

Konu 3

Üreme Tıbbında Kök Hücreler

Uzm. Biyolog Necati FINDIKLI
Dr. Sûha SÖNMEZ

Dünya genelinde reproduktif tıp uygulamalarının yaklaşık %10-15'inde gamet hücresi yokluğu ve üretimi ile ilgili problemler ve üreme organlarındaki konjenital veya idiyopatik nedenlere bağlı oluşan eksiklik/hasar neticesinde uygulamalar yetersiz kalmakta veya tedaviden sonuç alınmamaktadır. Kök hücreler, fonksiyonel hücre ve dokulara dönüşüm potansiyelleri sayesinde yakın gelecekte sadece rejeneratif tıp alanında değil reproduktif tıp uygulamaları için de son derece önemli bir kaynak olarak karşımıza çıkacaktır.

En basit tanımı ile "kök hücre" kendi kendini yenileme özelliği olan, sürekli bölünme özelliği sayesinde mevcut popülasyonunu koruyarak gelişim sürecinde kendisinden sonra gelen progenitör hücre popülasyonunu oluşturan, uygun ortam ve şartlar sağlandığında istenilen somatik hücre tipine farklılaşabilme özelliği olan hücrelerdir. Doku ve organların oluşum ve gelişimleri sırasında kök hücrelerden oluşan progenitör hücreler ve bu hücrelerden meydana gelen daha alt grup hücreler süreç içerisinde farklılaşarak buldukları doku ve organa metabolik ve fonksiyonel özelliğini kazandırır. Yakın geçmişe kadar sadece kemik iliği, periferik kan ve umbilikal kord gibi kaynaklarda kök hücrelerin varlığı biliniyor iken günümüzde pek çok organ ve dokunun kök hücre içerdiği yapılan yeni çalışmalarda gösterilmektedir.

Bu bölümde günümüze kadar gerçekleştirilen bilimsel ve klinik çalışmalarda kullanılan potansiyel kök hücre kaynakları ile bu hücrelerin reproduktif tıp uygulamalarındaki rolü tartışılmaktadır.

Embriyonik Kök Hücreler

Embriyonik kök hücreler, implantasyon öncesi gelişim dönemindeki bir embriyonun fetüsü oluşturacak olan iç hücre kütlelerinin (inner cell mass, ICM) trofektoderm hücrelerinden ayrıştırılması ve izolasyonu sonrasında laboratuvar ortamında çoğaltılması ile elde edilirler. Laboratuvar koşullarında sürekli ve yapısal değişim olmaksızın çoğalabilme ve uygun şartlarda istenildiğinde elde edildikleri organizmanın tüm somatik hücre tiplerine dönüşebilme potansiyelleri sayesinde erişkin kök hücrelere önemli bir alternatif kaynak olarak değerlendirilmektedir (1,2).

Fare modelinde ilk EK hücreleri 1981 yılında Evans ve Kaufman tarafından elde edilmiştir (3). İnsan da ilk EK hücre dizilerinin elde edilmesi ise bundan yaklaşık 17 yıl sonra Thomson ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (4). İlk elde edildiği günden günümüze kadar, **bilimsel çalışmalarda bildirilen EK hücre dizilerinin neredeyse tümünde kaynak blastosist aşamasındaki insan embriyolarıdır (5-8)**. Bununla birlikte yakın zaman içerisinde gerçekleştirilen çalışmalarda daha erken veya daha geç gelişim aşamasındaki embriyoların da (**morula, erken klivaj dönemi, 6-8 hücreli embriyo, 7. gün blastosist'i vb**) kullanılması sonrasında EK hücre elde edildiği bildirilmiştir (9,8).

Elde edilmeleri için genel olarak implantasyon öncesi dönem bir embriyonun varlığı gerektiğinden, insan EK hücrelerin elde edilmesi için embriyoların laboratuvar ortamında geliştirilmesi gerekmekte, bu gereklilikte embriyoların yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile elde edilmesi mecburiyetini doğurmaktadır. *Günümüzde elde edilmiş insan EK hücrelerinin neredeyse tamamında kaynak olarak YÜT sonrası elde edilmiş fakat gebelik oluşturma potansiyeli çok düşük olan artık embriyolar kullanılmıştır.* Her ne kadar farklılaşma potansiyelleri fetüs veya yetişkin kaynaklı kök

