



MİKROKİMERİZM

Bir bireyde, genetik olarak farklı başka bir bireyden gelmiş küçük bir hücre topluluğunun ya da DNA'nın bulunmasıyla oluşan duruma mikrokimerizm deniyor. Mikrokimerizm, hamilelik sırasında kendiliğinden oluşabildiği gibi, uygulanan tedaviler sonucu da ortaya çıkabiliyor.

Ancak edinilen bulgular mikrokimerizmin hem yararlı hem zararlı etkilerinin olabildiğini gösteriyor. Yani madalyonun iki farklı yüzü var. Örneğin, cenine ait hücrelerin, annenin çeşitli dokularındaki hasar tamir süreçlerine katkıda bulundukları görülürken, annede ortaya çıkan çeşitli bağışıklık sistemi hastalıklarıyla da ilintili olabileceği düşünülüyor.

Mikrokimerizm daha çok hamilelik sırasında anneye cenin arasında oluşan hücre trafiğinden kaynaklanıyor. Bu trafik, ana rahmindeki ikizler arasında da oluşabiliyor. Hatta, büyük kardeşten anneye geçmiş hücrelerin, daha sonraki bir hamilelikle küçük kardeşe geçmesi de söz konusu. Bir diğer mikrokimerizm türüyse, organ ve kan nakli gibi tedaviler sonucunda oluşuyor.

Hamilelik sırasında doğal olarak kazanılan mikrokimerizm görece yeni bir kavram olsa da, kimerizm tıp dünyası için yeni bir olgu değil. Çeşitli tedaviler sonucu, özellikle de kan yapıcı hücre, organ ve kan nakli sonrasında oluşan kimerizmle ilgili kapsamlı çalışma-

