

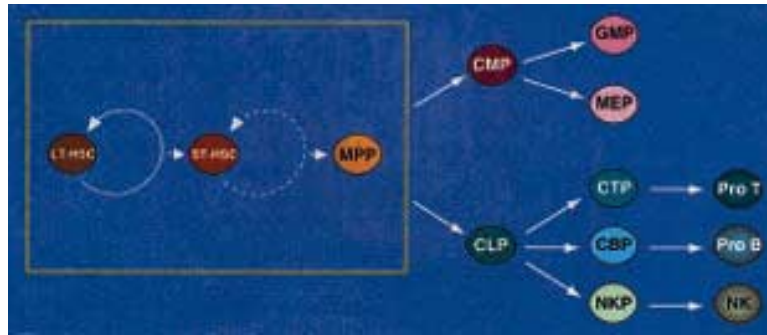
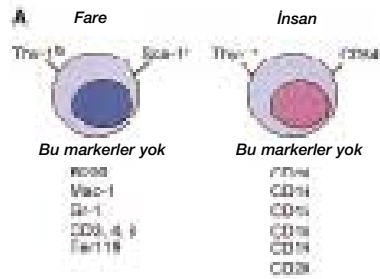
# Kök Hücrelerin Tıpta Kullanımı

Kök hücre (KH) ve onun ilk nesli olan progenitor hücre (PH) ilk defa 1945’de sivil halkın atom bombasının öldürücü dozlarına maruz kalmasıyla gündeme geldi. Radyasyonla kemik iliği yok edilmiş fareler kemik iliği nakli yapılarak ölümden kurtarıldı. Kemik iliği nakli, kan kök hücreleri aracılığıyla bütün kan hücrelerini yeniden oluşturabiliyor. 1961’de Till ve McCulloch dalakta plüripotent (çeşitli hücre soyları oluşturmak gizilgücünü taşıyan) kan kök hücreleri bularak bunlara “dalak koloni yapıcı hücreleri” (CFU-S) adını verdiler. Bunlar hematopoetik (kan yapıcı) kök hücreleriydi (HKH). Kan yapıcı kök hücrelerin özellikleri 1) Kendini yenileyebilmek 2) Çeşitli kan hücre soyları oluşturmaktı.

Bu deneyler kan yapıcı kök hücrelerin varlığını kanıtladıysa da onların elde edilmesini sağlamadı. Bunlardan bazılarının kimliği, yüzeylerindeki işaretleyicilerin, yani kimlik belirtici moleküllerin, floresan monoklonal antikorlarla birleştirilmesiyle tanındı. İşaretleyici taşıyan ve taşımayan hücreler, floresan hücre ayırma tekniğiyle ayırt edildi. Daha sonra belli bir işaret profiline sahip plüripotent klon yapıcı kan ya-

pıcı kök hücreler olduğu gösterildi (klon= aynı hücrenin defalarca bölünmesiyle oluşan hücreler topluluğu) (Şekil 1). Bu hücrelerin bir altkümesi kendini sürekli olarak yenileyebiliyordu; bunlara “uzun vadeli hematopoetik kök hücreler” (UV-HKH) adı verildi; bunların hepsi radyasyondan koruyucuydu ve fare kemik iliğinde bunlardan başka radyasyondan koruyucu hücre yoktu. Daha sonra insanlarda da

Şekil 1- Fare ve insan hematopoetik klon yapıcı multipotent hücrelerinde yüzey markerleri



Şekil 2- Farede hematopoetik kök hücre farklılaşması. Şekilde LT-HSC, uzun vadeli hematopoetik kök hücre; ST-HSC, kısa vadeli hematopoetik kök hücre; MPP, multipotent progenitor hücre; CMP, granülosit-monosit progenitor hücre; MEP, megakaryosit eritroid progenitor hücre; CTP, T lenfosit progenitor hücre; CBP, B lenfosit progenitor hücre; NKP, doğal katil progenitor hücre; NK, doğal katil hücre; pro-T, T lenfosit öncül hücresi; pro-B, B lenfosit öncül hücresi. Bütün bu hücreler yüzey markerleriyle ayırtedilebilirler.

klon yapıcı kan yapıcı kök hücreler ve progenitor kan-lenf hücreleri olduğu gösterildi.

Şekil 1’de izole edilen fare ve insan kan yapıcı kök hücrelerinin yüzey işaretleri görülüyor. Daha sonraları kan yapıcı kök hücreler arasında CD4 yüzey işareti bulunanların çoğunlukta olduğu gösterildi. Bunlar bazı boyaları (Hoechst 33324 ve rodamin) hücre dışına atmakla tanınırlar. İnsan kan yapıcı kök hücreleri AC133 monoklonal antikorunu ile de tanımlanıyor.

Lösemili ve kanserli hastalarda yüksek doz radyasyon (radyoterapi) ya da ilaç (kemoterapi) kullanarak vücuttaki bütün tümör hücreleri öldürülebilir; fakat ne yazık ki bu sırada hastanın kemik iliği hücreleri de ölürler. Kan, kemik iliğinde kan yapıcı kök hücreler tarafından yapıldığından, bunlar yok olunca hiçbir kan hücresi yapılamaz ve

