

Nörodejeneratif Hastalıklar İçin Kök Hücre Transplantasyonu

Stem Cell Transplantation for Neurodegenerative Diseases

Anne E. ROSSER,^{a,b}
Rike ZIETLOW,^b
Stephen B. DUNNETT^b

^aDepartments of Neurology and
Genetics, School of Medicine,
Cardiff University, Heath Park;

^bLife Sciences Building,
Cardiff University School of Biosciences,
Museum Avenue, Cardiff, UK

Yazışma Adresi/Correspondence:
Anne ROSSER
Professor of Clinical Neuroscience,
Cardiff University,
Departments of Neurology and
Genetics, School of Medicine,
Heath Park, Cardiff CF14 4XN, UK
Tel: +44 (0)2920875188;
e-mail: rosserae@cf.ac.uk

Current Opinion in Neurology 2007, 20:688–
692

Kısaltmalar
ALS amyotrofik lateral skleroz
CNS santral sinir sistemi
ESC embriyonik kök hücre
GMP iyi üretilebilirlik uygulaması
MSC mezankimal kök hücre
NSC nöral kök hücre
OPC oligodendrosit progenitör hücre

© 2007 Wolters Kluwer Health | Lippincott
Williams & Wilkins
1350-7540

ÖZET Derlemenin Amacı: Nörodejeneratif hastalıklarda transplantasyon tedavileri için kök hücre uygulamalarında yapılan yeni gelişmeleri gözden geçirmek. **Son bulgular:** Kök hücre nakli nöral iletişimin yeniden inşa edilmesini sağlayacak elemanları ve hastalığı ortadan kaldıracak hücrelerin yerleştirilmesiyle fonksiyonların düzeltilmesinde veya ev sahibi hücrelere destek olmada (örneğin trofik faktörlerin salgılanması) tedavi potansiyeline sahiptir. Kemik iliği kök hücre nakli ile multiple skleroz gibi, koşullara uygun olacak şekilde bağışıklık sisteminin düzenlenmesi gibi diğer mekanizmalar tedavi yöntemi olarak ortaya çıkmaktadır, ancak burada tartışılmayacaktır. Kök hücre biyolojisini anlamada ve onların farklılaşım fenotiplerini kontrol edebilmede çok önemli avantajlarımız mevcuttur. Trofik destek alanlarının sağlanması için kök hücrelerin kullanılması hücrelerde daha az maddesel gereksinime ihtiyaç duyurmada ve bu ilk klinik çalışmaların yapıldığı bir alan olmaktadır. **Özet:** Nörodejeneratif hastalıkların klinik müdahalesinde kök hücre teknolojisinin yer bulacağına dair gerçek ümitler vardır, ancak kök hücrelerin farklılaşmasını uygun nöral fenotipe doğru yönlendirmek sorun olarak devam etmektedir. Bu kısmen yeni ve hızla gelişen bir alandır ve hastaları yönlendirirken dikkatli olunmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Nöral öncüler, nöral transplantasyon, nörodejenerasyon, kök hücreler

ABSTRACT Purpose of review: To review recent developments in the application of stem cells for transplantation therapies in neurodegenerative diseases. **Recent findings:** Stem cell transplantation has the potential to improve function by replacing cells lost to the disease and reconstructing elements of neural circuitry or by providing support for host cells (e.g. by secretion of trophic factors). Other mechanisms, such as modulation of the immune system by bone marrow stem cell transplantation, pertinent to conditions such as multiple sclerosis, are emerging as therapies but will not be discussed here. There have been substantial advances in our understanding of stem cell biology and some recent important advances in controlling their differentiated phenotype. Using stem cells to provide trophic support places less stringent requirements on the cells and this is the area in which many of the first clinical studies are taking place. **Summary:** There are real prospects of stem cell technology having a place in clinical management of neurodegenerative conditions, but directing the differentiation of stem cells towards the appropriate neural phenotype remains a challenge. This is a relatively new and rapidly evolving area, and caution should be applied when advising patients.

Key Words: Neural precursors, neural transplantation, neurodegeneration, stem cells

Türkiye Klinikleri J Neur 2008, 3:29-36

Santral sinir sistemi (CNS) rejenerasyona nispeten dirençlidir. Son birkaç dekat içinde, hasar gören alanlara yeni hücreler dahil ederek onarım sürecini etkileyebilme düşüncesi sanısı nörodejenerasyon için potansiyel bir tedavi stratejisi olarak güven kazanmıştır. Primer fetal

beyin hücreleri küçük klinik çalışmalarda Parkinson hastalığı ve Huntington hastalığında deliller sağlamıştır, ancak primer beyin hücrelerine ulaşılabilirliğin kısıtlı olması, transplantasyonun geniş ölçekli uygulaması için uygun olan yenilenebilir hücre kaynaklarının belirlenmesi konusunda gerekli ihtiyacı gözler önüne sermiştir. Kök hücreleri, farklı fenotiplere dönüşebilme kapasitelerini muhafaza ederken kendi kendilerine yenilenebilir olduklarından ilgi çekici bir seçenektirler.