lar bulunuyor. Kan yapıcı hücre nakliyle oluşan mikrokimerizm, alıcının

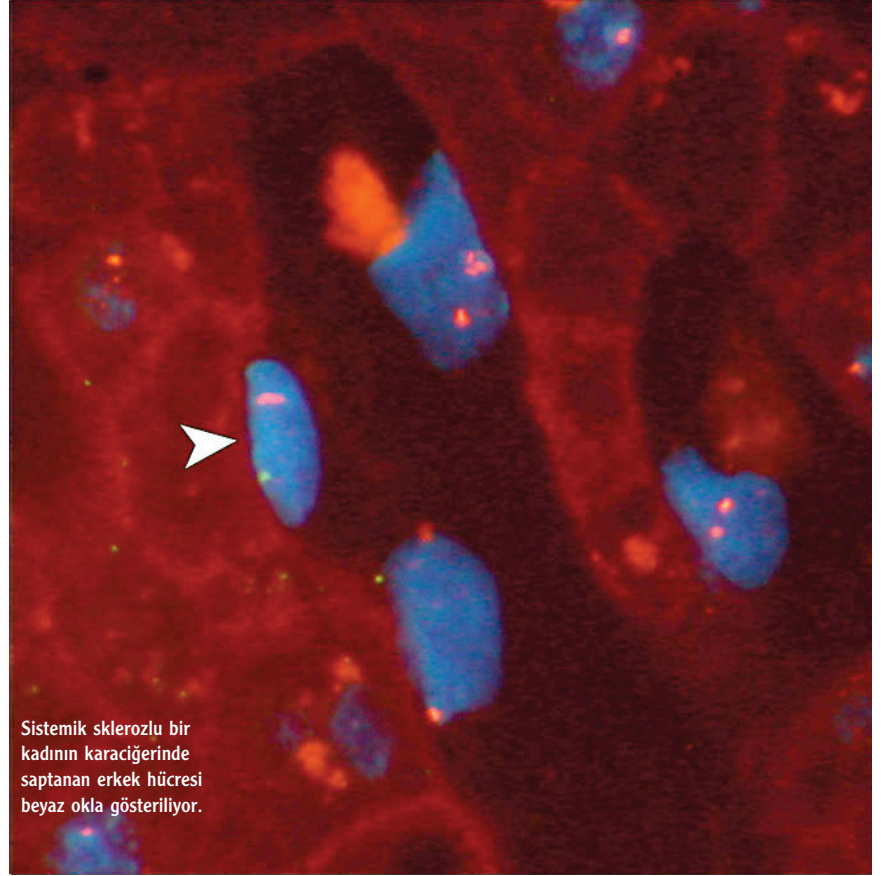


bağışıklık sisteminin, vericinin dokularını reddetmesiyle sonuçlanabiliyor. Diğer yandan, sağlıklı bireylerde de sık sık, düşük düzeyde anne kaynaklı mikrokimerizmle karşılaşılabilirdiğinin öğrenilmesi, bazı nakillerde, kan testlerinde doku uyumu görülmediği halde, alıcının yeni organ ya da dokuyu nasıl olup da kabullenebildiğine bir ışık tutuyor. Doğal yollardan oluşan mikrokimerizmin bazı bağışıklık sistemi hastalıklarıyla ilişkisiyse, hâlâ araştırma konusu. Eldeki sonuçlar, bunlardan bazılarında mikrokimerizmin payı olabileceğini desteklerken, cenin ya da anne kaynaklı mikrokimerizmin sağlıklı bireylerde de çok yaygın olduğunu gösteriyor.

Bir bağışıklık sistemi hastalığında doğal yollardan kazanılmış mikrokimerizmi inceleyen ilk çalışma, sistemik sklerozlu (deri ve/veya iç organlarda sertleşmeye neden olan bağışıklık sistemi hastalığı) kadınlar üzerinde yapılmış. Çalışmada, sistemik sklerozla doku reddi arasındaki klinik benzerlikler gözlenerek, üretken yıllardan sonra kadınlarda sistemik skleroz artış oranı ve bağışıklık proteinlerini kodlayan HLA genlerinin bağışıklık sisteminde ve doku reddindeki önemli rolü değerlendirilmiş. Sistemik sklerozlu ve daha önce en az bir erkek çocuk doğurmuş sağlıklı kadınların kanlarında erkek DNA'sı aranmış ve sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldıklarında, sistemik sklerozlu kadınlardaki erkek DNA düzeyleri oldukça yüksek bulunmuş. Buradan hareketle, cenin kaynaklı mikrokimerizm düzeyinin, hastalığın oluşumu ve gelişiminde önemli bir rol oynadığı sonucuna varılmış. Ancak, diğer bağışıklık sistemi hastalıklarındaki cenin kaynaklı mikrokimerizm çalışmaları çelişkili sonuçlar vermiş.

Erkek hastalarda, dışı hücrelerin varlığının doğrulanmasıyla da, anne kaynaklı mikrokimerizmin yetişkinlik dönemine kadar sürdüğü belirlenmiş ve kontrol grubundaki kişilere göre sistemik sklerozisli hastalarda anne kaynaklı mikrokimerizm belirgin bir biçimde daha fazla bulunmuş. Ancak, her iki grupta görülen mikrokimerizmin düzeyinde belirgin bir fark gözlenmemiş. Dermatomiyozitli (özellikle kas ve derideki çok küçük kan damarlarında iltihaba yol açan aşırı bağışıklık sistemi reaksiyonu) çocuklardan alınan kanlarda ve kas biyopsilerinde de anne kaynaklı mikrokimerizm sıklığı, kontrol grubuyla kıyaslandığında belirgin bir biçimde fazla bulunmuş.

Sonuç olarak, bazı çalışmalarda doğal yollardan kazanılmış mikrokimerizmin bağışıklık sistemi hastalıklarında payı olduğuna ilişkin bulgular elde edilmiş. Ancak, aynı çalışmalar mikrokimerizmin kişiye yararlı olabileceğini de söylüyor. Zaten cenin ya da anne kaynaklı mikrokimerizm, sağlıklı bireylerde de çok yaygın durumda. Bu yüzden, doğal yollardan kazanılan mikrokimerizmin, alıcıya bir zarar vermeden oluşma mekanizmalarını göstermenin, bazı bağışıklık sistemi hastalıklarının tedavisi için yeni stratejilere ve nakille-



Sistemik sklerozlu bir kadının karaciğerinde saptanan erkek hücreyi beyaz okla gösteriliyor.

re bağlı hastalık ve ölümlerin azaltılmasına kapı açabileceği düşünülüyor.

Ben “Ben” Değil miyim?