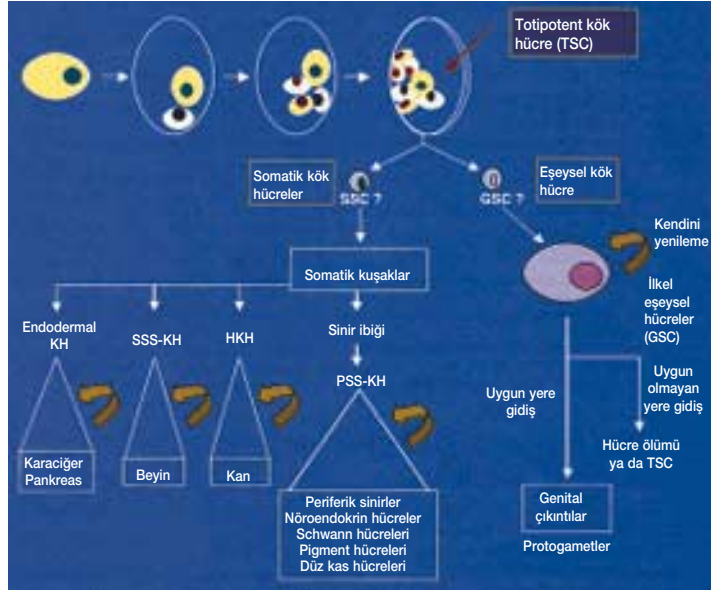
hasta ölür. Kemik iliği nakli yapmak, hastaya canlı kan yapıcı kök hücreleri nakletmek demektir; bu nakil sayesinde bu gibi hastaların kemik iliği ve dolayısıyla bütün kan hücreleri yeniden oluşabilir ve hasta ölümden dönebilir. Ne kadar fazla sayıda kan yapıcı kök hücre verilirse hastanın kemik iliği o kadar çabuk normalleşir.

# Kök Hücre Kavramının Genişletilmesi

Omurgalılarda döllenmiş yumurta, yani zigot, totipotent (tam gizilgüçlü) bir kök hücredir; plaseenta dahil, her organı yapabilir. Zigottan, kese biçimi embriyon (blastula) oluşur; blastulanın "iç hücre kütle" denilen hücre yığını hücreleri, totipotent kök hücreleridir. Embriyonal kök hücreler "iç hücre kütle" hücrelerinden oluşurlar. Embriyonal kök hücrelerin yeni doku ve organ oluşturabilmesi, belli doku ve organları yapabilecek kök hücreler elde edilebileceği umudunu uyandırdı. Fakat bugün için iç hücre kütle hücrelerinin doku ve organ oluşturmak üzere nasıl programlandığını bilmiyoruz.

Omurgalılarda organları ve dokuları embriyonal ektoderm (dış deri), mezoderm (orta deri) ve endoderm (iç deri) tabakaları yapar. Bilinmeyen nokta şu: Acaba her doku kan yapımında olduğu gibi kendi kök hücre ve PH'lerini kullanabiliyor mu? (Şekil 3). Mantıken hepsi değilse bile, doku ve organların çoğu, kök hücre ve PH'lerden yapılıyor ve onarım için hayat boyu içlerinde kök hücre taşıyorlar. Eğer bu tez doğruysa kan yapma sisteminin yenilenmesi ve onarılmasından öğrenilen dersler, diğer organ sistemlerinde de yararlı olacak.

Siçan embriyonlarından sinir kök hücreler (NKH) izole edilmiş, bunlar hücre kültürlerinde çoğaltılmış ve aralarından fetal merkezi sinir sistemi (MSS) kök hücreleri (MSS-KH'ler) seçilmiş bulunuyor. MSS-KH'lerin varlığı bu hücrelere retrovirüsler sokularak gösterildi. MSS-KH'lerin beyne nakli, MSS mikroçevresine göre nöron ya da glia (sinir destek dokusu) verir. Erişkin beyninde nörogenez, dişli kıvrımda ve yan karıncıkların ependim zarı altı bölgesinde devam eder. MSS-KH'ler, kültürde çeşitli sinir hücrelerinden oluşan sinir kürecikleri (nörosfer) şeklinde yüzerler. Bu sinir küre-



Şekil 3- Totipotent kök hücrenin (TSC) eşeysel olan ve olmayan progenitor hücreler yapısı. Totipotent kök hücreleri ilkel eşeysel kök hücrelere (GSC) ve somatik (eşeysel olmayan) kök hücrelere (SSC) ayrılır. Soldaki organa ve dokuya özel kök hücreler, klinikte organ ve doku naklinde kullanılacaktır. Sağdaki eşeysel kök hücrelerin ileride organ ve doku yapımında kullanılması planlanıyor.

cikleri, bağışıklık eksikliği olan yenidoğmuş farelere ya da bağışıklık sistemleri baskılanmış erişkin siçanlara verilirlerse hem nöron hem de glia yapmaya başlarlar.

Kas oluşmasının (miyogenez) kök hücreleri, uydu hücrelerdir; bunlar deri ve kan damarı kök hücreleriyle zenginleştirilebilirler.

Birçok sıra dışı hücre nakilleri yapılmış bulunuyor: 1) Sinir kök hücrelerinin kan yapışı; 2) Kas uydu hücrelerinin kan yapışı; 3) Kemik iliği ve kan kök hücrelerinin kas ve damar yapışı; 4) Kan kök hücrelerinin sinir dokusu ya da karaciğer oluşturması. Bu değişimlerin nasıl olduğuydu bugün için gizini koruyor.

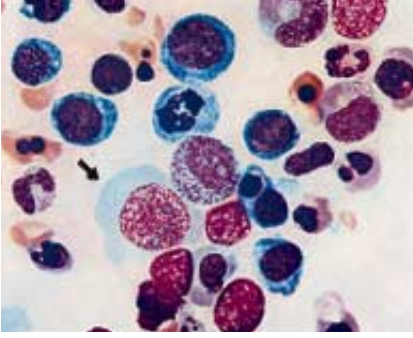
## Klinikte Kök Hücre

Kemik iliği nakli (KİN) şu amaçla bulundu: bir kanserli hastaya çok yüksek dozda radyoterapi ya da kemoterapiyle bütün kanser hücreleri öldürülebilir. Ancak yukarıda belirtildiği gibi, bu yüksek dozlar doğal olarak hastanın kemik iliğini de öldürür. Kemik iliği ölmüş bir hasta fazla yaşayamaz; çünkü ne oksijen taşıyıcı alyuvarlar, ne de bağışıklığı sağlayıcı akyuvarlar yapabilir. Bu hastalar ancak ilik nakli yapılarak hayatta tutulabilirler. İlk başarılı nakil özdeş ikizlerin birinden ötekine yapıldı; özdeş ikizlerin DNA'ları aynı olduğu için doku HLA (human le-

ucocyte antigen-insan lökosit antijeni) grupları da aynıdır; bu nedenle nakledilen iliğin alıcı tarafından reddi ya da verici hücrelerin alıcıya karşı tepki gösterişi söz konusu değil.

