

Bölüm 6

KÖK HÜCRE KAYNAĞI OLARAK ENDOMETRİUM

Uzm. Dr. Ali AKDEMİR
Doç. Dr. Murat ULUKUŞ

ÜNİTE 1

Kök hücrelerin endometriozis ile ilişkisinin irdeleneceği bu bölümün, okuyucunun kök hücre konusunda moleküler temelde ilk kez bilgileneneceği olasılığı da düşünülerek konu hakkında temel bilgiler verilerek kök hücre ve endometriozis ilişkisini kurabilmesi amaçlanmıştır. Bölüm içerisinde endometriumun kök hücre kaynağı olduğunun bilimsel delilleri ve kök hücre belirteçleri detaylı bir şekilde anlatılmıştır. Sağlıklı birey endometriyumlarında mevcut kök hücrelerin görevi ve ne zaman ve niçin aktive oldukları irdelendiğinde rejeneratif bir doku olan endometriumun sıklık davranışları ve sürekli yenilenme ihtiyacı cevap olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca kemik iliği nakli yapılan yetişkin bireylerde nakil edilen kök hücrelerin kendilerine hedef seçtikleri ana dokulardan birisinin endometrium olduğu için bu reproduktif dokunun aslında bilmediğimiz farklı fonksiyonlarının da olabileceğini düşünmemiz gerekir. **Editorial**

Giriş

Kök hücre kendi kendini yenileyebilen ve yanı sıra daha ileri farklılaşmış identik yavru hücre oluşturabilen farklılaşmamış hücreleri tarif eder (1). Genel olarak embriyonik ve erişkin kök hücreler olarak iki kategoriye ayrılırlar. Embriyonik kök hücreler blastokistin iç hücre kitlesinden, erişkin kök hücreler ise postembriyonik hücrelerden gelişmektedir. Bir dizi farklı organ sistemlerinden elde edilebil-

mekle birlikte bu sistemler içerisinde hematopoetik sistem en güzel örneği teşkil eder (1,2).

Embriyonik ve erişkin kök hücreler farklı hücre tiplerine farklılaşabilme yeteneklerine göre sınıflandırılırlar. Bu farklılaşma hücre bölünmesinden ziyade hücre fonksiyonları ile ilgili gen ekspresyon değişikliğinden kaynaklanan hücre fenotipindeki değişiklik olarak tarif edilir (3). Totipotent kök hücreler tüm embriyonik germ yapraklarını (endoderm, mezoderm ve ektoderm) ve ekstra-embriyonik dokuları (trofoblast, plasenta ve ekstra-embriyonik membranlar) oluşturma yeteneği olan tamamen farklılaşmamış hücrelerdir. Totipotent hücre örneği olarak zigot verilebilir. Pluripotent kök hücreler ise üç embriyonik germ yaprağını da oluşturma yeteneğine sahipken ekstra-embriyonik dokuları oluşturma yetenekleri yoktur. Embriyonik kök hücreler pluripotent kök hücrelerdir. Kök hücreler farklılaşmaya uğradıkça ileride farklılaşabilecekleri hücre tipleri daha da kısıtlanarak multipotent veya unipotent kök hücreler olarak isimlendirilirler. Multipotent kök hücreler aynı germ yaprağına ait birçok hücre tipini oluşturma yeteneğine sahiptir. Diğer taraftan unipotent kök hücreler tek bir hücre tipine farklılaşırlar (4).

Erişkin kök hücreler dokularda niş adı verilen anatomik yapılar içerisinde bulunurlar (5). Kök hücre nişi kök hücre popülasyonunu çevreleyen ve onları çeşitli yönlerde uyaran destek hücrele-

bulunabilecekleri gibi pelvis dışındaki uzak bölgelerde dahi ektopik endometrial implantasyona da neden olabilirler. Görüldüğü üzere önerilen bu model endometriozis patogenezindeki tüm teorilerle örtüşmektedir. Ayrıca, sölomik metaplazi ve embryonik kalıntı teorilerindeki endometriotik lezyonları oluşturan hücrelerin de mezotelde ve embryonik gelişim süresince diğer ektopik odaklarda bulunan kök progenitör hücreler olabilmeleri de mümkündür.

