

Rejeneratif Tıpta Mezenkimal Kök Hücre Uygulamaları

2. BÖLÜM

Çağla Zübeyde KÖPRÜ¹

GİRİŞ

Mezenkimal kök hücreler (MKH'ler), kemik iliği, yağ ve diğer bazı dokular-
da bulunan, yetişkin ve fetal dokulardan izole edilebilen multipotent progenitör
hücre popülasyonudur. Kendi kendini yenileme özellikleri ve çok potansiyel-
li olmaları MKH'lerin ayırt edici özellikleridir. Osteoblast, kondrosit, adiposit,
fibroblast ve kardiyomiyosit gibi çeşitli hücre soylarına çoğalma ve farklılaşma
kapasitesine sahiptirler (1). Elli yılı aşkın süredir yapılan çalışmaların bir sonucu
olarak, MKH'ler, rejeneratif tıp ve doku mühendisliği alanlarında çok yönlü ve
sıklıkla kullanılan bir hücre kaynağı olarak ortaya çıkmıştır (2). MKH'lerin geniş
antiinflamatuvar ve immünomodülatör özellikleri vardır. Yıllar içinde MKH'leri
anlamada çok ilerleme kaydedilmiştir. Bu da gelecekteki bilimsel araştırmalar ve
klinik uygulamalar için güçlü bir temel oluşturmaktadır. Ancak halen bazı önem-
li sorular cevaplanmayı beklemektedir. Hücre içi ve hücreler arası sinyalizasyon,
biyomedikal mühendisliği, uygulama yöntemleri ve hasta seçimi yoluyla MKH
potansiyelini anlamak ve açığa çıkarmak için daha fazla yöntem geliştirmek, önü-
müzdeki yıllarda önemli gelişmeler ve daha büyük klinik fırsatlar sağlayacaktır
(3).

MKH araştırmalarının büyüyen alanı, bize temel insan hücre biyolojisinin
yanı sıra bu tür bir hücrenin çeşitli klinik ortamlarda hücresel tedavi için nasıl
kullanılacağını öğretmekte ve çok fazla umut vaat etmektedir.

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yüksek İhtisas Üniversitesi, caglakopru@yiu.edu.tr

SONUÇ

Rejeneratif tıbbın amacı, insan vücudundaki doku ve organları eski haline getirmek için yenilemek veya yeni tedaviler geliştirmektir. MKH'ler rejeneratif tıpta önemli potansiyele sahip çok potansiyelli kök hücrelerdir ve bu nedenle halihazırda çok çeşitli dejeneratif durumları tedavi etmeyi amaçlayan birçok klinik çalışmanın konusudur (52). Ancak, yüzey belirteçlerine dayalı olarak mevcut tanımları net değildir. Bu sebeple yeni ve değişmeyen belirteçler bulmak önemlidir. Buna ek olarak MKH'lerin izolasyon ve büyüme yöntemlerindeki tutarsızlıklar, hücre fenotiplerde farklılıklara yol açar. Biyomühendislik ve biyolojideki gelişmeler, bu sorunları çözmeye ve klinik uygulamalarda MKH'leri optimize edilmiş koşullarda kullanılmasına olanak sağlayacaktır (37).

MKH'lerin etki mekanizmalarının da akılcı bir şekilde anlaşılması, MKH biyolojisi hakkındaki temel bilgilerimizi yeni klinik tedavilerin tasarımına çevirmemizi sağlar (1). MKH'ler hasarlı dokulara yönelme ve entegrasyon kapasitesine sahiptir. MKH'ler, doğuştan gelen ve adaptif bağışıklık sistemi hücrelerini inhibe edebilen parakrin ve/veya hücre-hücre etkileşimi yoluyla bağışıklık sistemi üzerinde immünomodülatör etkiler sağlar. Bu nedenle, MKH'lerin kullanılması, doku rejenerasyonunun desteklenmesi ve kalıtsal bozuklukların düzeltilmesini olanaklı kılabilir. Otolog MKH transplantasyonunun kullanılması da, klinik tedavilerde istenen sonucun elde edilmesinde büyük bir etki sağlayabilir (1).

KAYNAKÇA

1. Kariminekoo S, Movassaghpour A, Rahimzadeh A, et al. Implications of mesenchymal stem cells in regenerative medicine. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2016 May;44(3):749-57.
2. Fitzsimmons REB, Mazurek MS, Soos A, et al. Mesenchymal Stromal/Stem Cells in Regenerative Medicine and Tissue Engineering. *Stem Cells Int.* 2018 Aug 19;2018:8031718.
3. Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, et al. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regen Med.* 2019 Dec 2;4:22.
4. Friedenstein AJ. Precursor cells of mechanocytes. *Int Rev Cytol.* 1976;47:327-59.
5. Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res Ther.* 2016 Aug 31;7(1):125.
6. Dominici M, Blanc K le, Mueller I et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement, *Cytotherapy*, 2006, vol. 8, no. 4, pp. 315–317.
7. Lin CS, Xin ZC, Dai J, et al. Commonly used mesenchymal stem cell markers and tracking labels: limitations and challenges. *Histology and Histopathology*, 2013, vol. 28, no. 9, pp. 1109–1116.