■ KÖK HÜCRELER: AÇIKLAMALAR VE KAYNAKLAR

Bir kök hücrenin birkaç tanımlaması vardır. İşlevsel geçerli bir tanımlamaya göre bunlar kendi kendilerine yenilenebilme özelliğine sahip (tamamen aynı kardeş hücreler üreterek) proliferatif hücreler oldukları kadar hücre neslinin sürekli bir şekilde, soy sınırlı olarak fakat en sonunda farklılaşmış bir hücre oluşturmaya olanak sağlarlar. Belki de en iyi bilinen kök hücreler embriyoların iç kısmındaki hücre kütesinden elde edilen embriyonik kök hücrelerdir (ESC).¹ Bunlar gelişmiş bir organizmanın bütün hücrelerine dönüşebilen pluripotent hücrelerdir. Buna rağmen, kök hücreler multipotent olabilir (örneğin farklılaşmış soynun sınırlı bir dizisine dönüşebilme) veya tek bir farklılaşmış fenotip üretmek üzere sınırlandırılabilir. Kök hücre literatürü, gerçek kök hücre karakterine sahip olmayan hücreleri ilave etmek için, terminolojinin sistemsiz kullanılması nedeniyle karmaşıktır, örneğin 'progenitörler' olarak sınıflanmış olan ve aslında daha sınırlı bir kendi kendini yenileyebilme özelliğine sahip ve daha sınırlı bir farklılaşma potansiyeli olan hücrelerin dahil edilmesi gibi.² İnsan nöral kök hücreleri (NSC) iyi bir örnektir: çok sayıda soy sınırlı progenitör içerirler, ancak gerçek kendi kendini yenileyebilen kök hücre içerip içermedikleri açık değildir. Buna karşın, referans kolaylığı için, biz burada kök hücre terimini; bu durum için bahsedilen, bir nevi iyi karakterize proliferatif hücre tipleri için kullandık.

Nörodejeneratif hastalıklarda kullanılmaya başlanan ana kök hücre kaynakları ESC ve embri-

yonik üreme hücreleri gibi pluripotent kaynakları kapsadığı gibi [fetüsün gonadal kabartısından elde edilen³] fetal⁴ veya erişkin^{5*} santral sinir sisteminden elde edilen NSC'ler gibi daha soy sınırlı kaynakları da içermektedir. Mezanşimal kök hücreleri (MSC) gibi kemik iliğinden veya kandan,⁶ umbilikal kordondan⁷ ve amniyotik sıvıdan⁸ elde edilen nöronal olmayan kaynaklar da ayrıca aktif inceleme altındadır. Bununla birlikte daha sınırlı proliferatif kapasiteye sahip hücreler de onkogenler kullanılarak amaca yönelik dönüştürülebilir, ancak bu durum direkt klinik kullanım için dikkate alınmalarını sınırlayan ilave güvenlik durumlarına neden oluyor gibi gözükmemektedir.

■ NÖRODEJENERATİF HASTALIKLARDA TRANSPLANTASYON İÇİN KÖK HÜCRELERİ

Kök hücreleri santral sinir sisteminde ileti onarımını ve hücre replasmanını sağlayabilmek için donör hücre kaynağı olarak düşünülebilir, ancak hücre kaynağına ve konakçısındaki lezyonun özelliğine bağlı olarak arta kalan konakçı dokusunun desteklenmesi gibi alternatif mekanizmalar da baskın hale gelebilir. İlave potansiyel bir kullanım da, bazı hastalıklarda immün sistemin düzenlenmesinin yararlı etkileri olabildiğinden, konakçı immün ortamının modifikasyonunu sağlamak üzere periferel transplantasyondur.

Nöronal iletinin terapötik onarımı için bir grup nörodejeneratif koşul dikkate alınmaktadır. Bu araştırma en çok Parkinson hastalığı ve Huntington Hastalığı olarak adlandırılan bazal ganglion hastalıklarında ilerlemiştir ve bu iki durumdan da donör hücre kaynağı olarak kök hücrelerinin geliştirilmesi en çok Parkinson hastalığında elde edilmiştir. Buna rağmen Amiyotrofik lateral skleroz (ALS), Alzheimer hastalığı ve multiple skleroz gibi demiyelinizan hastalıkları da içeren diğer bazı nörodejenerasyon durumları da ileti onarımı için potansiyel hedef olmuşlardır. Bu hastalıklarda nöronal kayıp temel özellik olsa da her hastalığın altında yatan patoloji farklılık göstermektedir ve her birinin ayrı ayrı değerlendirilmesi gereken özellikleri mevcuttur.