Sonuç

Günümüzde birçok çalışma endometriumdaki nadir erişkin kök hücre popülasyonlarının varlığına işaret etmektedir. Ancak tipik morfolojik özelliklerinin ve spesifik belirteçlerinin şu an için bilinmiyor olması bu hücrelerin tanınmasını ve dokulardaki lokalizasyonunu güçleştirmektedir. Bu nedenle kök hücrelerin ortaya konmasında bir takım fonksiyonel testlerden faydalanılmaktadır.

Kemik iliği kökenli hücrelerin endometrial kök progenitör hücrelerin olası bir kaynağı olabileceği ve hem fizyolojik hem de patolojik olaylarda rolleri olabilecekleri belirtilmektedir. Bu hücrelerin fizyolojik olarak endometriumun rejenerasyonunda, patolojik olarak ise endometrioziste rolleri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Endometrial kök progenitör hücrelerin özelliklerinin daha iyi belirlenmesiyle birlikte, anormal endometrial proliferasyonla karakterli hiperplazi, kanser ve endometriozis gibi hastalıkların da patogenezi daha iyi anlaşılacaktır. Ayrıca, kök hücre bilimi gelecekte doku mühendisliği ve rejeneratif tıp açısından da umut vaat etmektedir.

Kaynaklar

1. Gargett C.E. Uterine stem cells: what is the evidence? *Hum Reprod Update* 2007;13:87-101.
2. Shostac S. (Re)defining stem cells. *Bioessays* 2006;28:301-308.
3. Bach SP, Renehan AG, Potten CS. Stem Cells: the intestinal stem cells as a paradigm. *Carcinogenesis* 2000;21:469-476.
4. Trounson A. The production and directed differentiation of human embryonic stem cells. *Endocr Rev* 2006;27:208-219.
5. Li L, Xie T. Stem cell niche: structure and function. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2005;21:605-631.
6. Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science* 2006;311:1880-1885.
7. Spencer TE, Hayashi K, Hu J, Carpenter KD. Comparative developmental biology of the mammalian uterus. *Curr Top Dev Biol* 2005;68:85-122.
8. Uduwela AS, Perera MA, Ai Qing L, Fraser IS. Endometrial-myometrial interface: relationship to adenomyosis and changes in pregnancy. *Obstet Gynecol Srv* 2000;55:390-400.
9. Maruyama T, Masuda H, Ono M, Kajitani T, Yoshimura Y. Human uterine stem/progenitor cells: their possible role in uterine physiology and pathology. *Reproduction* 2010;140:11-22.
10. Garget CE, Masuda H. Adult stem cells in the endometrium. *Mol Hum Reprod* 2010;16:818-834.
11. Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod* 2004;70:1738-1750.
12. Schwab KE, Chan RW, Gargett CE. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fertil Steril* 2005;84:1224-1230.
13. Matthai C, Horvat R, Noe M, Nagele F, Radjabi A, van Trotsenburg M, Huber J, Kolbus A. Oct-4 expression in human endometrium. *Mol Hum Reprod* 2006;12:7-10.
14. Tai MH, Chang CC, Kiupel M, Webster JD, Olson LK, Trosko JE. Oct-4 expression in adult human stem cells: evidence in support of the stem cell theory of carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2005;26:495-502.
15. Bentz EK, Kenning M, Schneeberger, Kolbus A, Huber JC, Hefler LA, Tempfer CB. Oct-4 expression in follicular and luteal phase endometrium: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010;8:38.
16. Lynch L, Golden-Mason L, Eogan M, O'Herlihy C, O'Farrelly C. Cells with haematopoietic stem cell phenotype in adult human endometrium: relevance to infertility? *Hum Reprod* 2007;22:919-926.
17. Gotte M, Wolf M, Staebler A, Buchweitz O, Kelsch R, Schüring AN, Kiesel L. Increased expressi-