KAYNAKLAR

1. Itskovitz-Eldor J, Schuldiner M, Karsenti D ve ark. Differentiation of human embryonic stem cells into embryoid bodies comprising the three embryonic germ layers. *Molecular Med.* 2000, Cilt 6, s. 88-95.
2. Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines. *Stem Cells.* 2001, Cilt 19, s. 193-204.
3. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature.* 1981, Cilt 292, s. 154-156.
4. Thomson J, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS ve ark. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science.* 1998, Cilt 282, s. 1145-1147.
5. Reubinoff BE, Pera MF, Fong CY ve ark. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: Somatic differentiation in vitro. *Nature Biotech.* 2000, Cilt 19, s. 1134-1140.
6. RG., Edwards. Stem cells today: A. Origin and potential of embryo stem cells. *Reprod Biomed Online.* 2004, Cilt 8, s. 275-306.
7. Hoffman LM, Carpenter MK. Characterization and culture of human embryonic stem cells. *Nat Biotech.* 2005, Cilt 23, s. 699-708.
8. Findikli N, Candan NZ, Kahraman S ve ark. Human embryonic stem cells culture: Current limitations and novel strategies. *Reprod Biomed Online.* 2006, Cilt 13, s. 581-590.
9. Strelchenko N, Verlinsky Y. Embryonic stem cells from morula. *Methods Enzymol.* 2006, Cilt 418, s. 93-108.
10. Foley A, Mercola M. Heart induction: Embryology to cardiomyocyte regeneration. *Trends Cardiovasc Med.* 2004, Cilt 14, s. 121-125.
11. Menendez P, Wang L, Bhatia M. Genetic manipulation of human embryonic stem cells: A system to study early human development and therapeutic applications. *Curr Gene Ther.* 2005, Cilt 5, s. 375-385.
12. Ben-Nun IF, Benvenisty N. Human embryonic stem cells as a cellular model for human disorders. *Mol Cell Endocrinol.* 2006, Cilt 252, s. 154-159.
13. J., McNeish. Embryonic stem cells in drug discovery. *Nature.* 2004, Cilt 3, s. 70-80.
14. GG., Cezar. Can human embryonic stem cells contribute to the discovery of safer and more effective drugs? *Curr Opin Chem Biol.* 2007, Cilt 11, s. 405-409.
15. Keirstead HS, Nistor G, Bernal G ve ark. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitor cell transplants remyelinate and restore locomotion after spinal cord injury. *J Neurosci.* 2005, Cilt 25, s. 4694-4705.
16. Kehat I, Khimovich L, Caspi O ve ark. Electromechanical intergration of cardiomyocytes derived from human embryonic stem cells. *Nat Biotech.* 2004, Cilt 22, s. 1282-1289.
17. Eshpeter A, Jiang J, Au M ve ark. In vivo characterization of transplanted human embryonic stem cell-derived pancreatic endocrine islet cells. *Cell Prolif.* 2008, Cilt 41, s. 843-858.
18. Raikwar SP, Zavazava N. Insulin producing cells derived from embryonic stem cells: Are we there yet? *J Cel Physiol.* 2009, Cilt 218, s. 256-263.
19. Kim JH, Auerbach JM, Rodriguez-Gomez JA. ve ark. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature.* 2002, Cilt 418, s. 50-56.
20. Pickering SJ, Braude PR, Patel M. ve ark. Preimplantation genetic diagnosis as a novel source of embryos for stem cell research. *Reprod Biomed Online.* 2003, Cilt 7, s. 353-364.
21. Pickering SJ, Minger SL, Patel M. ve ark. Generation of a human embryonic stem cell line encoding the cystic fibrosis mutation delF508 using preimplantation genetic diagnosis. *Reproductive Biomedicine Online.* 2005, Cilt 10, s. 390-397.
22. Jones DG, Towns CR. Navigating the quagmire: The regulation of human embryonic stem cells research. *Hum Reprod.* 2006, Cilt 21, s. 1113-1116.
23. Arda B, Aciduman A. An evaluation regarding the current status of stem cell studies in Turkey. *Stem Cell Rev and Rep.* 2009, Cilt 5, s. 130-134.
24. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006, Cilt 126, s. 663-676.
25. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K ve ark. Induced pluripotent stem cell lines derived from human fibroblasts. *Science.* 2007, Cilt 318, s. 1917-1920.
26. Park IH, Zhao R, West JA ve ark. Reprogramming of human somatic cells to pluripotency with defined factors. *Nature.* 2008, Cilt 451, s. 141-146.
27. Collas P, Gammelsaeter R. Novel approaches to epigenetic reprogramming of somatic cells. *Cloning and Stem Cells.* 2007, Cilt 9, s. 26-32.
28. Zhou Q, Brown J, Kanarek A ve ark. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature.* 2008, Cilt 455, s. 604-605.
29. Zhou H, Wu S, Joo JY ve ark. Generation of induced pluripotent stem cells using recombinant protein. *Cell Stem Cell.* 2009, Cilt 4, s. 381-384.
30. Tomita S, Mickle DA, Weisel RD ve ark. Improved heart function with myogenesis and angiogenesis after autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation. *J Thor and Cardio Surg.* 2002, Cilt 123, s. 1132-1140.
31. Berry MF, Engler AJ, Woo YJ ve ark. Mesenchymal