Nöronal iletiyi onarmak için, donör hücreleri hasar görmüş konakçı dokuya entegre olmalı ve konakçı nöronları ile sinaps yapmalıdır. İleti onarımını elde etmek konusunda majör bir gereksinim de, Parkinson hastalığı için dopaminerjik projeksiyon nöronlarında olduğu gibi, potansiyel donör hücrelerini, hastalık süresince kaybedilmiş hücrelerin tam nöral fenotipine adapte olma yönünde kandırabilmektir ve bunun fonksiyonların düzelebilmesi için mutlak bir gereksinim olduğunu gösteren önemli düzeyde çalışma mevcuttur.⁹

■ KÖK HÜCRELERİNDEN ELDE EDİLMİŞ NÖRAL ÖNCÜLLER KULLANILARAK DOPAMİN HÜCRELER REPLASMANI

Orta beyin dopaminerjik nörogenesis¹⁰ periyodu süresince elde edilen insan fetal ventral mezensefalon dokusunun transplantasyonu Parkinson hastalarında fonksiyonları düzeltebilir, ancak yeterli kalitedeki insan fetal dokusunun nadirliği, araştırmayı alternatif donör hücre kaynakları aramaya yöneltmiştir. Belirgin bir seçenek de kök hücrelerin kullanılmasıdır. Buna rağmen gelişmekte olan ventral mezensefalondan elde edilse ve doğru sitokinler uygulansa¹¹ bile kök hücrelerinin kültürde proliferasyonunu takiben spontan olarak az sayıda dopamin nöronu ürettiğinin görülmesinden dolayı, kök hücrelerini spesifik dopaminerjik nöronal bir soya yönlendirmenin yollarını bulmak için önemli ölçüde çaba sarf edilmektedir.

Kök hücrelerini spesifik bir fenotipe yönlendirmenin yollarını araştıran çalışmalar normal gelişimin unsurlarını tekrarlamak için hücrelere sinyal sağlama üzerine odaklanmıştır. Yakın tarihte, kısa sürede çoğalan fare NSC'lerinden dopaminerjik nöron farklılaşmasını desteklemek için protokoller geliştirildi,¹² ancak bu hücreler greftlendikten sonra savunmasız ve hayatta kalabilmede yetersiz olma eğilimindeydiler, öyle ki genele bakıldığında çoğalmada sayıca anlamlı bir kazanım yoktu. Andersson ve ark.¹³ NSC'lerde, fare ventral mezensefalon dopamin hücrelerinin gelişimi için önemli olduğu bilinen, aşırı ekspresye edilen genler stratejisini kullandılar. Ngn2 ve Nurr1 nin her iki-

sinin de aşırı ekspresyonu transplant verilerinin yokluğunda umut verici bir şekilde dopamin farklılaşmasının ilave göstergeleri ile birlikte tirozin hidroksilaz pozitif hücreler üretti. NSC'ler ile ilgili daha üst düzeyde bir problem de bu hücrelerin sınırlı proliferatif ve nörojenik potansiyele sahip olmaya yatkın olmalarıydı ve bu durum bu hücrelerin terapötik uygulamasını sınırlandırma eğilimindeydi.¹⁴

NSC'lerin aksine ESC'ler ekzojen faktörlerle şekillendirilmeye daha yatkındı¹⁵ ve bu farklılaşma sürecinin geçici özelliklerinin gözlemlenmesine olanak sağlıyordu.¹⁶ Bu nedenle beklenildiği gibi ESC'lerin in vitro ortamda dopaminerjik kaderlerine doğru yönlendirilmesinde NSC'lere göre daha fazla başarı elde edildi. Rodriguez-Gomez ve ark.¹⁷ kendilerinin ve başkalarının daha önce yapmış olduğu çalışmaların üstüne, gelişen dopaminerjik nöronların bilinen biyolojilerine dayanarak, fare ESC'lerini dopaminerjik nöron olma yolunda yönlendirmek için beş basamaklı bir protokol geliştirdi. Önemli bir şekilde, oluşan nöronlar Parkinson hastalığının kemirgenlerdeki modelinde transplantasyonu takiben uzun dönemde fonksiyonel etkiler oluşturdu. Benzer in vitro sonuçlar, Nurr1 ekspresyonu ve ölümsüz astrositler ile eş kültür içeren benzer basamaklı bir protokol kullanılarak insan ESC'lerinde de elde edildi.¹⁸ Her ne kadar, bu çalışmada önemli sayıda insan ESC'lerinin dopaminerjik nöronlara in vitro olarak (tirozin hidroksilaz boyaması kullanılarak geniş bir şekilde ölçüldü) dönüşümü ikna edici bir biçimde gösterilmiş olsa da davranışsal etkileri değerlendirmek daha az kolaydı ve eleştiri konusu oldu.¹⁹ Özellikle de greft kütesinin kendisinin ileti onarımının etkilerinden ayrı olarak, basit davranışsal görevlerde etkisinin olup olmadığına dair sorular vardı. Bu nedenle, insan ESC'lerinden elde edilen dopamin nöronlarının Parkinson hastalığının hayvan modellerinde uzun dönemde semptomlarda azalma ile ilişkili olup olmadığının değerlendirilmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine de fonksiyonel dopaminerjik nöronlar üretmek amacıyla protokollerin geliştirilmesinde önemli ilerlemelerin olduğu açıktır ve bu hücrelerin normal gelişimde

üretilebilmesi için, Pitx3²⁰ gibi diğer transkripsiyon faktörlerinin yanı sıra, sinyallerin de daha ayrıntılı bir şekilde anlaşılabilmesi önemlidir.