8. Berebichez-Fridman R, Montero-Olvera PR. Sources and Clinical Applications of Mesenchymal Stem Cells: State-of-the-art review. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2018 Aug;18(3):e264-e277.
9. Majka M, Sułkowski M, Badyra B, et al. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells in Cardiovascular Regeneration: Emerging Research Directions and Clinical Applications. *Stem Cells Transl Med*. 2017 Oct;6(10):1859-1867.
10. Berebichez-Fridman R, Gómez-García R, Granados-Montiel J, et al. The Holy Grail of Orthopedic Surgery: Mesenchymal Stem Cells-Their Current Uses and Potential Applications. *Stem Cells Int*. 2017;2017:2638305.
11. Samsonraj RM, Raghunath M, Nurcombe V, et al. Concise Review: Multifaceted Characterization of Human Mesenchymal Stem Cells for Use in Regenerative Medicine. *Stem Cells Transl Med*. 2017 Dec;6(12):2173-2185.
12. Grisendi G, Anneren C, Cafarelli L et al. GMP-manufactured density gradient media for optimized mesenchymal stromal/stem cell isolation and expansion. *Cytotherapy* 2010;12: 466-477.
13. Gronthos S, Zannettino AC, Hay S et al. Molecular and cellular characterisation of highly purified stromal stem cells derived from human bone marrow. *J Cell Sci* 2003; 116:1827-1835.
14. Miltenyi S, Muller W, Weichel W et al. High gradient magnetic cell separation with MACS. *Cytometry* 1990;11:231-238.
15. Mushahary D, Spittler A, Kasper C, et al. Isolation, cultivation, and characterization of human mesenchymal stem cells. *Cytometry A*. 2018 Jan;93(1):19-31.
16. Wei X, Yang X, Han ZP, et al. Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy. *Acta Pharmacol Sin*. 2013 Jun;34(6):747-54.
17. Squillaro T, Peluso G, Galderisi U. Clinical Trials With Mesenchymal Stem Cells: An Update. *Cell Transplant*. 2016;25(5):829-48.
18. van Vilet P, Sluijter JP, Doevendans PA, et al. Isolation and expansion of resident cardiac progenitor cells. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5:33-43.
19. Zvaifler NJ, Marinova-Matafchieva L, Adams G, et al. Mesenchymal precursor cells in the blood of normal individuals. *Arthritis Res* 2000;2:477-488.
20. Rogers I, Casper RF. Umbilical cord blood stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:893-908.
21. Peault B, Rudnicki M, Torrente Y, et al. Stem and progenitor cells in skeletal muscle development, maintenance, and therapy. *Mol Ther* 2007;15:867-877.
22. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284:143-147.
23. Griffiths MJ, Bonnet D, Janes SM. Stem cells of the alveolar epithelium. *Lancet* 2005; 366:249-260.
24. Noth U, Osyczka AM, Tuli R, et al. Multilineage mesenchymal differentiation potential of human trabecular bone-derived cells. *J Orthop Res* 2002;20:1060-1069.
25. Brittan M, Wright NA. Gastrointestinal stem cells. *J Pathol* 2002;197:492-509.
26. Bussolati B, Bruno S, Grange C, et al. Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney. *Am J Pathol* 2005;166:545-555.
27. Herrera MB, Bruno S, Buttiglieri S, et al. Isolation and characterization of a stem cell population from adult human liver. *Stem Cells* 2006;24:2840-2850.