Hastanın kendi kemik iliğinin kendine verilmesine "otolog kemik iliği nakli" deniyor. Bu tip nakle şu hastalıklarda başvuruluyor: Kan kanserleri (lösemi), lenf bezi kanserleri (lenfom), plazma hücre kanserleri (mütipl miyelom) ve meme kanserleri. Bu tümörler kanser ilaçlarına duyarlı iseler de hastaların ancak bir bölümü tümör hücrelerinden tama-

men temizlenebilir. Neden? Bir kere birçok hastada kanser tekrarlıyor; demek ki verilen tedavi, kanser hücrelerini tamamen yokedemiyor. Ayrıca nakledilen kemik iliğine çoğu defa kanser hücreleri bulaşmış oluyor; bunun nedeni verilen radyasyon ve ilaç tedavisinin yetersiz oluşu. Nakledilecek kemik iliğinden CD34+ Thy+ hücrelerin (kan kök hücrelerinin) ayrılması, kanser hücrelerinin ayıklanmasını sağlıyor. Kuşkusuz kanserlilerde otolog kemik iliği nakli, kanserin henüz iliğe yayılmadığı erken bir evrede yapılmalıdır. Ayrıca nakille birlikte, bedenin tümör hücrelerine karşı bağışıklığını arttıracak bir tedavi de uygulanmalıdır. Tümörlerle savaşan temel bağışıklık hücreleri T lenfositlerdir. Tümör hücrelerinin yüzeyinde, doku grubu antijenleriyle (HLA antijenleri) tümöre özgü antijenler ve tümör peptidleri birlikte bulunurlar. Örneğin T hücre almaçları, melanomlarda (ben kanseri) HLA-A2 doku antijeni ile birlikte bulunan melanomun MAGE peptidini tanırlar. T hücreleri kimden alınırsa alınsın, bu tanıma olayı değişmez; böylece T hücre almaç geni naklederek tümöre karşı bağışıklığı arttırmak yolu açılmış durumda. Belli HLA-tümör peptid komplekslerini tanıyan T hücreleri, yeni bir teknikle (floresan -MHC-peptid tetramerleri) ayırtedilebilirler. Böylece kan yapıcı kök hücre naklinden sonra, uygun bir

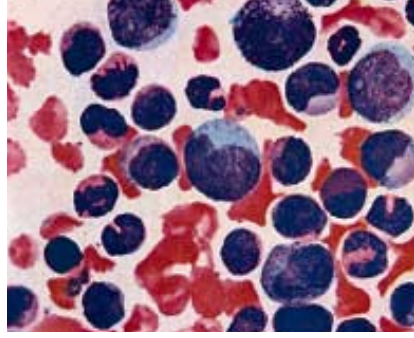


**Şekil 4. Kemik iliğinde hematopoetik kök hücresi**

T lenfosit almacı enjekte edilerek tümöre karşı bağışıklık artırılabilir. Daha başka bağışıklık tedavileri de düşünülmektedir. Genleri değiştirilmiş tümör hücreleriyle aşılama ya da tümöre karşı oluşan T hücre cevabını arttırmak ve uzatmak.

## Aynı Türden Kan Yapıcı Hücre Nakli

Aynı türden olan canlılar arasındaki doku nakline “allogeneik”, tek yumurta ikizleri arasında olana “singeneik” deniyor. Kanser tedavisinde allogeneik kan kök hücre nakilleri kullanılabilir; çünkü aynı türden bir başka canlıya (örneğin insandan insana) yapılacak bu kan kök hücre nakillerinde, olog nakillerde olduğu gibi kanser hücreleriyle bulaşmak olasılığı yoktur.



**Şekil 5- Kronik miyeloid lösemide kan yayması. Akyuvarların genç şekilleri kemik iliğinden kana geçmiştir. Akyuvar sayısı 500 000/mm<sup>3</sup>. Normali 11 000/mm<sup>3</sup>.**

Fakat bu tip kök hücre nakillerde bir pürüz ortaya çıkıyor: Kemik iliği hücreleri arasında T lenfositler de bulunur. Vericiden nakledilen T lenfositleri, konakçının bütün dokularına karşı bağışıklık reaksiyonu oluştururlar; buna “gref-konakçı bağışıklık hastalığı (graft-versus-host disease= GVHD) deniyor. Kan, kan ürünleri (alyuvarlar, trombosit, granülosit ve hatta plazma) ve kemik iliği, canlı T lenfositleri içerirler. Nakledilen T lenfositleri alıcının kanında çoğalarak GVHD başlatırlar. Grup uygun nakil yapıldığından, alıcı, vericinin T hücrelerini yabancı kabul etmez; bu nedenle onlara saldırmaz; aksine çoğalmalarına izin verir. Fakat 1-2 hafta sonra vericinin T lenfositleri alıcının dokularını yabancı kabul ederek onlara şiddetle saldırırlar. Sitokinler (interlökin-1, interlökin 2, tümör nekroz faktörü veya TNF)



Myb= miyeloblast,  
pMy= promiyelosit,  
My= miyelosit,  
mMy= metamiyelosit ve  
birçok nötrofil akyuvar.

GVHD’i şiddetlendirir. Akut GVHD’de en büyük tahribat şuralarda görülür: deride epitelyal kök hücreleri, ince bağırsakta kript hücreleri, kıl kökleri ve karaciğerde küçük safra kanalları. Dokular lenfositlerle kaplanmış ve apoptozla hücre ölümü meydana gelir.