Vücudumuzda gerçekte başka birine ait parçalar taşımanın ötesinde, tümüyle ayrı iki bireyin karışımı olmak da var. Nasıl mı? 1998'de, bir kadının başından geçenler, bu durum için çarpıcı bir örnek. Hikaye şöyle: 52 yaşındaki kadının doğal yollardan hamile kaldığı üç yetişkin oğlu vardır. Kadına böbrek nakli yapılması gerektiğinden, çocuklarının ve kendisinin doku tipleri belirlenir. Böylece çocuklarının uygun birer verici olup olmadıkları anlaşılacaktır. Ancak test sonuçları müjdeli haberi vermek şöyle dursun, bu kadının, doğurduğunu iddia ettiği çocuklarından ikisinin biyolojik annesi olmadığını söyler.

Bu tür testler, pek çok farklı bağışıklık proteinini kodlayan, “kompleks HLA” denen gen gruplarına dayanır. Bu proteinlere örnek olarak, bağışıklık hücrelerinin, vücudun kendi dokularını yabancı maddelerden ayırmada kullandıkları hücre yüzey proteinleri gösterilebilir. Her bir HLA geninin yüzlerce farklı biçimi ya da “aleli” olur ve bu

yüzden de her bireyin alel kombinasyonu hemen hemen benzersizdir. Ancak 6. kromozomdaki genler birbirlerine çok yakın durduklarından, haplotip olarak bilinen bloklar halinde kuşaktan kuşağa birlikte geçme eğilimindedirler ve her birey, biri anneden biri babadan olmak üzere 2 HLA haplotipi alır. İki insanın HLA haplotipleri arasındaki uyum ne kadar iyiye, bu kişiler arasında yapılacak naklin reddedilme riski o kadar düşük olur. Bir nakil gerektiğinde benzer haplotipli insanlar için bakılacak ilk yerse, kuşkusuz yakın aile bireyleri. Örneğin, kardeşinizin haplotipinin sizinkine tümüyle uyma olasılığı 1/4 iken, çocuklarınız HLA genlerinizin en azından % 50'sine sahip olacaktır.

Bu tuhaf test sonuçları karşısında doktorlar, kadının ve ailesinin HLA genlerini tekrar incelerler. Kadının haplotiplerini tip 1 ve tip 3, kocasının kileri de tip 5 ve tip 6 olarak adlandırırlar. Çocuklarına baktıklarındaysa, üç oğlanın da haplotiplerinden birinin babalarıyla aynı olduğunu; ancak, yalnızca birinin annenin haplotipini paylaştığını belirlerler. Diğer iki oğlanın, kaynağı bilinmeyen ve tip 2 olarak adlandırılan başka bir haplotipe sahip ol-

duğunu görürler. Böylece ilk testler doğrulanmış olur. Beklenen gelişmeye, kadının, ilk testlere dahil edilmeyen erkek kardeşinin de HLA haplotiplerine bakılmasıyla gerçekleşir ve gizemli tip 2 haplotipi ortaya çıkar. Bu, çocukların bir şekilde anneleriyle bağlantılı olduğunu gösterir. Ama yine de, iki oğlanın haplotiplerinin nereden geldiği sorusunu cevaplamaz. Bunun üzerine kadının tiroid bezi, saç gibi diğer bazı dokularına DNA testi yapmaya karar verilir ve sonuçta bazı dokularının haplotip 1 ve 3'ü, diğerlerininse 2 ve 4'ü taşıdığı görülür. Çıkan sonuç, kadının vücudunun, genetik olarak farklı olan iki ayrı tip hücreden, iki ayrı kişinin karışımından oluştuğudur. Doktorlar kadının, ana rahminde birbiriyle kaynaşarak tek bir vücut oluşturan çift yumurta ikizi kız kardeşlerin, yani iki ayrı bireyin karışımı olan bir kimera olduğuna karar verirler. Tıbbi deyimle "tetragametik" (iki sperm, iki yumurta olmak üzere dört gametten oluşan) bir kimeradır.

Bu sonuç, doku tiplemesinin neden böyle mantığa aykırı görünen sonuçlar verdiğini hemen açıklıyor. Kadının kanında, ikizlerden birinden gelen hücreler egemen durumdaydı ve doku tiplemesi yapılırken de kandan yararlanılıyordu. Oysa, yumurtalıkları dahil diğer dokularında, ikizlerin ikisinden birden gelen hücreler yan yana yaşıyorlardı. Böylece, oğullarının olanaksız gibi görünen genetik farklılıklarının nedeni de aydınlanıyordu. Bir tanesi, hücreleri annelerinin kanında baskın durumda olan ikizden türeyen yumurtadan gelişmişti; diğer iki oğlansa, diğer ikizin hücrelerinden türemiş yumurtadan.