- on of the adult stem cell marker musashi-1 in endometriosis and endometrial carcinoma. *J Pathol* 2008;215:317-329.
18. Patrawala L, Calhoun T, Schneider-Broussard R, Zhou J, Claypool K, Tang DG. Side population is enriched in tumorigenic, stem-like cancer cells, whereas ABCG2⁺ and ABCG2⁻ cancer cells are similarly tumorigenic. *Cancer Res* 2005;65:6207-6219.
 19. Preffer FI, Dombkowski D, Sykes M, Scadden D, Yang YG. Lineage-negative side-population (SP) cells with restricted hematopoietic capacity circulate in normal human adult blood: immunophenotypic and functional characterization. *Stem Cells* 2002;20:417-427.
 20. Zhou S, Schuetz JD, Bunting KD, Colapietro AM, Sampath J, Morris JJ, Lagutina I, Grosveld GC, Osawa M, Nakauchi H, Sorrentino BP. The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side-population phenotype. *Nat Med* 2001;7:1028-1034.
 21. Masuda H, Matsuzaki Y, Hiratsu E, Ono M, Nagashima T, Kajitani T, Arase T, Oda H, Uchida H, Asada H, Ito M, Yoshimura Y, Maruyama T, Okano H. Stem cell-like properties of the endometrial side population: implication in endometrial regeneration. *PLoS One* 2010;5:e10387.
 22. Kato K, Yoshimoto M, Kato K, Adachi S, Yamayoshi A, Arima T, Asanoma K, Kyo S, Nakahata T, wake N. Characterization of side-population cells in human normal endometrium. *Human Reproduction* 2007;22:1214-1223.
 23. Maruyama T. Stem/progenitor cells and the regeneration potentials in human uterus. *Reproductive Medicine and Biology* 2010;9:9-16.
 24. Cervello I, Martinez-Conejero JA, Horcajadas JA, Pellicier A, Simon C. Identification, characterization and co-localization of label-retaining cell population in mouse endometrium with typical undifferentiated markers. *Hum Reprod* 2006;22:45-51.
 25. Chan RW, Gargett CE. Identification of label-retaining cells in mouse endometrium. *Stem Cells* 2006;24:1529-1538.
 26. Musina RA, Belyavski AV, Tarusova OV, Solovyova EV, Sukhikh GT. Endometrial mesenchymal stem cells isolated from the menstrual blood. *Bull Exp Biol Med* 2008;145:530-542.
 27. Schwab KE, Gargett CE. Co-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium. *Hum Reprod* 2007;22:2903-2911.
 28. Wolff EF, Wolff AB, Hongling D, Taylor HS. Demonstration of multipotent stem cells in the adult human endometrium by in vitro chondrogenesis. *Reprod Sci* 2007;14:524-533.
 29. Wolff EF, Gao XB, Yao KV, Andrews ZB, Du H, Elsworth JD, Taylor HS. Endometrial stem cell transplantation restores dopamine production in a Parkinson's disease model. *J Cell Mol Med* 2011;15:747-55.
 30. Kobayashi A, Behringer RR. Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. *Nat Rev Genet* 2003;4:969-80.
 31. Du H, Taylor HS. Stem cells and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:235-241.
 32. Alison MR, Poulsom R, Jeffery R, Dhillon AP, Quaglia A, Jacob J, Novelli M, Prentice G, Williamson J, Wright NA. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells. *Nature* 2000;406:257.
 33. Taylor HS. Endometrial stem cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA* 2004;292:81-85.
 34. Ikoma T, Kyo S, Maida S, Ozaki S, Takakura M, Nakao S, Inoue M. Bone marrow-derived cells from male donors can compose endometrial glands in female transplant recipients. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:e601-e608.
 35. Mints M, Jansson M, Sadeghi B, Westgren M, Uzunel M, Hassan M, Palmblad J. Endometrial endothelial cells are derived from donor stem cells in a bone marrow transplant recipient. *Hum Reprod* 2008;23:139-143.
 36. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585-596.
 37. Ulukus M, Ulukus EC, Tavmergen Goker EN, Tavmergen E, Zheng W, Arici A. Expression of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein 1 in women with endometriosis. *Fertil Steril* 2009;91:687-93.
 38. Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, Mall G. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod* 2002;17:2725-2736.
 39. Jimbo H, Hitomi Y, Yoshikawa H, Yano T, Momoe M, Sakamoto A, Tsutsumi O, Taketani Y, Esumi H. Evidence for monoclonal expansion of epithelial cells in ovarian endometrial cells. *Am J Pathol* 1997;150:1173-1178.
 40. Gargett CE, Guo SW. Stem cells and clonality in endometriosis. In: Garcia-Velasco J, Rizk B (eds). *Endometriosis: Current Management and Future Trends*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers, 2010,308-317.
 41. Wu Y, Basir Z, Kajdacsy-Balla A, Strawn E, Macias V, Montgomery K, Guo SW. Resolution of clonal origins for endometriotic lesions using laser capture microdissection and human androgen receptor (HUMARA) assay. *Fertil Steril* 2003;79:710-717.
 42. Du H, Taylor HS. Contribution of bone-marrow derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells* 2007;25:2082-2086.