

Bölüm 21

KÖK HÜCRELERİN ENDOMETRİOZİS GELİŞİMİNDEKİ ROLÜ

Doç. Dr. Erdal AKTAN

ÜNİTE 2

Her hastalıkta olduğu gibi endometriozis etyolojisinde de mezenkimal kök hücre suçlanan mekanizmalardan bir tanesidir. Endometrium insanda mezenkimal kök hücre kaynaklarının başında gelen bir dokudur. Endometrial kökenli kök hücreler gerek dönüşüm potansiyelleri gerekse telomeraz aktiviteleri göz önüne alındığında iyi özellikli kök hücre grubuna girmektedir. Özellikle endometrial kök hücrelerin kıkırdak ve kemik yönünde diferansiyel olabilmeleri ve ötopik endometrial hücrelerin nerve fiber'larına dönüşüm potansiyelleri endometriozis etyolojisinde endometrial kök hücrelerin etyolojik faktörlerin ilk üç sırasına yerleşmesine yol açmıştır. Ancak şunu unutmamak gerekir ki kök hücre genetik ve çevresel zemin uygun olmadığı sürece kendiliğinden bir başka hücreye ya da bir hastalığa dönüşmemektedir. İmmünesinin zayıflığı, rejeksiyon riskindeki azlıklar ve self-tolerans özellikleri bu hücreleri endometriozis etyolojisinde suçlamak için yeterli kanıtlar olsa da eldeki bilimsel veriler endometriotik implant gelişiminin direkt ve tek başına stem cell bazlı olduğunu söylemek açısından erken olduğunu göstermektedir. Mezenkimal kök hücreler mitokondriyel içeriği, ve diğer organellerinin daha aktif çalışması, somatik hücrelere göre seçilmiş olma özellikleri gibi ayırıcı hücresel davranışları nedeniyle "culprit" suçlu konumuna oturtulması kolay moleküler hedefler olmasına rağmen hastalık zemininde rastlantısal olarak ya da çözüm amaçlı bulunabilen hücreler olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. **Editorial**

Kök Hücreler

Farklı hücre tiplerine dönüşebilme potansiyeline ve kendisini yenileyebilme (self renewal) gücüne sahip olan hücrelerdir. Vücudumuzdaki kas, deri, kemik, pankreas, karaciğer hücreleri gibi hücrelerin belli bir hedefi vardır ve bölündüklerinde yine kendileri gibi bir hücre oluşturabilmektedirler. Kök hücrelerin ise bu şekilde belirlenmiş bir hedefi yoktur. Aldıkları sinyale göre farklı hücre türlerine dönüşebilirler. Bu sinyaller, genetik materyal ve mikroçevre tarafından oluşturulur.

Kök hücreler kendilerini yenileyebildiği gibi, daha farklılaşmış yavru hücreler de üretebilen farklılaşmamış hücrelerdir (1,2). Kök hücreler embriyonik gelişim basamakları sırasında mevcut oldukları gibi yetişkinlerde de belli dokularda varlıklarını sürdürürler (3). Buna göre kök hücrelerini, değişik hücrelere farklılaşabilme yeteneklerinin ölçüsünü dikkate alarak totipotent, pluripotent, multipotent ve unipotent olarak sınıflayabiliriz.

Zigotta elde edilen kök hücreler embriyonik germ tabakalarının her birindeki hücrelere olduğu gibi ekstraembriyonik doku hücrelerine de farklılaşma gösterebildikleri için totipotenttirler. Embriyonik kök hücreler ise, blastosistin iç hücre kütesinden elde edilirler ve sadece embriyonik hücrelere (tüm germ tabakalarına ait) farklılaşabilen fakat ekstraembriyonik doku hücrelerine farklılaşamayan pluripotent kök hücrelere örneklerdir.