Bunların sonucu olarak akut GVHD’de deri döküntüleri, bağırsak bozukluğu ve sarılık görülür. Kan nakline bağlı GVHD’de bütün kan hücreleri azalır (pansitopeni). HLA uygun kardeşten kemik iliği nakli yapıldıktan sonra GVHD oranı % 50’dir; ölüm olabilir. GVHD tanısı deri biyopsisiyle ya da alıcı kanında verici lenfositlerini özel tekniklerle göstererek konulur. Etkili bir tedavisi yok; prednison, anti-timosit globulin ve siklosporin bazen iyi gelebilir. En iyisi GVHD’den korunmak. Bugün en sık uygulanan korunma, ilik naklinden sonra bağışıklık azaltıcı ilaçlar, örneğin siklosporin ve metotreksat vermek. Kronik GVHD, ilik naklinden 60-400 gün sonra başlar: Zayıflama, deri ve iç organ lezyonları, göz ve ağız kuruması var. Tedavi edilmezse ölümler biter. Prednison ölümleri % 20’ye düşürüyor.

Vericideki T lenfositleri yoketmek ışınlama, monoklonal antikorlar, soya lektinleri ve özel santrifüjlerle T lenfositleri ayırmakla olası; fakat bu GVHD’i önlemek için iyi bir çare değil. Örneğin bunu yapmak kronik miyeloid lösemilerde hastalığın tekrarını % 50 arttırıyor ve aplastik anemide gref reddini sıklaştırıyor. Göbek kordonu kanı, kan kök hücrelerince zengindir ve kemik iliği yerine nakledilebilir; bununla GVHD daha az görülüyor. Kemik iliği nakli başlıca şu kan hastalıklarında kullanılıyor: akut ve kronik lenfoid ve miyeloid lösemi, lenfoma (lenf bezi kanseri), aplastik anemi (ili-

## Kan Yapıcı Kök Hücrelerin Biyolojisi

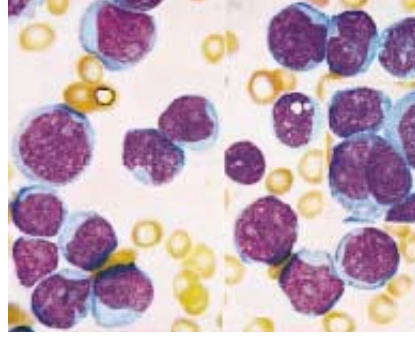
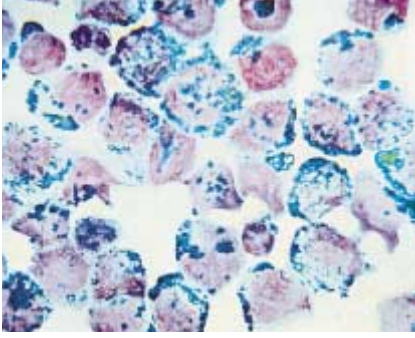
Farelerde UV-HKH’ler kısa vadeli HKH’ler ve bunlar da mültipotent progenitor hücreler (MPP) yaratırlar (Şekil 2). HKH’lar ilk önce embriyonun besin (vitellus) kesesi içindeki kan adacıklarında bulunmuştur; embriyonal HKH’lerinin nakliyle bütün kan hücreleri oluşturulabilir. HKH’ler embriyonun kendisinde de mevcuttur. HKH’lar daha sonra fetüs karaciğerinde, dalağında ve kemik iliğinde de bulundular. Genç erişkin farelerde UV-HKH’lerin % 8’i rastgele ikiye bölünür; kandaki hücre sayısını normal tutabilmek için, varolan kemik iliği hücrelerinin ortalama yarısı UV-HKH’ler olmalıdır. HKH’ler MPP’lere dönüştükçe bölünen UV-HKH sayısı artar; çok yaşlı farelerde UV-HKH’ların çoğu bölünme yapar.

Bölünen HKH’lar dört farklı gelişme gösterirler: 1) Kendilerini yenilemek; 2) Farklaşmak; 3) Apoptozla (programlanmış hücre ölümü) ölmek; 4) Göç etmek. Kan hücreleri yapıcı organlarda HKH’ların oranını bu dört öge belirler. HKH’lerde gen mühendisliği yoluyla gen değişikliği yaparak apoptoz önleyici Bcl-2 geninin etkinleştirilmesi kemik iliğinde HKH sayısını arttırır. Bcl-2 geni etkinleşmiş HKH’ler radyasyonla ve kanser ilaçlarıyla kolay kolay ölmezler; bu, tedavi açısından çok önemlidir.

HKH’ler birincil kan hücreleri yapıcı yataklar arasında hayat boyu göç edip dururlar. G-CSF (granülosit koloni stimülan faktörü; granülosit= taneçikli akyuvar) gibi sitokinlerin, yani kan hücrelerince salgılanan çoğalma faktörlerinin, yalnız ya da hücre azaltıcı ilaçlarla birlikte verilmesi, HKH’lerin kemik iliğinden kana geçmesine neden olur; bu sayede nakil için HKH’ler kandan toplanabilir. HKH’lerin doğal ya da uyanılmış seferberliği, HKH’lerin mitoz yaparak çoğalmalarıyla başlar; bundan sonra, G1 HKH’ler ikincil kan yapma bölgelerine dağılırlar.

Şekil 2’de hücre oluşturma gizilgücü sınırlı (oligopotent) progenitor hücrelerin farklılaşma yolları görülmektedir. HKH iki türlü hücre oluşturur; lenfoid progenitor hücre (LP) ve miyeloid progenitor hücre (MP). MP’ler iki türlü farklılaşır: 1) Megakaryosit-eritrosit progenitor hücreler (MEP); 2) Granülosit-monosit progenitor hücreler (GMP). [megakaryosit=kanda pıhtılaşmayı sağlayan trombositleri (kan pulcukları) oluşturan kemik iliği dev hücresi; eritrosit= alyuvar; granülosit= taneçikli akyuvar; monosit= fagositoz yapıcı iri akyuvar.] Bu farklılaşmış progenitor hücrelerin hiçbiri farklılaşmamış hale geçemez ya da kendini yenileyemezler.





