

## BÖLÜM 53

# OMURGADA STEM CELL UYGULAMALARI



*Muharrem KANAR<sup>1</sup>  
Yusuf YAHŞİ<sup>2</sup>*

### GİRİŞ

Stem cell (kök hücre), farklı hücre tiplerine dönüşebilme ve kendini yenileyebilme kabiliyetine sahip hücredir. Teknolojinin ilerlemesiyle güncel tıbbın yetersiz kaldığı hastalıklarda kök hücre tedavisi, alternatif bir tedavi olabileceğini göstermektedir. Bu tedavinin omurga cerrahisinde de yaygınlaşması, yeni tedavi modaliteleri ve uygulama alanı oluşmasını sağlamıştır. Günümüzde modern tıbbın güncel yöntemlerle kesin olarak tedavi edemediği hastalıklar, hasar gören hücre, doku veya organların biyolojik işlevlerini yerine koymak (rejeneratif tıp) ya da tamir etmek (reperatif tıp) ile tedavi edilebilmektedir(1). Son yıllarda kök hücreler rejeneratif ve reperatif tıbbın odak noktası haline gelmiştir. Doğrudan kemik iliğinden, yağ dokusundan veya kandan alınan yetişkin kök otolog hücreler ya da embriyonik kaynaklı allojenik kök hücreler çeşitli hücrelere farklılaşmanın yanı sıra mitozauğrama kabiliyetine sahiptir.

Geçtiğimiz birkaç yılda kök hücreler, rejeneratif tıp uzmanları ve doku mühendisleri tarafından araştırmaların odak noktası haline gelmiştir. Embriyonik kök hücreler, her üç germ katmanının hücre soylarına farklılaşabilmesine rağmen, etik sorunlar nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Aksine, kemik iliğinden, yağ dokusundan veya

kandan yetişkin kök hücrelerin otolog olarak toplanması ve müteakip transplantasyonu, deneysel olarak miyokardiyal enfarktüstten Alzheimer hastalığına kadar değişen çok çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Kök hücre naklinin fizyolojik sonuçları ve işlevsel iyileşme üzerindeki etkisi, sayısız hayvan modelinde ve seçkin klinik denemelerde incelenmiştir. Kök hücre uygulamaları nöral hasar, disk dejenerasyonu ve kemik füzyonuna potansiyel katkı ve tedavilerinden dolayı omurga cerrahlarının ilgisini çekmektedir.

Genel olarak kök hücre tedavileri, çoğunlukla deneysel aşamada olmasına rağmen, omurga cerrahisinin klasik yöntemlerle sonuç alamadığı durumlarda ve omurga cerrahisinin geleceğinde umut verici sonuçlar vaat etmektedir.

### Stem Cell (Kök Hücre) Özellikleri

Bir kök hücrede olması gereken özellikler; uzun süre bölünebilme, kendini yenileyebilme, farklılaşmamış olma ve özelleşmiş hücrelere dönüşebilmedir (2,3). Bölünme ve farklılaşma özelliklerine göre kök hücreler üç çeşittir: totipotent, pluripotent ve multipotent.

Memeliler için hayat, zigot adı verilen tek hücreden başlar. Bu hücre totipotent bir hücredir ve yetişkin bir organizmanın meydana gelmesi için gereksinim duyulan bütün genleri taşımak-

<sup>1</sup> Uzman Doktor, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, dr.kanar@hotmail.com

<sup>2</sup> Asistan Doktor, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, dryahsi@gmail.com

Spinal kord yaralanmasında kök hücre tedavisinin deneysel kullanımı bugüne kadar çok sınırlı kalmıştır. Çeşitli çalışmalar, diğer hücrelerle birlikte 1-3 aylık kök hücre naklinde sonra duysal ve motor iyileşmeler bildirmiştir(61,62). Aksine, Karamouzian, hücresele transplantasyonların uygulanabilirliği ve güvenliğine rağmen, fonksiyonel iyileşme açısından istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmiştir (63). Bu çalışmalardaki düşük hasta sayısı kök hücre transplantasyonunun klinik potansiyeli hakkında kesin bir açıklama yapmayı zorlaştırmaktadır.

## SONUÇ

Embriyonik kök hücre tedavisinde etik ve kanserojen riski, otolog hücre transplantasyonuna potansiyel bağışıklık reaksiyonu ve yetişkin kök hücre toplanmasının klinik morbiditesi açısından dikkatli olunmalıdır. Genel olarak, in vitro deneylerin ve hayvan çalışmalarının daha fazla standardizasyonu, omurga cerrahisinde kök hücre tedavisini hızlandırmada yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Stem cell, omurga cerrahisi, spinal kord yaralanması, dejeneratif omurga, intervertebral disk rejenerasyonu, omurga füzyonu, kordon kanı, mezenşimal kök hücre, nöral kök hücre, disk distraksiyonu, embriyonik kök hücre, otolog kök hücre, apoptoz, dejenerasyon, remyelinizasyon

## KAYNAKÇA

1. Adaş G, Koç B. Cerrahide mezenkimal kök hücre uygulamaları. Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics. 2014;7: 86- 91.
2. Kabataş S, Teng YD. Potential roles of the neural stem cell in the restoration of the injured spinal cord. Turkish Neurosurgery. 2010;20:103-110. Doi: 10.5137/1019-5149.JTN.2999-10.1.
3. Karakaya A. Türkiye'de insan embriyosundan elde edilen kök hücreler üzerinde yapılan çalışmalarda etik sorunlar. Fatih Sultan Mehmet Vakıf Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Medeniyet Araştırmaları Anabilim Dalı, Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, İstanbul. 2013;1:121-124.
4. Çavuşoğlu T, Yılmaz Ö, Uyanıkgil Y, et al. Stem Cell Studies in Turkey; Current Situation on the Perspective of Ethics and Law. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Ethics. 2017; 3: 95-102.

