

Bölüm 1

KONJENİTAL MALFORMASYONLAR VE KÖK HÜCRE TERAPİSİ

Şamil ÖZTÜRK¹

Pınar KILIÇASLAN SÖNMEZ²

Aydın ŞENCAN³

İlhan ÖZDEMİR⁴

Mehmet İbrahim TUĞLU⁵

GİRİŞ

Çevresel faktörler kaynaklı doğumsal anomaliler ve normal olmayan doğum öncesi gelişmeyi inceleyen ve doğumsal defektleri engellemenin araştırmasını yapan bilim dalına teratoloji denir¹. İnsan konjenital malformasyonları ile ilgili 1950'li yıllardan önce fazla bilgiye ulaşılamadığından defektlerin çoğunun genetik etkenli olduğuna inanılıyordu. Konjenital malformasyon esasında vücudun geniş bir bölümünü kapsayacak şekilde ya da organın bir kısmında veya bütününde doğuştan anormal gelişimden kaynaklanan morfolojik bir hasar olmasıdır. Bozulma ise gelişimde bir karışıklık veya dış etkenlerle vücudun geniş bir bölgesinin bozulması, organın bir bölümü veya tamamının morfolojik bozukluğudur. Konjenital anomalilerin 2/3'ünden fazlası anöploidi, poliploidi bağlı genetik kaynaklıdır. Defektlerin temelinde teratojenlerin organizma üzerinde oluşturduğu stresör etkiler yatar. Stres faktörlerinin oluşturduğu allostasiste patolojik denge olmasına rağmen embriyoda bu patolojik durum doğum defektlerini doğurur. Fetüs zararlı ilaçlar, tütün veya alkol gibi teratojen etkisi olan maddelerden kaynaklanan adaptasyon sendromuyla doğar. Bununla beraber gebeliğin ilk haftalarında mide bulantısına karşı kullanılan talidomit gibi ilaçlar teratojenik etkiyle konjenital ekstremitte defektlerine sebep olmaktadır. Bazı antibiyotiklerin (penisilin) teratolojik açıdan embriyoya bir zararı görülmemiş ve herhangi bir konjenital anomaliye sebep olduğu saptanmamıştır. Genellikle ırksal olmayan ama genetik

¹ Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu

² Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD.

³ Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi AD.

⁴ Atatürk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

⁵ Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD.

KAYNAKÇA

1. Bailey J, Kinght A, Balcombe J. The Future of Teratology research is in vitro. *Biogenic. Amines*, 2005;19:97-145.
2. Aksoy F. Konjenital anomaliler: Tanımlama, sınıflama, terminoloji ve anomalili fetüsün incelenmesi. *Türk Patoloji Dergisi*, 2001;17(1-2):57-62.
3. Moore KL, Persaud TVN. (2008). Congenital anatomic anomalies or human birth defects. In: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology* (8th ed). Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008;457-487.
4. Ozturk S, Aydemir I, Ozturk Erdogan K, et al. Kök Hücre ve Nöronal Rejenerasyon (Stem cell and neuronal regeneration). *Türkiye Klinikleri J Neur* 2013;8(3):86-92.
5. Kansu E. Stem cell biology and plastisitesinde current concepts. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2005;36(4):19-7.
6. TÜBA Kök Hücre Çalışma Grubu. (2004). Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) Kök Hücre Çalışma Grubu. Kök Hücre Araştırmalarında Güncel Kavramlar. Sayı 7. Türkiye Bilimler Akademisi Raporları. Ankara: Şenol Matbaa, p.9-17.
7. Türkiye Biyoetik Derneği (TBD). (2009). Kök Hücre Araştırmaları ve Uygulamaları Kurulu Kök Hücre Araştırmalarının Etik ve Hukuk Boyutuna İlişkin Rapor, 22, 45.
8. Lopatina T, Kalinina N, Karagyaur M, et al. (2011). Adipose-derived stem cells stimulate regeneration of peripheral nerves: BDNF secreted by these cells promotes nerve healing and axon growth de novo. *PLoS One* 2011; 6(3):17899.
9. Krieger T, Simons BD. Dynamic stem cell heterogeneity. *Development*, 2015;142(8):1396-406.
10. Huang X, Cho S, Spangrude GJ. Hematopoietic stem cells: generation and self-renewal. *Cell Death Differ*, 2007;14(11):1851-9.
11. Nagehan Z, Yıldırım Y. Konjenital Böbrek Anomalileri. *Çocuk Dergisi*, 2013;13(4):141-146.
12. Rosenblum ND, Salomon R. Disorders of Kidney Formation in Geary DE, Schaefer F eds. (2008). *Comprehensive Pediatric Nephrology*. 1st ed. Philadelphia, PA, USA: Mosby Elsevier, 131-41.
13. Keller G, Zimmer G, Mall G, et al. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med*, 2003; 348:101-8.
14. Doodyer P. Renal Dysplasia/Hypoplasia in Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N eds. (2009). *Pediatric Nephrology*. 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 107.
15. Haecker FM, Wehrmann M, Hacker HW, et al. Renal dysplasia in children with posterior urethral valves: a primary or secondary malformation? *Pediatr Surg Int*, 2002;18:119-22.
16. Matsell DG, Mok A, Tarantal AF. (2002). Altered primate glomerular development due to in utero urinary tract obstruction. *Kidney Int*, 2002;61:1263-9.
17. Meng LC, Liao WB, Yang SX, et al. Seeding Homologous Adipose-Derived Stem Cells and Bladder Smooth Muscle Cells Into Bladder Submucosa Matrix for Reconstructing the Ureter in a Rabbit Model. *Transplant Proc*, 2015;47(10):3002-11.
18. Liao W, Yang S, Song C, et al. Construction of ureteral grafts by seeding bone marrow mesenchymal stem cells and smooth muscle cells into bladder acellular matrix. *Transplant Proc*, 2013;45(2):730-4.
19. Sadler, T W (Thomas W). Langman, Jan. Medical embryology. 11th ed. / T.W. Sadler, 11. Baslıktan çeviri. Alp CB. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins, 2010, Page, 201-233, 302-303.
20. Yu J, Wu Y, Yang P. (2016). High glucose-induced oxidative stress represses sirtuin deacetylase expression and increases histone acetylation leading to neural tube defects. *J Neurochem*, 2016;137(3):371-83.
21. Francis KR, Ton AN, Xin Y, et al. Modeling Smith-Lemli-Opitz syndrome with induced pluripotent stem cells reveals a causal role for Wnt/ β -catenin defects in neuronal cholesterol synthesis phenotypes. *Nat Med*, 2016; 22(4):388-96.