**Şekil 6- Kronik miyeloid lösemide kemik iliği nötrofil miyelositlerle (genç akyuvarlarla) istila edilmiş. Tanecikler peroksidaz ile maviye boyalı (solda). Şekil 7- Akut lenfoblastik lösemi. Alyuvarlar arasında çok sayıda genç lenfosit (lenfoblast) hücreleri görülüyor (sağda).**

ğin kaybı sonucu kansızlık), makroglobulinemi, doğuştan immün yetmezlikler, bazı kalıtsal hemoglobin bozuklukları. Dünya’da 200’den fazla ekip yılda 2000’den fazla ilik nakli yapıyor ve bunlar Uluslararası Kemik İliği Nakli Arşivi’nce kaydediliyor. Aplastik anemide kemik iliği nakli % 87 başarılı. Yüksek doz bağışıklık azaltıcı ilaçlar ve tüm vücut ışınlaması ilik naklinde reddi azaltıyorsa da GVHD’i, zatürreeci ve ölüm oranını artırıyor.

### İlik Naklinde Doku Uygunluğu

HLA uygun kardeş olmayan vericilerden yapılan kemik iliği nakli % 23 başarılı oluyor. ABD’de 1986’dan beri Ulusal İlik Verici Programı kardeş olmayan, fakat HLA’sı çok benzer olan vericilerin adreslerini verebiliyor. Nakil 40-50 yaş altında en iyi sonuçlar veriyor. Kronik miyeloid lösemide (KML) hastalığın 1 yıldan az sürmüş olması, 35 yaş altında oluş ve sitomegalovirüs olmayan alıcı ve verici ile HLA uygun kardeşten ilik nakil % 70 üstünde tam iyileşme sağlıyor.

KML’de allogeneik ilik nakli yapılanların % 15-20’sinde hastalık tekrarlar. Nakilden sonra GVHD görülülerde tekrarlanma, görülmeyenlere göre daha azdır; buna gref-versus- lösemi (GVL) reaksiyonu deniyor. Singeneik (özdeş ikizler arasında) ilik nakli yapıldığında allogeneik nakle göre GVHD oranı çok düşük, fakat tekrarlanma oranı (GVL) çok daha fazladır. Tekrarlanmasını önlemenin en iyi yolu nakil yapılmış hastaya verici lenfositleri vermektir; doz  $5 \times 10^7$  hücre /kg olmalıdır. Bu doz tekrarlanmayı azaltır ve GVHD’i önleyebilir.

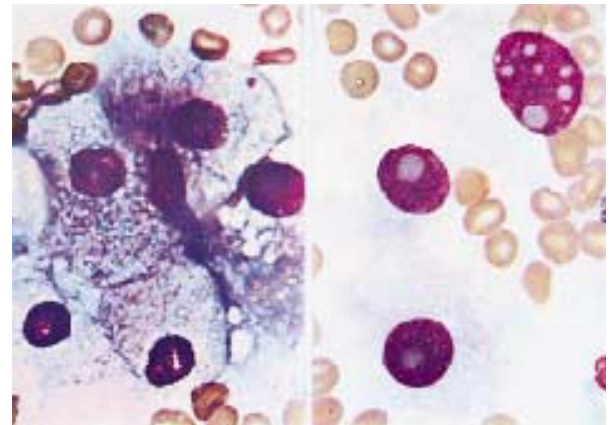
KML’de beyazların % 75’i nakil için uygun bir verici bulabilir. HLA uygun verici bulamayanlarda şu yollar

denenebilir; olog ilik, periferik kan kök hücreleri, uygun fakat akraba olmayan vericiler ve uygun olan ve olmayan göbek kordonu kan hücreleri.

Nakil için HKH’ler “sitaferaz” tekniğiyle kandan seçilir. Önce kemo-terapi ve sitokin (kök hücre faktörü, İL-6, İL-8, G-CSF ya da GM-CSF (granülosit ya da granülösit-monosit koloni stimulan faktör) ve VLA 4 ve VCAM-1 gibi yapışma faktörleri verilerek HKH’ler kemik iliğinden kana sevk edilir ve oradan özel bir makineyle toplanır. Bu hücreler dondurularak saklanır ve eritilerek damara verilir.

Kemik iliği naklinde HLA uygun olmayan ilik genellikle reddedilir. HLA doku antijenleri, alyuvar gruplarından (A, B, AB ve 0) farklı olarak çok çeşitlidir (polimorfizm). Bu nedenle akraba olmayanlar arasında HLA uygunluğu nadir görülüyor. İyi bir nakil için HLA-A, HLA-B ve HLA-DR1 antijenleri uygun olmak zorunda. Kardeşler arasında bile HLA uygunluk oranı % 25’tir. HLA uygunluğu olan kardeşler arasında bile “minor HLA” uyumsuzlukları olabilir. Minor HLA uyumsuzlukları gref reddinin ve GVHD’in önemli nedenleridir. HLA uygunluğuna karşın graft-versus-host (GVH) (grefin konakçıya bağışıklık tepkisi) ve host-versus-graft (HVG) (konakçının grefe bağışıklık tepkisi) ancak bağışıklık sistemini baskılayan (immüno-süpressif) yo-

**Şekil 8- Kemik iliğinde kanser hücreleri. Solda mide kanserinin, sağda akciğer kanserinin kemik iliğini istila etmiş hücreleri.**



ğun bir tedaviyle önlenabilir; o zaman da kronik bağışıklık ketlenmesi riskleri doğar: Enfeksiyon ve tümör artışı ve AIDS’e benzer bir durum.