Bunun gibi tetragametik kimerizm örneklerinin ne kadar yaygın olduğu bilinmiyor. Yalnızca 30 kadar örnek kayıtlara geçmiş. Ancak, olasılıkla alışılmadık kökenlerini keşfetmemiş ve hiç keşfedemeyecek olan bir sürü insan var. Çünkü, insanların kimerik oldukları genelde rastlantıyla öğreniliyor. Bazı kimeralarsa olağandışı fiziksel özelliklere sahip oluyorlar. Bir gözü başka, diğer gözü başka renk olan insanlar buna bir örnek. Üreme sistemlerindeki sorunlar nedeniyle inceleme-ye alınan hastaların vücutlarında da, hem erkek hem de dişi üreme organı yapıları bulunduğu ortaya çıkabiliyor.

Ancak, büyük çoğunluğu da bu alışılmadık vücut oluşumlarının farkına varmadan yaşamlarını sürdürüyorlar. Ayrıca, bu gibi vakalar olağanüstü örnekler olsa da, ikiz bebek hamileliklerinin oranını artıran modern üreme tekniklerine bağlı olarak, tetragametik kimerizm vakalarının giderek çoğaldığı düşünülüyor. Kadınların yumurtlamasını sağlayan ilaçlar, bir kerede birden çok yumurta üretilmesine neden olabiliyor ve pek çok tüp bebek çalışmasında rahime birden fazla embriyo yerleştiriliyor. Embriyolarınsa, laboratuvar kaplarında ya da rahime aktarıldıklarında yakın temas halinde olmalarının, kaynaşmaları için uygun ortam yarattığı düşünülüyor.

İyi ki Kimerayım

Yine de araştırmacılar, her birimizde azıcık da olsa kimerizm olduğunu ve bir zamanlar biyolojik gariplik olarak görülen şeyin, yaşamsal bir işlevi olabileceğini düşünüyorlar. Bu görüşe göre, yaşamımızı kimera olmamıza borçlu bile olabiliriz.

Hamilelik sırasında, annenin ve ceninin kanları bağlantılı değildir. Ancak, bazı hücreler karşı tarafa sızmayı başarırlar. Bu, bizim annelerimizden, onların da bizden hücre aldığı anlamına gelir. Anneniz birden fazla çocuk sahibiyse, size ait bazı hücreler, küçük kardeşinizin vücudunda geziniyor olabilir. İkizlerse, özellikle bir plasentayı paylaşıyorlarsa, ana rahminde hücrelerini değiş tokuş edebiliyorlar.

Aslında kadınların % 80 - 90'ı, hamilelikleri sırasında kanlarında çocuklarının hücrelerini ya da DNA'larını taşıyorlar ve cenin kaynaklı mikrokimerizm denen bu durumun, doğum yaptıktan 27 yıl sonrasına kadar devam edebildiği görülmüş. Ancak, hücrelerin diğer yönde de hareket ettikleri, yani anneden de bebeğe geçiş olduğu, görece yakın bir geçmişte ortaya çıktı. Bunun üzerinde çalışan araştırmacılar, yetişkin kadınların kanında annelerine ait hücreler aramışlar. 32 sağlıklı kadından kan örnekleri alınmış. Bunlardan % 22'sinin, en fazla milyonda 50 kadar da olsa, annelerinden gelen beyaz kan hücresi taşıdığı görülmüş. Ancak araştırmacılar kadınlardaki mikrokimerizm yüzdesinin çok daha fazla olduğunu ve bunu da kan ve kemik iliği

gibi diğer dokularla yapılacak daha kapsamlı testlerin ortaya çıkarabileceğini düşünüyorlar.

Peki, istilacı hücreler nasıl oluyor da bağışıklık sisteminde yok edilmiyorlar? Bu hücreler yeni evlerinde de bölünüyorlar mı? Ve anne ve çocuk neden hücrelerini değiş tokuş ediyorlar? Bu yalnızca bir kaza mı, yoksa belli bir amacı var mı?