- stem cell injection after myocardial infarction improves myocardial compliance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006, Cilt 290, s. H2196-H2203.
32. Le Blanc K, Pittenger MF. Mesenchymal stem cells: Progress toward promise. *Cytotherapy.* 2005, Cilt 7, s. 36-45.
 33. Dominici M, Le Blanc K, Mueller I ve ark. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy.* 2006, Cilt 8, s. 315-317.
 34. HE., Broxmeyer. Biology of cord blood cells and future prospects for enhanced clinical benefit. *Cytotherapy.* 2005, Cilt 7, s. 209-218.
 35. Körbling M, Robinson S, Estov Z ve ark. Umbilical cord blood-derived cells for tissue repair. *Cytotherapy.* 2005, Cilt 7, s. 258-261.
 36. Nietfeld JJ, Pasquini MC, Logan BR ve ark. On the probability of using cord blood. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008, Cilt 14, s. 724-725.
 37. In't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C ve ark. Amniotic fluid as a novel source of mesenchymal stem cells for therapeutic transplantation. *Blood.* 2003, Cilt 102, s. 1548-1549.
 38. Prusa AR, marton E, Rosner M ve ark. Oct-4 expressing cells in human amniotic fluid: A new source for stem cell research? *Hum Reprod.* 2003, Cilt 18, s. 1489-1493.
 39. De Coppi P, Bartsch G, Siddiqui MN ve ark. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotech.* 2007, Cilt 25, s. 100-106.
 40. Cananzi M, Atala A, De Coppi P. Stem cells derived from amniotic fluid: New potentials in regenerative medicine. *Reprod Biomed Online.* 2009, Cilt 18, s. 17-27.
 41. Pappa KI, Anaglou NP. Novel sources of fetal stem cells: Where do they fit on the developmental continuum? *Regenerative Medicine.* 2009, Cilt 4, s. 423-433.
 42. Alvarez-Silva M, Belo-Diabangouaya P, Salaun J ve ark. Mouse placenta is a major hematopoietic organ. *Development.* 2003, Cilt 130, s. 5437-5444.
 43. Matikainen T, Laine J. Placenta-An alternative source of stem cells. *Toxicol App Pharm.* 2005, Cilt 207, s. S544-S549.
 44. Igura K, Zhang X, Takahashi K ve ark. Isolation and characterization of mesenchymal progenitor cells from chorionic villi of human placenta. *Cytotherapy.* 2004, Cilt 6, s. 543-553.
 45. Barlow S, Brooke G, Chatterjee K ve ark. Comparison of human placenta- and noma marrow-derived multipotent mesenchymal stem cells. *Stem Cell Dev.* 2008, Cilt 17, s. 1095-1107.
 46. Brooke G, Rossetti T, Pelekanos R ve ark. Manufacturing of human placenta-derived mesenchymal stem cells for clinical trials. *Brit J Haematol.* 2008, Cilt 144, s. 571-579.
 47. Radford JA, Lieberman BA, Brison DR ve ark. Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. *Lancet.* 2001, Cilt 357.
 48. Lee DM, Yeoman RR, Battaglia DE ve ark. Live birth after ovarian tissue transplant. *Nature.* 2004, Cilt 428.
 49. Oktay K, Buyuk E, Veeck L ve ark. Embryo development after heterotropic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2004, Cilt 363, s. 837-840.
 50. Kanatsu-Shinohara M, Miki H, Inoue K ve ark. Germline niche transplantation restores fertility in infertile mice. 2005, s. 2376-2382.
 51. Schlatt S, Honaramooz A, Ehmcke J ve ark. Limited survival of adult human testicular tissue as ectopic xenograft. *Hum Reprod.* 2006, Cilt 21, s. 384-389.
 52. Lee DR, Kim KS, Yang YH ve ark. Isolation of male germ stem cell-like cells from testicular tissue of non-obstructive azoospermic patients and differentiation into haploid male germ cells in vitro. *Hum Reprod.* 2006, Cilt 21, s. 471-476.
 53. Bokovsky A, Caudle MR, Svetlikova M ve ark. Origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human ovaries. *Reprod Biol Endocrinol.* 2004, Cilt 2, s. 20-50.
 54. Nayernia K, Lee JH, Drusenheimer N ve ark. Derivation of male germ cells from bone marrow stem cells. *Lab Inv.* 2006, s. 654-663.
 55. Nayernia K, Nolte J, Michelmann HW ve ark. In vitro differentiated embryonic stem cells give rise to male gametes that can generate offspring mice. *Dev Cell.* 2006, Cilt 11, s. 125-132.
 56. MC., Nagano. In vitro gamete derivation from pluripotent stem cells: Progress and Perspective. *Biol Reprod.* 2007, Cilt 76, s. 546-551.
 57. Moore H, Udayashankar R, Aflatoonian B. Stem cells for reproductive medicine. *Mol Cell Endocrinol.* doi:10.1016/j.mce.2008.02.019, 2008.
 58. HA., Padykula. Regeneration in the primate uterus: The role of stem cells. *Annals NYAS.* 1991, Cilt 622, s. 47-56.
 59. Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod.* 2004, Cilt 70, s. 1738-1750.
 60. Du H, Taylor HS. Stem cells and female reproduction. *Reprod Sci.* 2009, Cilt 16, s. 126-139.
 61. Cervello I, Simon C. Somatic stem cells in the endometrium. *Reprod Sci.* 2009, Cilt 16, s. 200-205.
 62. J., Wilson. A history lesson for stem cells. *Science.* 2009, Cilt 324, s. 727-728.