Verici, T hücre içermediği zaman nakil kolay tutmaz; T hücre içeren nakil tutar; fakat GVHD’a neden olur. T hücrelerinin grefi “kolaylaştırdığı” söylenebilir. Kan kök hücrelerini kolaylaştırıcı T lenfositlerle beraber vererek GVHD olmadan kemik iliği nakli yapılabileceği umuluyor.

Kanserli olmayan hastalarda KİN yerine yüksek doz kan kök hücreleri vermek yeterlidir. Klinikçiler kan kök hücreleri naklinden sonra “verici lenfosit infüzyonu” (VLI) yaparlar. KML’de VLI’den sonra birçok hasta remisyona, yani geçici iyileşme dönemine girer.

Allogeneik kan kök hücre ve PH’lerinin nakli kanser dışında da kan-lenf sistemini düzeltebilir. Örneğin çocukların “ağır kombine bağışıklık yetmezlikleri”nde ve hemoglobin bozukluklarında tedavi olarak allogeneik kan kök hücre nakilleri ya da genleri düzeltilmiş olog kan kök hücreleri nakliyle kusurlu enzimler ve globinler onarılabilir.

### Allogeneik Kan Kök Hücreleri Naklinin Devamlı Gref Toleransı Yaratışı

1950’li yılların sonlarından beri biliniyor ki ışınlanmış konakçılara allogeneik ilik nakli yapıldığında konakçı da verici organ ve dokularına karşı bir ömür sürecek bir tolerans belirir; yani konakçı, bu vericinin hücre, doku ve organlarını ömür boyu yabancı kabul etmez. Bunun nedeni açık: Konakçının kan yapma sistemi kısmen ya da tamamen verici kök hücrelerinden oluşmuştur. Böylece örneğin alıcıya

verici kan kök hücreleri ile birlikte verici kalbi nakledilirse konakçı bu kalbi reddetmez; çünkü konakçının kan kök hücre HLA grubuyla vericinininki aynıdır (her ikisi de aynı canlıdan alınmıştır).

### Otoimmünitede Allogeneik Kan Kök Hücre Nakli

Otoimmün hastalıklar (bir canlının bağışıklık sisteminin o canlının hücrelerini yabancı kabul edişi) genellikle genetik bir durum. Özellikle T hücrelerinin organ ya da dokuya özel antijenlere duyarlık kazandığı tip I diyabet (pankreasın insülin yapıcı Langerhans adacıkları başlıca hedefleridir) ve multipl skleroz (sinirleri sarmalayan miyelin kılıfları hedefleridir) gibi hastalıklar bu gruba düşerler. Farelerde normal vericilerden lenf sistemleri tahrip edilmiş diabetojenik konakçılara kan kök hücreleri nakli, devam etmekte olan diabet yapıcı T hücre cevabını durdurabilir. Konakçı, verici Langerhans adacıklarının nakline tolerandır (onu reddedemez). Demek ki kan KH nakilleri, otoimmüniteyi yok edip nakledilecek KH, doku ve organ greflerine tolerans yaratabilir.

### Kan Hücresi Olmayan Kök Hücrelerin Nakli

Son zamanlarda kültürde çok sayıda MSS-kök hücreleri büyütüldü; bunlar acaba nöral ve glial onarım yapabilecekler mi? Bugün insanların Parkinson hastalığında ve bunların hayvan modellerinde, tedavi amacıyla adrenal bezin orta bölümü (medulla), fetal ortabeynin alt yüzü ve teratomlar gibi dopamin yapıcı dokular deneniyor. Kemirici MSS hücre soyları (ki bazen v-myc ile ölümsüzleştirilmiş MSC-kök hücreleri içerir) farelerin nörodejeneratif genetik hastalıklarının (miyelin yok edici -demyelizan-hastalıklar; beyin gangliosidozu vb.) tedavisinde denendi. Multipl sklerozda devam edegelen T hücre yanıtı, allogeneik kan kök hücreleri nakli ya da güçlü bir bağışıklık baskılayıcı yöntemle durdurulabilir. Bu hastalıkta miyelinin tekrar oluşması için bunlar yetmeyebilir ve nörojenik kök hücreler, onlardan oluşan oligopotent (sınırlı gizilgüçlü) hücreler ve miyelin yapıcı glianın (oligodendrosit) öncül hücreleri de verilmek zorunda. Benzer hücre nakilleri, beynin damar

tıkanmalarında ve yaralanmalarında da kullanılabilir.

Hepatoloji dergisinin Ocak 2000 sayısında Newyork Üniversitesi Tıp Fakültesinden Dr. N.D. Theise ve Yale Üniversitesinden Dr. Diane Krause'nin önemli bir çalışması yayımlandı: Farelerde kemik iliği naklinin karaciğer hücreleri oluşturması. Bu çalışmada dişi farelerin kemik iliği radyasyonla tahrip edildikten sonra erkek farelerden kemik iliği nakli yapıldı. 6 ay son-



**Şekil 9- Kalıtsal kas erime hastalığı (Duchenne tipi müküler distrofi) Omuz, kol ve bacak kasları adeta yokolmuş. Ayaklar bir yay çizecek şekilde biçimini yitirmiş. Hastalık 3 yaşında başlamış. Hasta 17 yaşında. Yürüyemiyor. Bugüne kadar tedavisi olmayan ve erken ölüme yol açan bu hastalık kaslara kas kök hücreleri (uydu ya da satelit hücreler) nakledilerek tedavi edilebilecek. Verilen kök hücreler yeni kaslar yapacak ve hasta yürüyebilecek.**

ra farklılaşmış karaciğer hücrelerinin % 2.2'sinin verilen kemik iliğinden türediği gösterildi. Verici hücreleri, erkeklere özgü Y kromozomu bulunarak tanıdı. Bu deney klasik embriyolojiyi altüst etti; çünkü karaciğer, embriyonun endoderm ve kemik iliği mezoderm tabakasından oluşur ve klasik embriyolojiye göre bu iki tabaka birbirlerinin organlarını oluşturamazlar. Hücre farklılaşması embriyolojik kökenle sınırlandırılmaz. Bu deney klasik kök hücre ve farklılaşma kavramlarını da sarstı. Ayrıca sanıldığı gibi karaciğer hücrelerinin kemik iliği hücrele-