22. Genbacev O, Donne M, Kapidzic M, et al. Establishment of human trophoblast progenitor cell lines from the chorion. *Stem Cells*,2011;29(9):1427-36.
23. Lee TT, Tsai CF, Hsieh TH, et al. Ectopic pregnancy-derived human trophoblastic stem cells regenerate dopaminergic nigrostriatal pathway to treat parkinsonian rats. *PLoS One*, 2012;7(12):e52491.
24. **Feng C, Graham CD, Connors JP**, et al. Transamniotic **stem cell** therapy (TRASCET) mitigates bowel damage in a model of gastroschisis. *J Pediatr Surg*, **2016**;51(1):56-61.
25. Westgren M, Ringdén O, Bartmann P, et al. Prenatal T-cell reconstitution after in utero transplantation with fetal liver cells in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(2):475-82.
26. Cavazzana M, Ribeil JA, Lagresle-Peyrou C, et al. Gene therapy with hematopoietic stem cells: The diseased bone marrow's point of view. *Stem Cells Dev*. 2016;26(2):71-76.
27. Patoroglu T, Akar HH, Unal E, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplant for Primary Immunodeficiency Diseases: A Single-Center Experience. *Exp Clin Transplant*,2016; doi: 10.6002/ect.2015.0233.
28. Chan JK, Götherström C. Prenatal transplantation of mesenchymal stem cells to treat osteogenesis imperfecta.. *Front Pharmacol*, 2014; 5:223.
29. **Agarwal U, Smith AW, French KM**, et al. Age-dependent effect of pediatric cardiac progenitor **cells** after juvenile heart failure. *Stem Cells Transl Med*. 2016;5(7):883-92.
30. Kara RJ, Bolli P, Karakikes I, et al. Fetal cells traffic to injured maternal myocardium and undergo cardiac differentiation. *Circ Res*, 2012;110(1):82-93.
31. Vrecenak JD, Pearson EG, Santore MT, et al. Stable long-term mixed chimerism achieved in a canine model of allogeneic in utero hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2014;124(12):1987-95.
32. Roy V, Perez WS, Eapen M, et al. Bone marrow transplantation for diamond-blackfan anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2055;11:600-8.
33. Li Q, Li B, Luo C, et al. Molecular diagnosis and hematopoietic stem cell transplantation in 17 children with inherited bone marrow failure syndrome. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2015;53(11):817-23.
34. Aguirre A, Montserrat N, Zacchigna S, et al. In vivo activation of a conserved microRNA program induces mammalian heart regeneration. *Cell Stem Cell*, 2014;Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.stem.2014.10.003>.
35. Khan M, Nickoloff E, Abramova T, et al. Embryonic stem cell-derived exosomes promote endogenous repair mechanisms and enhance cardiac function following myocardial infarction. *Circ Res*, 2015;117(1):52-64.
36. **Takahashi M**. Retinal Cell Therapy Using iPS Cells. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, **2016**;120(3):210-24.
37. Hotta A, Yamanaka S. From Genomics to Gene Therapy: Induced Pluripotent Stem Cells Meet Genome Editing. *Annu Rev Genet*,2015;49:47-70.
38. Chen FK, McLenachan S, Edell M, et al. iPS cells for modelling and treatment of retinal diseases. *J Clin Med*,2014;19:3(4),1511-41.
39. Yvon C, Ramsden CM, Lane A, et al. Using Stem Cells to Model Diseases of the Outer Retina. *Comput Struct Biotechnol J*, 2015;13:382-9.
40. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, et al. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br J Ophthalmol*, 2016; doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-308823.