Davranışsal etkiyi tespit edebilmek çok önemlidir, çünkü in vitro ortamda uygun nörotansmitterleri eksprese eden nöronların in vivo ortamda tam olarak fonksiyonel olacaklarını varsayabilmek mümkün değildir. Bu durum çok güzel bir şekilde, dopaminerjik nöron oluşumunun ikna edici in vitro delillerinin (uygun transkripsiyon faktörlerinin ve immün belirteçlerin ekspresyonunu, dopamin salınımını ve nöronal aktiviteyle uyumlu elektriksel kayıtları içeren geniş tanımlamalara göre) yine de transplantasyon sonrası kötü greft ömrü ve fonksiyonel gelişim yokluğu ile ilişkili olduğunu açıklayan bir çalışmada gösterilmiştir.²¹ Bu makale de ayrıca kültürdeki uzun süreli farklılaşma zamanlarının greft ömründe azalmayla ilişkili olduğuna dikkat çekmektedir, bu muhtemelen daha matür hücrelerin transplantasyon sürecine dayanmalarının daha zayıf olmasındandır, ancak daha kısa sürelerde de teratom oluşumuna bir eğilim söz konusudur. Bu bize, in vitro ortamda çok başarılı bir şekilde dopamin hücre indüksiyonu varlığında bile transplantasyon için hücrelerin tam farklılaşma evrelerinin belirlenmesinin önemli olacağını düşündürmektedir. İndükleme işlemi süresince farklılaşmada başarısız olan insan ESC'lerinin eliminasyonu için de stratejilerin geliştirilmesi gereklidir. Farklılaşmamış ESC'leri elimine etmede, nöral öncü farklılaşmanın göstergelerinin ekspresyonu için sınıflandırma yapmak gibi bir grup potansiyel strateji tamamlanma aşamasındadır.²²

■ DİĞER NÖRODEJENERATİF HASTALIKLAR İÇİN KÖK HÜCRELERİ

İn vitro ortamda normal gelişim olaylarını özetlemeyi araştıran benzer bir yaklaşım hücre replasmanı için gerekli olan diğer nöronal fenotipleri, örneğin Huntington hastalığında iğsi nöronları, ALS'de motor nöronları, multiple sklerozda oligodendrositleri elde etmek için uygulanabilir. Huntington hastalığında, insan fetal striatumundan direkt olarak elde edilen hücrelerin (kültür

ortamında çoğalmamış) transplantasyonunun Huntington hastalığına sahip hastalarda 6 yıla kadar uzayan bir sürede fayda sağlayabileceğini gösteren ilk klinik çalışmalardan elde edilmiş oldukça fazla kanıt mevcuttur.²³ Günümüze kadar ESC kökenli prekürsörler ile elde edilen birkaç fonksiyonel etki mevcuttur, buna rağmen genetik açıdan modifiye nöral hücre adezyon molekülü L-1'i aşırı bir şekilde eksprese eden fare ESC'leri ile yapılan yeni yapılan bir çalışmada, GABAerjik greft kökenli hücrelerin Huntington hastalığının fare modelinde lezyonlu striatuma doğru yayıldıkları gösterilmiş ve eşlik eden rotasyonel davranışta düzelmeler saptanmıştır.²⁴ Buna karşın, bu durumda rotasyonun azalmasının anlamlılığı biraz şüphelidir ve bu çalışmada gözlenen hızlı iyileşme, ileti onarımından ziyade başka bir mekanizmanın belki de nörotropik bir etkinin varlığını öne sürmektedir.

ALS, hem replasman tedavisi, hem de hücrelerin yeterli dağılıp distal kas hedeflerini yeniden innerve etmek için yeterli aksonal rejenerasyonu stimüle edebilme açısından daha zor bir cerrahi işlemi gerektirmektedir. Kök hücrelerinin beyine nakledildiklerinde göç edici kapasiteleri var gibi gözükmektedir ve bu, hasarlı beyin alanlarını bulup yerleşebilmeleri açısından umut vermektedir. Her ne kadar yeni yapılan çalışmada²⁵ uyarı notları mevcut olsa da literatürde bunu destekleyen deliller mevcuttur. ALS'nin hücre replasmanı için potansiyel bir hedef olduğu düşünülecek olursa akılda tutulması gereken bir diğer önemli nokta da glial hücrelerin patolojide önemli bir rol oynayabilmesidir.²⁶ Daha ileri bir sonuç da konakçı hücrelerinin hızlı dejeneratif sürecidir ki bu tüm nörodejeneratif hastalıkların belirli düzeylerde bir sonucudur ve lezyonları onarmak kadar dejeneratif süreci de sınırlandırabilecek stratejilerin geliştirilmesinin altını çizmektedir. Bütün bunlar deneysel olarak gösterilen durumlar olsa da, hücre replasman stratejileri için ALS'yi de değerlendirmek uygun olacak gibi gözükmektedir. İnsan ESC'lerinden motor nöronların direkt farklılaşmasına dair yeni deliller ile birlikte motor nöron özellikleri ta-