rine dönüşmesi için karaciğerin toksinlerle vb. harabiyeti de gerekli değil. Aslında normalde de kemik iliğinden karaciğere yavaş fakat sürekli bir kök hücre nakli var. Bu deneyin iki sonucu şunlar: Karaciğer naklinin yerini kemik iliği nakli alabilecek ve nakledilen ilik hücreleriyle kalıtsal hastalıklarda gen tedavisi mümkün olabilecek. Daha önce de kemik iliğindeki kan kök hücrelerinin farklılaşmış kas hücresi yapabildiği ve yaralanmış akciğeri onarabildiği gösterilmişti. Dr. Teise şöyle diyor: "bu hücrelerin sürekli olarak karaciğer hücreleri olup olmayacağını bilmiyoruz; yolculukları başka organlarda da bitebilir. Ama şuna eminiz: Bir canlının her hücresinde aynı DNA bulunur ve bir kök hücre uygun bir mikroskopik çevrede kendini değiştirebilir".

Nature Medicine tıp dergisinin Kasım 1999 sayısında, St. Louis'deki Washington Üniversitesi Tıp Fakültesi araştırmacılarının önemli bir deneyi yayımlandı. Omuriliği yaralanmış sıçanlara fare embriyonu kök hücreleri nakledildiğinde bunlar eksilen nöronların yerini aldılar; felçli sıçan iyileşti ve yürümeye başladı. Araştırmacılar kök hücre naklini omurilik yaralanmasından 9 gün sonra yaptılar; oysa klasik bekleme süresi 24 saati aşmaz. Bu, insanlarda 8 saate karşılık geliyor; yani insanlarda omurilik yaralanmalarında hücre nakilleri ancak ilk 8 saatte yapılırsa başarılı olabilir. ABD'de her yıl 250 000 omurilik yaralanması oluyor ve bu sayı her yıl 10 000 artıyor. Kök hücre nakli omuriliğin tümörlerinde, dejeneratif ve genetik hastalıklarında da başarılı olabilecek. kök hücreler genleri en kolay değiştirilebilen ya da yokedilebilen hücreler arasında bulunuyor. Nakledilecek kök hücreler, gen mühendisliği yöntemleriyle değiştirilerek büyüme faktörleri yapan ve baskılayıcı salgıları yok edilmiş bir hale getirilebilirler. Bu buluş Parkinson hastalığı ve multipl skleroz gibi dejeneratif sinir sistemi hastalıklarının tedavisi için yeni ufuklar açıyor.

ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) özel sektör için serbest, kamu sektörü için (etik nedenlerle) yasak olan kök hücre araştırmalarının sıkı bir etik kontrol altında tamamen serbest bırakılmasını istemeye hazırlanıyor.

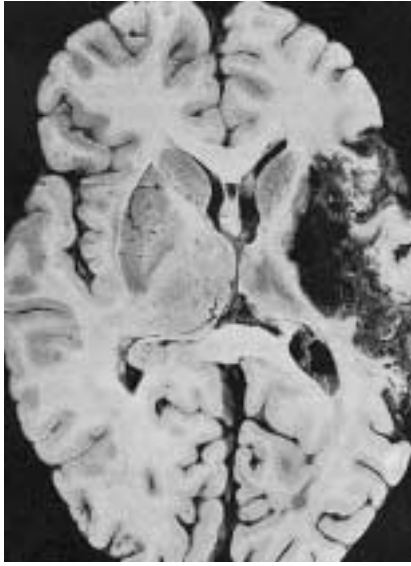
1999 Kasım'ında ABD'de Baylor

Tıp Fakültesi araştırmacıları Proceedings of the National Academy of Sciences tıp dergisinde şu ilginç araştırmayı yayımladılar: erişkin farelerden alınan kas hücreleri, kemik iliği radyasyonla tahrip edilmiş bir başma fareye nakledildiklerinde çeşitli kan hücrelerinin farklılaşmış şekillerini oluşturdu. Alıcıda yeni oluşan kan hücrelerinin % 56'sı kas hücrelerinden oluşmuştu. Kas hücrelerinin kan hücresine dönüşme olasılığı, kemik iliği hücrelerine göre 10-14 kat fazla. İlginçtir ki birinci alıcılardan ikinci bir alıcıya nakledilen kas hücreleri kemik iliğinde hâlâ kan hücreleri yapma özelliklerini koruyorlardı. Nasıl büyük adamları ailesel kökenleri değil, yaşadıkları toplum yaratıyorsa (Abraham Lincoln okumamış bir çiftlik yamağıydı) kök hücreleri de aileleri (embriyonal kökenleri) değil içinde buldukları mikro-çevre yaratıyor. Kemik iliği nakli için (ki kolay verici bulunmuyor) yeni bir kaynak bulunmuş oluyor: Kas.

Kasım 1999'da İngiltere'de Kraliyet Bilim Derneği (Royal Society), hükümeti "dondurulmuş kök hücre bankaları" oluşturmaya çağırıyordu. Ünlü Science bilim dergisi kök hücre araştırmalarını 1999'un "dönüm noktası" ilan etti. Embriyonal kök hücreler en güçlü kök hücrelerdir (erişkin doku kök hücrelerinden daha güçlü). İnsan embriyonlarının araştırmada kullanılmasına, her ne kadar canlı olsa da yaşama olasılığı olmayan embriyonlar alınıyorsa da, bazı çevreler dinî ve etik açılardan nefretle karşı çıkıyorlar. Erişkinlerde kasta, beyinde, kanda vb. bulunabilecek kök hücreler ancak safleştirilip çoğaltıldıktan sonra kullanılacaklar.