Bir Nedeni Olmalı

Araştırmacılar cenine ait hücrelerin anneye geçişinin, annenin cenini kabullenebilmesi için onun bağışıklık sisteminin cesaretlendirmek, onu bu duruma hazırlamak gibi önemli bir işlevinin olabileceğini düşünüyorlar. Ne de olsa hamilelik, bir açıdan bakıldığında, nakledilmiş bir organa dokuz aylığına evsahipliği yapmak gibi bir şey. Zaten nakillerde, alıcı ve vericinin beyaz kan hücrelerinin karışımının alıcıya verilmesiyle yaratılan mikrokimerizmin, belli koşullar altında alıcının, nakledilen organı ya da dokuyu kabul etmesine yardımcı olduğu bir süredir biliniyor.

Anneden cenine geçen hücrelerle ilgili olarak da, anne hücrelerinin doğmamış bebeğin sağlıklı olmasını sağlamada hayati bir rol oynuyor olabileceğini düşündüren ipuçları bulunuyor. Araştırmacılara göre annenin hücreleri, çocuğun, (özellikle rahimde olduğu süre boyunca) dokularını tamir etmede etkin bir rol oynuyor olabilirler. Ayrıca, anneye ait hücrelerin plasentayı geçerek kendilerini başka hücre tiplelerine dönüştürdükleri ve daha sonra bebeğin vücudunun bir parçası olduklarına ilişkin kanıtlar var. Bulguya, kalp kasını etkileyen ve yenidoğan lupus sendromu adı verilen bir bağışıklık sistemi hastalığından ölen bebekler üzerinde çalışılırken ulaşılmış. Kalp hücrelerinin incelenmesi sırasında, bebeklerin kalbinde, anneleri dışında bir yerden gelme olasılığı olmayan kas hücreleri görülmüş. Araştırmacılar emin olmasalar da, annenin kanındaki kök hücrelerin, gelişmekte olan ceninin kalbine gittiğini ve kalp kasına dönüştüğünü düşünüyorlar. Ancak, burada önemli olan soru şu: Anneye ait hücreler bebeğin kalbinde ne yapıyordu? Bebeğindeki hastalığın nedeni onlar mıydı, yoksa bebeğin kalbindeki sorunu gi-

dermeye çalıştıkları için mi oradaydılar? Bir olasılığa göre, anne hücrelerinin oradaki varlığı, bebeğin bağışıklık sisteminin kendi kalbine saldırmasına neden olmuş olabilir. Anne ve bebek genelde birbirlerinin varlığına hoşgörü gösterirler. Ancak, bu durum bozulacak olursa, ceninin bağışıklık sistemi annenin hücrelerini yabancı hücreler olarak tanımlayarak onlara saldırabilir. Bu saldırı sırasında ceninin kendine ait hücreler de ateş hattında kalabilir. Ancak, durumla ilgili daha olumlu bir açıklama da var: Bu olasılığa göre, annenin hücreleri oradaki hasarlı dokuyu tamir etmek için orada olabilirler. Araştırmacılar, mikrokimerizmin sağlıklı insanlarda da son derece yaygın olduğunu düşününce, bu hücrelerin yararlı işlevlerinin olabileceği görüşünü tercih ediyorlar.

Beyin Tamir Seti

Hamilelik sırasında cenine ait kök hücrelerin plasentayı geçerek annenin kan dolaşımına karıştıkları ve deri, karaciğer, dalak gibi organ ve dokulardaki hasarları tamir ederek buralarda yıllarca sağ kalabildikleri zaten biliniyor. Ancak, plasenta engelini aşabilen cenin hücrelerinin, annenin beynine girmek üzere kan-beyin bariyerini de aşabildikleri bilinmiyordu. Oysa, gelişmekte olan ceninin sürüden ayrıлып başka yola sapan kök hücreleri, hamilelik sırasında annenin beyninde de topluluk oluşturabiliyor. Bu, en azından farelerde kanıtlanmış durumda. Kordon kanı hücrelerinin belli koşullar altında, sinir hücrelerine özgü bazı proteinleri üretebildikleri ve beyin hasarlı ya da felçli farelerin damarlarına enjekte edildiklerinde de beyne girerek yine sinir hücrelerine özgü hücresel bağışıklık işaretleyicilerini üretebildikleri belirlendi. Bu kanıt, cenine ait hücrelerin hamilelik sırasında anne beynine girebildiği ve sinir hücrelerine dönüşebildiği varsayımını doğruluyor.