şayan hücrelerin oluşturulmasında başarı elde edilmiştir.²⁷ Yazarlar, motor nöronlara dönüşebilme becerisinin nöral indüksiyonun erken dönemlerinde kısıtlı olabileceğini ve erişkin fare spinal korduna ve tavuğa yumurtadayken transplantasyonu takiben, motor nöron fenotipi gösterebileceğini belirtmektedirler ancak fonksiyonel etkinliğe dair bilgiler yetersiz kalmaktadır.

Nöronal olmayan hücrelerin transplantasyonuna dair örnekleme, multiple sklerozda oligodendrosit replasmanı ile yapılmıştır. Santral sinir sistemindeki endojen remiyelinasyonun subventriküler alan oligodendrosit öncülleri (OCP'ler) tarafından üretildiğine dair bazı deliller vardır, bu da bize transplantasyon için bu sürecin kök öncülleri tarafından arttırılabileceğine dair umut vermektedir.²⁸ Kök hücrelerin çeşitli tiplerinin multiple sklerozun hayvan modellerinde fonksiyonel düzelmeye ve remiyelinasyona yol açtığı gösterilmiş ve erişkin nöral kök hücreleri ve embriyonik spinal kord ile de başarılar bildirilmiştir. Buna rağmen, kök hücreleri bir OPC fenotipine yönlendirmenin yukarıda bahsedilen diğer hücre tiplerindeki deneyimlere benzer şekilde zor olduğu kanıtlanmıştır. Akut deneysel spinal kord lezyonlarını takiben ESC'leri bir OPC fenotipine yönlendirme ve bunu takiben remiyelinasyona ait bazı raporlar mevcuttur,^{29,30} ancak güçlü uzun dönem fonksiyonel veriler hala gerekmektedir.

Uygun fenotipi elde etmek, ileti onarımı için tamamen kritik bir durum olsa da, güvenli ve etkili klinik uygulamalar konusunda daha başka sonuçların da değerlendirilmesi gerekmektedir. Tümör eliminasyonu gibi güvenlik ile ilgili durumlardan hala bahsedilmektedir. Bir diğer uygulamaya yönelik değerlendirme de günümüzde pek çok ülkede insan çalışmaları için bir koşul olan, protokollerin "iyi üretilebilir uygulama" (GMP) gereksinimlerini tatmin edecek şekilde modifikasyonudur. GMP koşulları altında farklılaşmanın yönlendirilmesine olanak veren çalışmalara halihazırda başlanmıştır, örneğin ESC'lerin çoğaltması için hücreler, önceden belirlenmiş koşulların oluşturulması gibi.³¹

KONAKÇI DOKULARIN TROFİK DESTEĞİ FONKSİYONEL İYİLEŞMEYE KATKIDA BULUNABİLİR

MSC'ler, Parkinson hastalığının bir fare modelinde hücre replasmanı için araştırıldı ve herhangi bir fonksiyonel iyileşmenin elde edilebilmesi için pek çok etkinin önemli olabileceği düşünüldü.⁹ MSC'lerin intrastriatal enjeksiyonu sonucu, sınırlı bir alanda canlı kaldıkları görüldü ve Parkinson hastalığının fare modelinde bazı davranışsal düzelmeler gösterebildi.³² Yakın zamanda MSC'leri in vitro ortamda dopaminerjik bir fenotipe dönüştürmeye yönelik girişimlerde bulunuldu, buna rağmen transplantasyon sonrasında çok kısa bir yaşam süresi sağlandı.³³ Tirozin hidroksilaz gibi belirteçlerin ekspresyonunun az olmasına karşın umblikal kord kanından elde edilen MSC'lerde dopamin nöron gelişimi ile ilişkili transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu ile ilgili raporlar mevcuttur.^{34,35} ESC'ler için kullanılanlara benzer, basamaklı bir protokol umblikal kord hücrelerine uygulandı ve kontrol grubu ile kıyaslandığında, transplante edilmiş Parkinson hastalıklı hayvanlarda rotasyonel davranışların azalması ile birlikte in vitro dopamin salınımı elde edildi, fakat bu primer hücrelerde görülen iyileşmenin düzeyinde değildi.³⁶ 20 hafta sonra greftlerde, donörden elde edilmiş tirozin hidroksilaz pozitif nöronlar varken kesin sayılar ölçülemedi. Böylece hangi MSC'lerin farklılaştığı ve ileti iyileşmesinde yer aldığı tam olarak anlaşılamamış oldu. Buna rağmen Nieman-Pick modeli bir dejenerasyonda konakçı hücrelerin MSC'ler ile kaynaşmasını takiben hem elektriksel olarak aktif devrelerin oluşumu hem de potansiyel olarak fonksiyonel hücrelerin varlığına dair deliller mevcuttur.³⁷