Florida Üniversitesi araştırmacılarından immünolog profesör A. B. Peck, Kasım 1999'da Nature dergisinde tek bir pankreas kök hücreleri enjeksiyonuyla farelerdeki şeker hastalığını tamamen tedavi ettiğini yayımladı. Verilen kök hücreler diabetik farelerde insülin yapmaya başladılar. 7-10 gün içinde kan şekerleri normaleşti. Verilen kök hücreler, fare embriyonlarından alınmış hücrelerin tüpte Langerhans adacıkları (pankreas içindeki insülin yapan bölgeler) evresine kadar büyütülmesiyle elde edildiler. Verilen pankreas kök hücreleri pankreasın Langerhans adacıkları görevini yapı-

yorlar. Operasyon yok; iğne derialtına yapılıyor. Tek bir pankreas kök hücresi kültürde, insülin ve dış salgı yapıcı normal büyüklükte bir pankreas da yapabiliyor! Daha önce benzer deneyler kan ve deri kök hücreleriyle yapılmıştı. Fakat ilik kök hücreleri tüpde büyümeye devam edemez; vücuda geri verilmeleri gerekir. Daha önce (1990 başlarında) aynı araştırmacı, tüpde büyütülen pankreas dokusunu diabetik farelerin böbreğine nakledince (yalancı pankreas) diyabetin iyileştiğini yayımlamıştı. Maymun ve insanlardan insülin adacıklarının nakli üzerinde deneyler devam ediyor.



**Şekil 10- Sağ beyin yarım küresi içine kanama. Beynin enine kesitinde sağ beyinde kan pıhtısı görülüyor. Bu hasta yaşarsa ömür boyu felçli kalacaktır. Bugün beyine nöral kök hücreleri naklederek bu gibi felçlerin tedavisi umudu doğmuştur. Nöral kök hücreler bölünerek normal nöron ve glia (destek) hücreleri oluşturacak ve beyni onaracaktır. Bundan sonra felçli hasta yürüyebilecek.**

Neuron tıp dergisinin Şubat 1999 sayısında Boston Çocuk Hastanesinden ve Harvard Tıp Fakültesinden nöroloji doçenti J. Macklis ve Rockefeller Üniversitesinden C. Scharff ve F. Nottebohm ilginç bir gözlem yaptı. Her sonbahar kanaryaların beyindeki ötme merkezindeki nöronlar ölür ve kuş dilsizleşir. Kışın bu alandaki nöronlar yeniden oluşur ve ilkbaharda kanaryalar yeniden ötmeye başlarlar. Zebra ispinozlarında bu mevsimsel devir yoktu. Bu özellik başka beyinlere de nakledilemez mi? Memeli beyininde yalnız koku soğanında, hipokampusta ve yan karıncık ependim zarı altında yeniden büyüme yeteneği bulunur. Zebra ispinozlarında ötme

nöronlarının bir bölümü tahrip edilirse ötme durur; fakat 3 ay sonra ötüş az çok geri döner; burada beyinde yeni nöronların kendiliğinden oluşabildiğini görüyoruz.

Filedelfiya Çocuk Hastanesi'nden A. W. Flake, doğuştan kan hastalıklarının tedavisinde döllyatağı için kan kök hücreleri nakli üzerinde çalışıyor.

İsviçre'de Kantonsspital Basel'de J. Passweg ve ekibi HKH'ler nakliyle kendine bağışıklık (oto-immünite) hastalıklarında immün tolerans oluşturulmasına, yani T lenfositlerin doku hücrelerini yabancı gözüyle görmemesine çalışıyor. Bu tip çalışmalar romatoid artrit (sakatlayıcı romatizma), lupus eritematosus (kırmızı kurt hastalığı), multipl skleroz (sinirlerin miyelin kılıfının kaybı sonucu felçler) ve İTP (otoimmün trombosit azalığı) üzerinde yapılıyor.

Karaciğerin virüsler (hepatit virüsleri), toksinler ve ilaçlarla tahribinde ve genetik hastalıklarında karaciğer nakli yapılıyor. Bu nakil yeni ölmüş bir verici gerektirir ve uzun bekleme listeleri vardır. Karaciğer naklinde HLA uygunluğu sağlamak zordur; bu nedenle alıcının bağışıklık sistemi ilaçlarla etkisizleştirilir. Bunun yerine bir kardeşden alınan karaciğer kök hücreleri ya da progenitor hücreler de kullanılabilir.

Kas yaralanmalarında ve kas erimesi hastalığında (müsküler distrofi) uydu hücre denilen kas kök hücreleri kullanılabilir; bu henüz deneme evresinde. Ne yazık ki kalp krizi (enfarktüs) sonucu ölen kalp kası hücrelerinin yerine henüz yenisi konulamıyor; çünkü kalp kası uydu hücreleri henüz bulunamadı.

Gelecek 20 yıl kuşkusuz kök hücre nakli dönemi olacak; birçok organ naklinin yerini daha ucuz ve kolay olan kök hücre nakli alacak. Bunun için kök hücre biyolojisi ve immünolojisi üzerinde tıp dünyası vargüciyle çalışıyor.

Selçuk Alsan

Kaynaklar:

Science, 25 Şubat 2000

Wintrob's Clinical Hematology, G. Richard Lee ve ark., Williams-Wilkins, 1999, I ve II. ciltler

<http://unisci.com/stories/2000/0103003.htm> (Unisci)

<http://www.usnews.com/usnews/issue/991213/stem.htm> (U.S. News)

<http://unisci.com/stories/1999/1207995.htm> (Unisci)

[http://news.bbc.co.uk/1/health/sci/tech/newsid\\_661000/661299.stm](http://news.bbc.co.uk/1/health/sci/tech/newsid_661000/661299.stm)

(BBC News 18.11.1999)

<http://unisci.com/stories/2000/0301001.htm> (Unisci)

<http://unisci.com/stories/2000/0224002.htm>

Schweiz Med Wochenschr 1999 Nov 20; 129 (46): 1733-9

Curr Opin Hematol 1999 Nov; 6(6):400-5