

Bölüm 3

FETAL VE MATERNAL MİKROKİMERİZMİN FİZYOLOJİK VE FİZYOPATOLOJİK ETKİLERİ

Osman DEMİRHAN¹

Günümüzde, kimera terimi genetik, moleküler biyoloji ve botanik gibi alanlarda farklı canlıların karışımı olarak ortaya çıkmış ya da yaratılmış yaşayan canlıları tanımlamak için kullanılmaktadır. Mikrokimerizm (Mk) genetik biliminde, bir bireyde genetik olarak farklı az sayıda hücrenin veya farklı DNA'nın bulunması durumu olarak bilinir. Hamilelik, Mk en yaygın ve doğal nedenidir. Gebelik sürecinde anne ile fetüs arasında plasenta yolu ile çift yönlü hücre değişimi gerçekleşir. Bunun sonucunda, potansiyel olarak hem anne hem de bebek Mk olur. Böylece, hiç kimse saf olarak doğmaz dolayısıyla, hepimiz mikrokimerik olarak doğarız. Ama, neden mikrokimerik doğuyoruz?

Anne kanındaki fetüse ait hücrelerin varlığı yaklaşık bir asırdan beri bilinmektedir. Buna rağmen, bu mikrokimerik hücrelerin bulunmasının biyolojik etkilerinin ne olduğu halen büyük ölçüde araştırılamamıştır. Fetal mikrokimerik hücreleri (FMkH'ler) doğumdan sonra uzun yıllar boyunca annenin kemik iliğinde kalırlar, kan ve dokulara göç ederler. Bu hücrelerin nasıl göç ettikleri ve yaşamlarını nasıl sürdürdükleri, yeni çevreye nasıl uyum sağladıkları ve farklılaşma yeteneklerini nasıl kazandıkları henüz tam olarak açıklanamamıştır. Cevaplanmamış birçok soru olmasına rağmen, kimerizmin insan sağlığı açısından önemli bir etkisinin olduğu düşünülmektedir. Uzun yıllar boyunca, maternal mikrokimerik hücrelerin (MMkH'ler) organ onarımı, kanser gelişi ve tedavisindeki klinik etkileri henüz yeni anlaşılmaya başlanmıştır. Buna rağmen, kimerizmin fizyolojik görevi ya da amacı tam olarak bilinmemekte ve halen gizemini korumaktadır. Bu alandaki yeni deneysel çalışmalar, kimerizmin hem sağlık hem de fizyopatolojik etkilerinin olduğunu ortaya koymaktadır. Hastalıkların oluşumu ve gelişiminde bu hücrelerin biyolojik rollerinin açıklığa kavuşturulmasında yeni bakış açıları sağlamak için fırsatlar sunmaktadır.

¹ Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Adana-Türkiye. odemirhan42@gmail.com.

bilinmemekle birlikte, annenin dokularında oluşan yaralanmalara karşı yaranın tamir edilmesinde yardımcı olabildikleri düşünülmektedir. Daha önce de bazı otoimmün hastalıklar ve kanserler için önerildiği gibi iltihaplı hasarlı dokuların onarımında da rol alabilecekleri önerilmiştir. Ayrıca, FMkH'lerinin annenin olgunlaşmış tiroid foliküllerinde olumlu çevresel ve gelişimsel faktörlerle farklılaşabildikleri bildirilmiştir. Ancak, kanser stroması içindeki MMkH'lerinin varlığının, kanserin oluşumunu başlatan yeni damar oluşumu ve kanserin yayılması ile aktif olarak ilişkili olabileceği bildirilmiştir (38-40). Bütün bu bilgi ve bulgular, Mk hastalıkların etiyojisinin açıklanmasında önemli bir alternatif yol olabileceğine inanılmaktadır. Ayrıca, pluripotent MkH'lerinin kanser kök hücrelerine dönüşebileceğini göstermektedir. Bu yüzden, Mk'nin kanser gelişiminde rolü olabileceği ileri sürebiliriz.

KAYNAKÇA

1. Klonisch T, Drouin R. Fetal–maternal exchange of multipotent stem/progenitor cells: microchimerism in diagnosis and disease. *Trends in Molecular Medicine*. 2009;15(11), doi:10.1016/j.molmed.2009.09.002.
2. Piotrowski P, Croy BA. Maternal cells are widely distributed in murine fetuses in utero. *Biol Reprod*. 1996;54(5):1103-1110.
3. Arvola M, Gustafsson E, Svensson L, et al. Immunoglobulin-secreting cells of maternal origin can be detected in B celldeficient mice. *Biol Reprod* 2000;63(6):1817e24.
4. Marleau AM, Greenwood JD, Wei Q, et al. Chimerism of murine fetal bone marrow by maternal cells occurs in late gestation and persists into adulthood. *Lab Invest* 2003;83(5):673e81.
5. Khandaker GM, Cousins L, Deakin J, Lennox BR, Yolken R, Jones PB. Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. *Lancet psychiatry*. 2015, 2 (3): 258-70.
6. Ando T, Davies TF. Postpartum Autoimmune Thyroid Disease: The Potential Role of Fetal Microchimerism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(7):2965-71.
7. Jung CG (Author), Hull RFC (Translator). *The Archetypes and The Collective Unconscious (Collected Works of C.G. Jung Vol.9 Part 1) Paperback – August 1, 1981.*
8. Betts KS, Williams GM, Najman JM et al. The relationship between maternal depressive, anxious, and stress symptoms during pregnancy and adult offspring behavioral and emotional problems. *Depress Anxiety* 2015; 32: 82–90.
9. Demirbek B, Yurt E. Can Microchimerism Find Itself a Place in Psychiatric Research? *Current Approaches in Psychiatry* 2011; 3(2):296-308.
10. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia *Schiz. Bull.* 2006;32: 200-202.
11. Penner JD, Brown AS. Prenatal infectious and nutritional factors and risk of adult schizophrenia. *Exp. Rev. Neurotherap*, 2007; 7:797-805.
12. Piotrowski P, Croy BA. Maternal cells are widely distributed in murine fetuses in utero. *Biol Reprod*. 1996;54(5):1103-1110.
13. Meyer U, Feldon J, Dammann O. Schizophrenia and autism: both shared and disorder-specific pathogenesis via perinatal inflammation? *Pediatr. Res.* 2011;69, 26R–33R.
14. Patterson PH. Maternal infection and immune involvement in autism. *Trends Mol. Med.* 2011a; 17:389–394.
15. Hyman SL, Arndt TL, Rodier PM. Environmental agents and autism: once and future associations *Int. Rev. Res. Ment. Retard.* 30 (2006), 171-194.