MSC'ler için bir diğer önemli mekanizma da trofik destek için faktörlerin sağlanmasıdır³⁸ ve aslında MSC'ler veya diğer kök hücreler trofik faktörlerin üretimi için indüklenebilir.³⁹ Örneğin; Parkinson hastalığı olan hastalarda yapılan bazı deneysel amaçlı klinik çalışmalarda glial hücrelerden elde edilmiş nörotrofik faktörün infüzyonunun

ümit verici olduğu gösterilmiştir⁴⁰ ve bir çalışmada erişkin NSC'ler astrosit ve nöronlara dönüşecekleri fare Parkinson hastalığı modeline transplante edilmeden önce glial hücre serisinden köken alan nörotrofik faktörler eksprese etmek için genetik olarak değiştirildi.⁴¹ Benzer hücreler Huntington hastalığının kinolinik asit ile indüklenmiş modeline transplante edildi ve ancak zarar verici işlem- den önce yapılırsa intrinsik striatal nöronları kurtardığı görüldü.⁴²

İnme modellerindeki çalışmalar, kök hücrelerin transplantasyonunun ardından fonksiyonel düzelme sağlamak için çeşitli mekanizmalar olduğu fikrini vermektedir. Transplante edilmiş ESC'lerden derive edilmiş nöronlar elektriksel olarak aktif ağlar üretebilir,⁴³ ama nörotrofik destek daha önemli bir mekanizma olabilir ve Spesifik nörotropinleri üretmek için tasarlanmış kök hücreler ve/veya anjiogenezin indüklenmesinin hayvan modellerinde fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir.⁴⁴ Benzer olarak, nöronal olmayan hücrelerin ve ayrıca MSC'lerin spinal korda bir ALS modelinde trasplantasyonu bazı çalışmalarda, olasılıkla motor nöron dejenerasyonunu geciktirerek nakledilen dokunun yaşam süresinin artmasına

neden olmaktadır.^{45,46} Dahası, dokuz ALS hastasında otolog MSC'lerin spinal korda implantasyonu hakkında yakın zamanda yapılan bir klinik deneme hastalığın yavaşladığını ileri sürmüştür.⁴⁷

SONUÇLAR

Nörodejeneratif hastalıklar için kök hücre transplantasyonu alanı hızlı bir ilerlemeye tanıklık etmektedir. Bununla birlikte, bu sevindirici yeni potansiyel tedavilere bağlanan umudun, hücrelerin klinik çalışmalarda vaktinden önce kullanılmamasını sağlamak için gerekli dikkat ile dengelenmesi önemlidir. Hayvan modellerinde güvenli ve fonksiyonel olduğu gösterilmiş hücreler için bile, insan uygulamalarına geçildiğinde, terapötik yaklaşımlarda yeni hücre kaynaklarını uygun kılabilen bilimsel gelişmeler ile zaman içerisinde kesişmesi durumunda, GMP üretimi ve tümörogenez gibi, acil dikkat gerektiren zorluklar bulunmaktadır.

Teşekkürler

Bu çalışma, Medikal Araştırma Konseyi, Dunhill Trust, Parkinson Hastalığı Birliği ve High Q Kurumu tarafından desteklenmiştir.

KAYNAKLAR VE OKUNMASI ÖNERİLENLER

İncelemenin yıllık periyodu içinde yayımlanan özel ilgiye sahip yazılar aşağıda belirtildiği gibi işaretlenmiştir:

• özel ilgi

** önemli ilgi

Bu başlıkla ilişkili ilave kaynaklara bu sayının Mevcut dünya Literatürü kısmında rastlanılabilir (s.744-745)