Kaynaklar

- Gargett CE. Uterine stem cells: what is the evidence? *Human reproduction update*. 2007; 13:87–101.
- Bongso A, Richards M. History and perspective of stem cell research. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18:827–842.
- Gargett C.E. Stem cells in gynaecology. *Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol* 2004; 44: 380-386.
- Trounson A. The production and directed differentiation of human embryonic stem cells. *Endocr Rev*. 2006; 27:208–219.
- Bach SP, Renahan AG, Potten CS. Stem cells: the intestinal stem cell as a paradigm. *Carcinogenesis*. 2000; 21:469–476.
- Moore KA, Lemischka IR. Stem cells and their niches. *Science*. 2006; 311:1880–1885.
- Li L, Xie T. Stem cell niche: structure and function. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol* 2005; 21: 605-631.
- Figueira PGM, Abrao MS, Krikun G, Taylor H. Stem cells in endometrium and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1221:10-17.
- Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod*. 2004; 70:1738–1750.
- Oliveira FR, Della Cruz C, Del Puerto HL, Vilamil QTMF, Reis FM, Camargos AF. Stem cells: Are they answer to the puzzling etiology of endometriosis? *Histol Histopathol* 2012; 27:23-29.
- van Os R., Kamminga L.M. and de Haan G. Stem cell assays: something old, something new, something borrowed. *Stem Cells* 2004; 22:1181-1190.
- Cervello I., Martinez-Conejero J.A., Horcajadas J.A., Pellicer A. And Simon C. Identification, characterization and co-localization of label-retaining cell population in mouse endometrium with typical undifferentiated markers. *Hum. Reprod* 2007; 22: 45-51.
- Cho NH, Park YK, Kim YT, Yang H, Kim SK. Lifetime expression of stem cell markers in the uterine endometrium. *Fertil Steril*. 2004; 81:403–407.
- Forte A., Schettino M.T., Finicelli M., Cipollaro M., Colacurci N., Cobellis L. and Galderisi U. Expression pattern of stemness-related genes in human endometrial and endometriotic tissues. *Mol. Med* 2009; 15: 392-401.
- Goodell M.A., Brose K., Paradis G., Conner A.S. and Mulligan R.C. Isolation and functional properties of murine hematopoietic stem cells that are replicating in vivo. *J. Exp. Med* 1996; 183: 1797-1806.
- Hirschmann-Jax C., Foster A.E., Wulf G.G., Nuchtern J.G., Jax T.W., Gobel U., Goodell M.A., Brenner M.K. A distinct “side population” of cells with high drug efflux capacity in human tumor cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2004; 101: 14228-14233.
- Giudice L.C., Kao L.C. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789-1799.
- Bulun S.E. Endometriosis. *N. Engl. J. Med*. 2009; 360: 268-279.
- Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1127:106–115.
- Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with mild endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984, 64:151–154
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927; 14:469.
- Sampson JA. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation. *Am J Pathol*. 1927; 3:93–110.
- Gruenewald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls. *Am J Obstet Gynecol*. 1942; 44:474.
- von Recklinghausen F: Adenomyomas and cystadenomas of the wall of the uterus and tube: their origin as remnants of the Wolffian body. *Wien Klin Wochenschr* 1896, 8:530
- Russell WW: Aberrant portions of the Müllerian duct found in an ovary. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1899, 10:8–10
- Spencer TE, Hayashi K, Hu J, Carpenter KD. Comparative developmental biology of the mammalian uterus. *Curr Top Dev Biol*. 2005; 68:85–122.
- Kayisli UA, Guzeloglu-Kayisli O, Arici A. Endocrine-immune interactions in human endometrium. *Ann N Y Acad Sci*. 2004; 1034:50–63.
- 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(Suppl 2):1124–1130.
- Tai MH, Chang CC, Kiupel M, Webster JD, Olson LK, Trosko JE. Oct4 expression in adult human stem cells: evidence in support of the stem cell theory of carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2005;26:495–502.
- 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.
- Bentz EK, Kenning M, Schneeberger C, 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.
- Kato K, Yoshimoto M, Adachi S, Yamayoshi A, Arima T, Asanoma K, Kyo S, Nakahata T, Wake N. Characterization of side-population cells in human normal endometrium. *Hum Reprod*. 2007; 22:1214–1223.

33. 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.
34. Gotte M, Wolf M, Staebler A, Buchweitz O, Kelsch R, Schuring AN, Kiesel L. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in endometriosis and endometrial carcinoma. *J Pathol.* 2008; 215:317–329.
35. 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.
36. Challen GA, Little MH. A side order of stem cells: the SP phenotype. *Stem Cells.* 2006; 24:3–12.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Du H, Taylor HS. Stem cells and reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010; 22:235–241.
43. Kim JY, Tavare S, Shibata D. Counting human somatic cell replications: methylation mirrors endometrial stem cell divisions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005; 102:17739–17744.
44. 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.
45. Ikoma T, Kyo S, Maida Y, 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; 201:608, e601–608.
46. Taylor H.S. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA* 2004; 292: 81–85.
47. Gargett CE, Masuda H. Adult stem cells in the endometrium. *Mol Hum Reprod.* 2010; 16:818–834.
48. Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, Mall G. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod.* 2002; 17:2725–2736.
49. Du H, Taylor HS. Stem cells and female reproduction. *Reprod Sci.* 2009; 16:126–139.
50. Du H. and Taylor H.S. Contribution of bone marrow-derived stem cells to endometrium and endometriosis. *Stem Cells* 2007; 25: 2082–2086.
51. Chan RW, Ng EH, Yeung WS. Identification of cells with colony-forming activity, self-renewal capacity, and multipotency in ovarian endometriosis. *Am J Pathol.* 2011; 178:2832–2844.
52. Engin Aydın, Endometrium, YÜT Temel Klinik ve Embryolojik uygulamalar, Nobel Tıp Kitabevi, Editör, Önder Çelik, 2010.