16. Moy SS, Nadler JJ. Advances in behavioral genetics: mouse models of autism. *Mol. Psy.* 13 (2008), 4-26.
17. Patterson PH. Maternal infection: window on neuroimmune interactions in fetal brain development and mental illness. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2002; 12:115-118.
18. Brown AS. Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia *Schiz Bull.* 2006; 32:200-202.
19. Chess S, Follow-up report on autism in congenital rubella. *J. Autism Child Schiz.* 1997; 7:69-81.
20. Johnson RT. Infections during pregnancy *Adv. Neurol.* 1994; 64:153-162.
21. Demirbek B, Yurt E. Can Microchimerism Find Itself a Place in Psychiatric Research? *Current Approaches in Psychiatry.* 2011; 3: 296-308.
22. Demirhan O, Ozturk N, Aydin N, Yildizdas HY, Demirbek B, et al. Effect of fetal microchimeric cells on the development of postnatal depression. *Med Clin Arch.* 2019; 3: 1-6.
23. Demirbek B, Demirhan O. Microchimerism may be the cause of psychiatric disorders. *Arch Psychiatr Ment Health.* 2019; 3:042-046.
24. Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, Patterson PH. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J Neurosci.* 2003; 23:297-302.
25. Ay G. Autoimmune thyroid diseases and fetal microchimerism. *Harran Tıp Fak Der.* 2004; 1(3): 41-47.
26. Nelson JL. Maternal-fetal immunology and autoimmune disease: is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? *Arthritis Rheum.* 1996; 39:191-194.
27. M Klintschar, P Schwaiger, S Mannweiler, S Regauer, M Kleiber Evidence of fetal microchimerism in Hashimoto's thyroiditis. *J Clin Endocrinol Metab,* 2001; 86:2494-2498.
28. Ando T, Imaizumi M, Pritsker A, Davies TF. Identification of fetal microchimerism in the human thyroid. Abstract OR23-1. 83rd Annual Meeting of the Endocrine Society; June 20-23, 2001; Denver, CO, USA.
29. Ando T, Imaizumi M, Graves PN, Unger P, Davies TF. "Intrathyroidal fetal microchimerism in Graves' disease," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,* 2002;87(7):3315-3320.
30. Nelson JL. Naturally acquired microchimerism: for better or for worse. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):5-7.
31. Nelson JL, Gillespie KM, Lambert NC, Stevens AM, Loubiere LS, Rutledge JC, et al. Maternal microchimerism in peripheral blood in type 1 diabetes and pancreatic islet beta cell microchimerism. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(5):1637-42.
32. Li L, Neaves WB (2006) Normal stem cells and cancer stem cells:the niche matters. *Cancer Res* 66:4553-4557
33. Cha DH, Khosrotehrani K, Kim Y, Stroh H, Bianchi DW, Johnson CL (2003) Cervical cancer and microchimerism. *Obstet Gynecol* 102:774-781.
34. Taştemir Korkmaz D, Demirhan O, Abat D, Demirberk B, Tuñç e, Kuleci S. Microchimeric Cells, Sex Chromosome Aneuploidies and Cancer. *Pathol. Oncol. Res.* (2015) 21:1157-1165.
35. Kamper-Jørgensen M, Biggar RJ, Tjønneland A, Hjalgrim H, Kroman N, Rostgaard K, Stamper CL, Olsen A, Andersen AM, Gadi VK (2012) Opposite effects of microchimerism on breast and colon cancer. *Eur J Cancer* 48:2227-2235
36. Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson KL, Bianchi DW (2003) Maternal cell microchimerism in newborn tissues. *J Pediatr* 142:31-35
37. Gadi VK. Fetal microchimerism and cancer. *Cancer Lett.* Sawicki, J.A. (2008) Fetal microchimerism and cancer. *Cancer Res.* 2008;68:9567-9569.
38. Juan C. Galofré, Leonidas H. Duntas, L. D. Premawardhana, Terry F. Davies. Advances in Graves' Disease. *J Thyroid Res.* 2012; 2012: 809231.
39. O'Donoghue K, Chan J, de la Fuente J, Kennea N, Sandison A, Anderson JR, Roberts IAG, Fisk NM. Microchimerism in female bone marrow and bone decades after fetal mesenchymal stem cell trafficking in pregnancy. *Lancet* 2004;364:179-182.
40. Demirbek B, Demirhan O. Pregnancy-related microchimerism unknown pathophysiological effects. *Front Womens Healt,* 2019;4:1-4.