- Papaoannou VE, McBurney MW, Gardner RL, Evans MJ. Fate of teratocarcinoma cells injected into early mouse embryos. *Nature* 1975; 258:70–73.
- Potten CS, Loeffler M. Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. *Development* 1990; 110:1001–1020.
- Lensch MW, Dameron L, Schlaeger TM. Pluripotent stem cells and their niches. *Stem Cell Rev* 2006; 2: 185–202.
- Conti L, Cataudella T, Cattaneo E. Neural stem cells: a pharmacological tool for brain diseases? *Pharmacol Res* 2003; 47:289–297.
- Nern C, Momma S. The realized niche of adult neural stem cells. *Stem Cell Rev* 2006; 2:233–240.
- Bu makale kök hücre nişi kavramını incelemektedir.
- Krabbe C, Zimmer J, Meyer M. Neural transdifferentiation of mesenchymal stem cells—a critical review. *AOMIS* 2005; 113:831–844.
- Weiss ML, Troyer DL. Stem cells in the umbilical cord. *Stem Cell Rev* 2006;2:155–162.
- Tsai MS, Hwang SM, Tsai YL, et al. Clonal amniotic fluid-derived stem cells express characteristics of both mesenchymal and neural stem cells. *Biol Reprod* 2006; 74: 545–551.
- Dunnett SB, Bjōrklund A (editors). Functional neural transplantation II. Novel cell therapies for CNS disorders. Amsterdam: Elsevier Science; 2000.
- Lindvall O, Bjōrklund A. Cell therapy in Parkinson's disease. *NeuroRx* 2004; 1:382–393.
- Caldwell MA, He X, Wilkie N, et al. Growth factors regulate the survival and fate of cells derived from human neurospheres. *Nat Biotechnol* 2001;19:475–479.
- Cesnulevicius K, Timmer M, Wesemann M, et al. Nucleofection is the most efficient nonviral transfection method for neuronal stem cells derived from ventral mesencephali with no changes in cell composition or dopaminergic fate. *Stem Cells* 2006; 24:2776–2791.
- Andersson EK, Irvin DK, Ahlsjö J, Parmar M. Ngn2 and Nurr1 act in synergy to induce mid-brain dopaminergic neurons from expanded neural stem and progenitor cells. *Exp Cell Res* 2007; 313:1172–1180.