Çalışmada, anne beynindeki cenin hücrelerini kolayca ayırt etmek için, normal dişi fareler, denizanasından elde edilen bir protein sayesinde hücreleri parlak yeşil renkte ışıyan, genetik yapıları değiştirilmiş erkek farelerle çiftleştirilmişler. Bu sayede, cenin hücrelerinin düzenli bir biçimde yayıldığı gözlenmiş. Ancak, anne farelerin

beyinlerinde felç benzeri hasarlar oluşturulduğunda, cenin hücrelerinin hasarlı bölgelerde altı kat yoğunlaştıkları izlenmiş. Bu da, onların hasar tamir sürecine dahil olduklarını düşündürüyor.

Cenine ait hücrelerin hasarlı bölgeye nasıl çağrıldıkları henüz anlaşılmadı; Ancak, hasarlı dokudan gönderilen imdat sinyali benzeri faktörlerce buraya sürüklendikleri tahmin ediliyor.

Aynı bulgulara insanlarda da rastlarsa bu, çok önemli tıbbi uygulamaları beraberinde getirebilir. İlk sonuçlar, cenine ait hücrelerin hasarları onarmak üzere annenin beynine “çağrıldıklarını” gösteriyor. Bu doğrulanırsa, felç ve Alzheimer gibi hastalıkların neden olduğu beyin hasarlarının tedavisi için yeni ve daha güvenli yollar açılacaktır.

Bu uzun bir yol; Bilimciler, kaçak yolcuların fare beynine girdikten sonra beyinde bulunan ana hücre tiplerine olgunlaştıklarını göstermiş olsalar da, bu hücrelerin işlevsel olup olmadıklarını henüz bilmiyorlar. Sinir hücrelerinin özelliklerini gösteren cenin hücrelerinin, annenin beynindeki doğuştan gelen hücrelerle birleşip birleşemediklerini bulmak, bu konudaki önceliklerden biri.

Bilimciler, bugünlerde şu sıralarda beyne giden cenin hücrelerine özgü yüzey moleküllerini belirlemeye çalışıyorlar. Amaç, bunların insanlardaki karşılığını elde edebilmek için kordon kanı ve kemik iliğinden, kan-beyin bariyerini aşabilen kök hücreleri yalıt-

mak. Herhangi bir onarım için çok sayıda hücre gerekebileceğinden bu, tıbbi uygulamalar için çok önemli bir gelişme olacak. Tedavi aracı olarak cenin hücrelerinin kullanımının büyük üstünlüğü, basitçe kan dolaşımına enjekte edilebilmeleri ve beyne ulaşmak üzere kendi yollarını bulabilmeleri. Böylece, Alzheimer hastalığındaki gibi yaygın hasarlı durumları tedavi etmek mümkün olabilecek.

Ancak, bilimciler cenin hücrelerinin bağışıklık sistemi hastalıklarını şiddetlendirme riskine bağlı olarak, bir tedavi yöntemi geliştirmenin en az 5 - 20 yıl alacağı konusunda uyarıda bulunuyorlar. Bu yüzden, hastalarda denemeden önce cenin hücrelerinin güvenli ve yararlı olduklarının bilinmesi önemli. Farelerde görülen etkinin insanlarda da gerçekleştiğinin kuşku götürmez bir biçimde belirlenmesi, en önemli adımlardan biri. Bu, bilimcilere göre, erkek çocuk annelerinin beyin dokusu otopsilerinde Y kromozomu içeren hücreler aranarak yapılabilir. Bu soruyu cevaplamak üzere doku elde etme çalışmaları, şimdiden başlamış durumda.

Meltem Yenal Coşkun

Kaynaklar:
Adams K.M., Nelson J.L., “Microchimerism-An Investigative Frontier in Autoimmunity and Transplantation”, JAMA, 3 Mart 2004
Ainsworth C., “The Stranger Within”, New Scientist, 15 Kasım 2003
Coghlan A., “Baby Comes With a Brain Repair Kit For the Mum”
New Scientist, 20 Ağustos 2005
<http://stemcells.alphaedpress.org/cgi/content/full/23/10/1443>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=8570620>

