ameliyat veya travma sonucu zedelenen veya yok olan kemik dokusunun kök hücre aracılığıyla ikamesi, dolayısıyla bu hastalıkların başarıyla tedavileri beklentisi vardır.

e. şeker hastalığı (Diabetes mellitus - Tip I)

Pankreasın insul n-yapıcı beta-adacık hücrelerinin implantasyonu ile alınan başarılı sonuçlara rağmen, bazı riskler nedeniyle bu yaklaşımların henüz insanlarda kullanımı yaygınlaşmamıştır. Embriyonik kök hücrelerinden beta-adacık hücrelerinin geliştirilmesiyle gerek miktar, gerekse “immün tolerans” yönünden çok daha elverişli şartlar sağlanacaktır.

f. Kans r ve immün hastalıklar

Kan kanserleri ve immün yetmezlik hastalıklarının tedavisi

amacıyla uygulanan kan ve immün hücre transplantasyonlarında embriyonik kök hücrelerinin immünogenetik yönden ve bir anlamda “otolog” özellikleriyle uygulamalarda çok avantajlı olmaları beklenmektedir. Bu tür hücreler ileride sistemik lupus (SLE), multipl skleroz, bazı oto-immün hastalıklar ile belki de AIDS’in tedavileri amacıyla kullanılabilecektir.

Günümüzde kök hücre araştırmaları hücre biyolojisini anlamamızda ve bazı kronik hastalıkların tedavisinde yeni imkanlar sağlayabilecek bilgileri bilim dünyasına kazandırmaktadır⁽¹³⁾. Ancak, bu araştırmalar, erken dönemdeki embriyonun hukuksal tanımından başlayarak henüz kesin cevapları verilmemiş sosyal, etik ve bilimsel soruları da beraberinde gündeme getirmektedir. Günümüzde, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve bazı Batı Avrupa  lkelerinde tartışılmakta olan bazı sorular mevcuttur^(2,3,6,12). Fare ve diğer hayvan deneyleri yapılmış olmasına rağmen konuyla ilgili gelişmeler henüz yeterli görülmemektedir. Ayrıca, embriyonik kök hücreler ile erişkin kök hücreler arasında önemli biyolojik farklılıklar vardır. Bu biyolojik farklılıkların tedavi yaklaşımlarını nasıl etkileyeceği henüz bilinmemektedir. Kök hücreleri, in-vitro kültür şartlarında üretilirken, bazen istenmeyen ve organizmaya zararlı olabilecek genetik mutasyonlara da uğrayabilmektedir. Araştırmalarda kullanılan serum, kimyasal madde ve besiyerleri varlığında üretilen hücrelerin insan sağlığı için ne gibi potansiyel riskler taşıdığı bilinmemektedir. Buna ek olarak, kök hücre araştırmaları henüz tedavi amacıyla uygulanacak ürünleri vermekten uzak görünmektedir. Embriyonik kök hücre çalışmaları ve uygulamaları, hücrelerin insan embriyosundan elde edilmesi nedeniyle beraberinde önemli etik soruları da tartışma gündemine getirmiştir⁽³⁾.

KAYNAKLAR

1. Cowan CA, Atienza J, Melton DA, Eggan K: Nuclear reprogramming of somatic cells after fusion with human embryonic stem cells, *Science* 2005;309(5739):1369-73.
2. Hermer n G: Globalization in stem cell research. Ethical and legal challenges, *Jahrbuch f r Wissenschaft und Ethik*, Vol.9:95-110, De Gruyter, Berlin & New York (2004).
3. Hermer n G: The regulation of stem cell research in the European Union: Regulatory and bio-ethical issues of stem cell research and clinical trials in Europe, “Current Perspectives on Stem Cell Biology and Challenges in Clinical Implications Symposium, p.55-62”, Turkish Academy of Sciences, İstanbul (2005).
4. Horwitz EM: Stem cell plasticity: a new image of the bone marrow stem cell, *Curr Opin Pediatr* 2003;15(1):32-7.
5. Hwang WS, Roh SI, Lee BC et al: Patient-specific embryonic stem cells derived from human SC-NT blastocysts, *Science* 2005;308 (5729):

- 1777-83 (retracted from the Science Journal on Jan 2006).
6. International Bioethic Committee: The use of embryonic stem cells in therapeutic research. Report of the International Bioethics Committee on the Ethical Aspects of Human Embryonic Stem Cell Research, April (2000).
 7. Krause DS: Plasticity of marrow-derived stem cells, *Gene Ther* 2002;9 (11):754-8.
 8. Le Blanc K, Ringden O: Immunobiology of human mesenchymal stem cells and future use in hematopoietic stem cell transplantation, *Biol Bone Marrow Transpl* 2005;11(5):321-34.
 9. Lee MS, Makkar RR: Stem cell transplantation in myocardial infarction: A status report, *Ann Int Med* 2004;140(9):729-37.
 10. Moore KA, Ema H, Lemischka IR: In-vitro maintenance of highly purified, transplantable hematopoietic stem cells, *Blood* 1997;89(12):4337-47.
 11. Murry CE, Soonpaa MH, Reinecke H et al: Haematopoietic stem cells do not transdifferentiate into cardiac myocytes in myocardial infarcts, *Nature* 2004;428(6983):664-8.
 12. National Institute of Health: NIH strategies for implementing human embryonic stem cell research, NIH Report, March 8 (2002).
 13. Orkin SH: Stem cell alchemy, *Nature Med* 2000;6(11):1212-3.
 14. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S et al: Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium, *Nature* 2001;410(6829):701-5.
 15. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC et al: Multilineage potential of adult human stem cells, *Science* 1999;284(5411):143-7.
 16. Reyes M, Lund T, Lenvik T, Aguiar D, Koodie L, Verfaillie CM: Purification and ex-vivo expansion of postnatal human marrow mesodermal progenitor cells, *Blood* 2001;98(9):2615-25.
 17. The Royal Society: Stem cell research and therapeutic cloning: an update, The Royal Society Publication, Policy Document, November (2000).
 18. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM: Embryonic stem cell lines derived from human blastocytes, *Science* 1998;282(5391):1145-7.
 19. Türkiye Bilimler Akademisi: Kök hücre araştırmalarında güncel kavramlar, Türkiye Bilimler Akademisi Raporları, Sayı:7, TÜBA, Ankara (2004).
 20. Wulf GG, Jackson KA, Goodell MA: Somatic stem cell plasticity: current evidence and emerging concepts, *Exp Hematol* 2001;29(12):1361-70.