28. Koblas T, Zacharovova K, Berkova Z, et al. Isolation and characterization of human CXCR4-positive pancreatic cells. *Folia Biol (Praha)* 2007;53:13–22.
29. De Bari C, Dell'accio F, Luyten FP. Human periosteum-derived cells maintain phenotypic stability and chondrogenic potential throughout expansion regardless of donor age. *Arthritis Rheum* 2001;44:85–95.
30. Levy V, Lindon C, Zheng Y, et al. Epidermal stem cells arise from the hair follicle after wounding. *FASEB J* 2007;21:1358–1366.
31. Ourednik J, Ourednik V, Lynch WP, et al. Neural stem cells display an inherent mechanism for rescuing dysfunctional neurons. *Nat Biotechnol* 2002;20:1103–1110.
32. Wang J, Liao L, Tan J. Mesenchymal-stem-cell-based experimental and clinical trials: Current status and open questions. *Expert Opin. Biol. Ther.* 11(7):893–909; 2011.
33. Tekeli S, Arısu Naghavi E, Gökçe B, vd. Kök hücreler; mezenkimal kök hücreler ve güncel klinik uygulamaları. *FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi* 2016;1(2):72-83.
34. Rhee KJ, Lee JI, Eom YW. Mesenchymal Stem Cell-Mediated Effects of Tumor Support or Suppression. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12):30015-30033.
35. Forte A, Finicelli M, Mattia M, et al. Mesenchymal stem cells effectively reduce surgically induced stenosis in rat carotids. *J. Cell Physiol.* 217(3):789–799; 2008.
36. Horwitz EM, Gordon PL, Koo WK, et al. Isolated allogeneic bone marrow-derived mesenchymal cells engraft and stimulate growth in children with osteogenesis imper fecta: Implications for cell therapy of bone. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99(13):8932–8937; 2002.
37. Wang J, Chen Z, Sun M, et al. Characterization and therapeutic applications of mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Tissue Cell.* 2020 Jun;64:101330.
38. Siciliano C, Chimenti I, Ibrahim M, et al. Cardiosphere conditioned media influence the plasticity of human mediastinal adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Cell Transplant.* 2015;24(11):2307-22.
39. Jeong JO, Han JW, Kim JM, et al. Malignant tumor formation after transplantation of short-term cultured bone marrow mesenchymal stem cells in experimental myocardial infarction and diabetic neuropathy. *Circ Res.* 2011 May 27;108(11):1340-7.
40. Froelich K, Mickler J, Steusloff G, et al. Chromosomal aberrations and deoxyribonucleic acid single-strand breaks in adipose-derived stem cells during long-term expansion in vitro. *Cytotherapy.* 2013 Jul;15(7):767-81.
41. Hodgkinson CP, Bareja A, Gomez JA, et al. Emerging Concepts in Paracrine Mechanisms in Regenerative Cardiovascular Medicine and Biology. *Circ Res.* 2016 Jan 8;118(1):95-107.
42. Martire A, Bedada FB, Uchida S, et al. Mesenchymal stem cells attenuate inflammatory processes in the heart and lung via inhibition of TNF signaling. *Basic Res Cardiol.* 2016 Sep;111(5):54.
43. Youssef A, Aboalola D, Han VK. The Roles of Insulin-Like Growth Factors in Mesenchymal Stem Cell Niche. *Stem Cells Int.* 2017;2017:9453108.
44. Pumberger M, Qazi TH, Ehrentraut MC, et al. Synthetic niche to modulate regenerative potential of MSCs and enhance skeletal muscle regeneration. *Biomaterials.* 2016 Aug;99:95-108.

45. Qi Y, Du Y, Li W, et al. Cartilage repair using mesenchymal stem cell (MSC) sheet and MSCs-loaded bilayer PLGA scaffold in a rabbit model. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014 Jun;22(6):1424-33.
46. Chen P, Tao J, Zhu S, et al. Radially oriented collagen scaffold with SDF-1 promotes osteochondral repair by facilitating cell homing. *Biomaterials.* 2015 Jan;39:114-23.
47. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood.* 2005 Feb 15;105(4):1815-22.
48. Teo GS, Ankrum JA, Martinelli R, et al. Mesenchymal stem cells transmigrate between and directly through tumor necrosis factor- α -activated endothelial cells via both leukocyte-like and novel mechanisms. *Stem Cells.* 2012 Nov;30(11):2472-86.
49. Sarkar D, Spencer JA, Phillips JA, et al. Engineered cell homing. *Blood* 2011; 118 (25): e184–e191.
50. Pierro M, Ionescu L, Montemurro T, et al. Short-term, long-term and paracrine effect of human umbilical cord-derived stem cells in lung injury prevention and repair in experimental bronchopulmonary dysplasia. *Thorax.* 2013 May;68(5):475-84.
51. Secchiero P, Zorzet S, Tripodo C, et al. Human bone marrow mesenchymal stem cells display anti-cancer activity in SCID mice bearing disseminated non-Hodgkin's lymphoma xenografts. *PLoS One.* 2010 Jun 16;5(6):e11140.
52. Kobolak J, Dinnyes A, Memic A, et al. Mesenchymal stem cells: Identification, phenotypic characterization, biological properties and potential for regenerative medicine through biomaterial micro-engineering of their niche. *Methods.* 2016 Apr 15;99:62-8.