- Bu makale yönlendirilmiş dopamin farklılaşmasında iki önemli transkriptomik faktörün sinerjistik kullanımını tanımlamaktadır.
- 14. Anderson L, Burnstein RM, He X, et al. Gene expression changes in long term expanded human neural progenitor cells passaged by chopping lead to loss of neurogenic potential in vivo. *Exp Neurol* 2007;204:512–524.
- 15. Joannides AJ, Webber DJ, Raineteau O, et al. Environmental signals regulate lineage choice and temporal maturation of neural stem cells from human embryonic stem cells. *Brain* 2007; 130:1263–1275.
- 16. Bouhon IA, Joannides A, Kato H, et al. Embryonic stem cell-derived neural progenitors display temporal restriction to neural patterning. *Stem Cells* 2006; 24: 1908–1913.
- Bu makale embriyonik kök hücrelerden elde edilen nöral öncüllerin modellenmesi için önemli olan bazı in vitro geçici yönleri karakterize etmektedir.
- 17. Rodriguez-Gomez JA, Lu JQ, Velasco I, et al. Persistent dopamine functions of neurons derived from embryonic stem cells in a rodent model of Parkinson disease. *Stem Cells* 2007; 25:918–928.
- Bu makale embriyonik kök hücrelerden elde edilen nöral öncüllerin dopaminerjik bir fenotipe farklılaşmasının yönlendirilmesinden sonra uzun dönemde hayatta kalabilme ve fonksi-yonel etkilerinin değerlendirildiği ilk yazıdır.
- 18. Roy NS, Cleren C, Singh SK, et al. Functional engraftment of human ES cell-derived dopaminergic neurons enriched by coculture with telomerase-immortalized mid-brain astrocytes. *Nat Med* 2006; 12:1259–1268.
- Bu yazı insan embriyonik kök hücre kökenli nöral öncüllerin in vitro dopamin farklılaşmasını göstermektedir.
- 19. Christophersen NS, Brundin P. Large stem cell grafts could lead to erroneous interpretations of behavioral results? *Nat Med* 2007; 13:118.
- Bu makale nöral transplantasyonu takiben greft fonksiyonunu değerlendirmedeki bazı potansiyel yanılgılar hakkında önemli tartışmalar içermektedir.
- 20. Messmer K, Remington MP, Skidmore F, Fishman PS. Induction of tyrosine hydroxylase expression by the transcription factor Pitx3. *Int J Dev Neurosci* 2007; 25:29–37.
- 21. Brederlau A, Correia AS, Anisimov SV, et al. Transplantation of human embryonic stem cell-derived cells to a rat model of Parkinson's disease: effect of in vitro differentiation on graft survival and teratoma formation. *Stem Cells* 2006; 24:1433–1440.
- 22. Chung S, Shin BS, Hedlund E, et al. Genetic selection of sox1GFP-expressing neural precursors removes residual tumorigenic pluripotent stem cells and attenuates tumor formation after transplantation. *J Neurochem* 2006; 97:1467–1480.
- 23. Bachoud-Levi AC, Gaura V, Brugieres P, et al. Effect of fetal neural transplants in patients with Huntington's disease 6 years after surgery: a long-term followup study. *Lancet Neurol* 2006; 5:303–309.
- Bu makale Huntington hastalığında ileti onarımının etkinliğine dair klinik deliller sağlamaktadır.
- 24. Bernreuther C, Dihne M, Johann V, et al. Neural cell adhesion molecule L1-transfected embryonic stem cells promote functional recovery after excitotoxic lesion of the mouse striatum. *J Neurosci* 2006;26: 11532–11539.
- 25. Jain M, Armstrong RJ, Eneil S, Barker RA. Transplanted human neural precursor cells migrate widely but show no lesion-specific tropism in the 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease. *Cell Transplant* 2006; 15:579–593.
- 26. Julien JP. ALS: astrocytes move in as deadly neighbors. *Nat Neurosci* 2007;10: 535–537.
- 27. Lee H, Al Shamy G, Elkabetz Y, et al. Directed differentiation and transplantation of human embryonic stem cell derived motoneurons. *Stem Cells* 2007;25:1931–1939.
- Motor nöronların yönlendirilmiş farklılaşmasının in vitro delilleri
- 28. Chandran S, Hunt D, Joannides A, et al. Myelin repair: the role of stem and precursor cells in multiple sclerosis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2007; Feb 5 [Epub ahead of print].
- 29. Keirstead HS, Nistor G, Bernal G, et al. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *J Neurosci* 2005;25: 4694–4705.
- 30. Cloutier F, Siegenthaler MM, Nistor G, Keirstead HS. Transplantation of human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors into rat spinal cord injuries does not cause harm. *Regen Med* 2006; 1:469–479.
- 31. Joannides AJ, Fiore-He´riche´ C, Battersby AA, et al. A scaleable and defined system for generating neural stem cells from human embryonic stem cells. *Stem Cells* 2007; 25:731–737.
- Bu yazı hücreler ve potansiyel olarak GMP ye uygulanabilir bir sistemi tanımlamaktadır.
- 32. Li Y, Chen J, Wang L, Zhang L, et al. Intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells in a 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mouse model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2001;316: 67–70.
- 33. Suon S, Yang M, Iacovitti L. Adult human bone marrow stromal spheres express neuronal traits in vitro and in a rat model of Parkinson's disease. *Brain Res* 2006;1106: 46–51.
- 34. Fallahi-Sichani M, Soleimani M, Najafi SM, et al. In vitro differentiation of cord blood unrestricted somatic stem cells expressing dopamine-associated genes into neuron-like cells. *Cell Biol Int* 2007; 31:299–303.
- 35. Fu YS, Cheng YC, Lin M, et al. Conversion of human umbilical cord mesenchymal stem cells in Wharton's jelly to dopaminergic neurons in vitro: potential therapeutic application for Parkinsonism. *Stem Cells* 2006; 24:115–124.
- 36. Yasuhara T, Date I. Intracerebral transplantation of genetically engineered cells for Parkinson's disease: toward clinical application. *Cell Transplant* 2007; 16:125–132.
- 37. Bae JS, Han HS, Youn DH, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote neuronal networks with functional synaptic transmission after transplantation into mice with neurodegeneration. *Stem Cells* 2007; 25: 1307–1316.
- Bu çalışma potansiyel olarak önemli bazı hücre mekanizmalara işaret etmektedir.
- 38. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *Cell Biochem* 2006; 98:1076–1084.
- 39. Pisati F, Bossolasco P, Meregalli M, et al. Induction of neurotrophin expression via human adult mesenchymal stem cells: implication for cell therapy in neurodegenerative diseases. *Cell Transplant* 2007;16: 41–55.
- 40. Love S, Plaha P, Patel NK, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor induces neuronal sprouting in human brain. *Nat Med* 2005; 11:703–704.
- 41. Behrstock S, Ebert A, McHugh J, et al. Human neural progenitors deliver glial cell line-derived neurotrophic factor to parkinsonian rodents and aged primates. *Gene Ther* 2006; 13:379–388.
- 42. Pineda JR, Rubio N, Akerud P, et al. Neuroprotection by GDNF-secreting stem cells in a Huntington's disease model: optical neuroimaging tracking of brain-grafted cells. *Gene Ther* 2007; 14:118–128.

43. Bu'hnemann C, Scholz A, Bernreuther C, et al. Neuronal differentiation of transplanted embryonic stem cell-derived precursors in stroke lesions of adult rats. *Brain* 2006; 129:3238–3248.
- Bu çalışmanın sonuçları transplante edilen ESC'lerde elektrofizyolojik aktivite göstermiş ancak konakçı davranışında fonksiyonel etkiler saptanmamıştır.
44. Lee HJ, Kim KS, Park IH, Kim SU. Human neural stem cells over-expressing VEGF provide neuroprotection, angiogenesis and functional recovery in mouse stroke model. *PLoS ONE* 2007; 2:e156.
45. Clement AM, Nguyen MD, Roberts EA, et al. Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice. *Science* 2003; 302:113–117.
46. Corti S, Locatelli F, Donadoni C, et al. Wild-type bone marrow cells ameliorate the phenotype of SOD1-G93A ALS mice and contribute to CNS, heart and skeletal muscle tissues. *Brain* 2004; 127:2518–2532.
47. Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, et al. Autologous mesenchymal stem cells: clinical applications in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Res* 2006; 28:523–526.