5. Şahin F, Saydam G, Omay SB. Stem cell plasticity and stem cell treatment in clinical practice. International Journal of Hematology and Oncology. 2005; 15: 48-56.
6. Tekeli S, Arısu NE, Gökçe B, et al. Kök hücreler; mezenkimal kök hücreler ve güncel klinik uygulamaları. FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi. 2016;2:72-83. Doi: 10.5606/fng.transplantasyon.2016.013
7. Mok JM, Cloyd JM, Bradford DS, et al. Reoperation after primary fusion for adult spinal deformity: rate, reason, and timing. Spine (Phila Pa 1976). 2009;34: 832-839. Doi : 10.1097/ BRS.0b013e31819f2080
8. Kim YJ, Bridwell KH, Lenke LG, et al. Pseudarthrosis in primary fusions for adult idiopathic scoliosis: incidence, risk factors, and outcome analysis. Spine (Phila Pa 1976). 2005; 30: 468-474. doi: 10.1097/01.brs.0000153392.74639.ea.
9. Caplan AI, Bruder SP. Mesenchymal stem cells: building blocks for molecular medicine in the 21st century. Trends Mol Med. 2001; 7: 259-264. Doi: 10.1016/S1471-4914(01)02016-0
10. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. World Journal of Stem Cells. 2001; 7: 211-228. Doi: 10.1089/107632701300062859
11. Weinzierl K, Hemprich A, Frerich B. et al Bone engineering with adipose tissue derived stromal cells. Journal of Craniomaxillofacial Surgery. 2006; 34: 466-471. Doi: 10.1016/j.jcms.2006.07.860
12. Miyazaki M, Zuk PA, Zou J, et al. Comparison of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue and bone marrow for ex vivo gene therapy in rat spinal fusion model. Spine (Phila Pa 1976). 2008; 33: 863-869. Doi: 10.1097/ BRS.0b013e31816b45c3
13. Kotobuki N, Hirose M, Takakura Y, et al. Cultured autologous human cells for hard tissue regeneration: preparation and characterization of mesenchymal stem cells from bone marrow. Artif Organs. 2004; 28: 33-39. Doi: 10.1111/j.1525-1594.2004.07320.x
14. Bruder SP, Jaiswal N, Ricalton NS, et al. Mesenchymal stem cells in osteobiology and applied bone regeneration. Clin Orthop Relat Res. 1998; 355: 247-256. Doi: 10.1097/00003086-199810001-00025
15. Johnson WE, Caterson B, Eisenstein SM, et al. Human intervertebral disc aggrecan inhibits nerve growth in vitro. Arthritis Rheum. 2002; 46: 2658-2664. Doi: 10.1002/art.10585
16. Freemont AJ, Watkins A, Le Maitre C, et al. Current understanding of cellular and molecular events in intervertebral disc degeneration: implications for therapy. J Pathol. 196;4:374-379. Doi: 10.1002/path.1050.
17. Risbud MV, Albert TJ, Guttapalli A, et al. Differentiation of mesenchymal stem cells towards a nucleus pulposus-like phenotype in vitro: implications for cell-based transplantation therapy. Spine (Phila Pa 1976). 2004; 29: 2627-2632. Doi: 10.1097/01.brs.0000146462.92171.7f.
18. Risbud MV, Guttapalli A, Albert TJ, et al. Hypoxia activates MAPK activity in rat nucleus pulposus cells: regulation of integrin expression and cell survival. Spine

- (Phila Pa 1976). 2005; 30: 2503-2509. Doi: 10.1097/01.brs.0000186326.82747.13
19. Sakai D, Mochida J, Yamamoto Y, et al. Transplantation of mesenchymal stem cells embedded in Atelocollagen gel to the intervertebral disc: a potential therapeutic model for disc degeneration. *Biomaterials*. 2003; 24: 3531-3541. Doi: 10.1016/S0142-9612(03)00222-9
  20. Sakai D, Mochida J, Iwashina T, et al. Regenerative effects of transplanting mesenchymal stem cells embedded in atelocollagen to the degenerated intervertebral disc. *Biomaterials*. 2006; 27: 335-345 Doi: 10.1016/j.biomaterials.2005.06.038
  21. Sakai D, Mochida J, Iwashina T, et al. Differentiation of mesenchymal stem cells transplanted to a rabbit degenerative disc model: potential and limitations for stem cell therapy in disc regeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005; 30: 2379-2387. Doi: 10.1097/01.brs.0000184365.28481.e3.
  22. Hee HT, Ismail HD, Lim CT, et al. Effects of implantation of bone marrow mesenchymal stem cells, disc distraction and combined therapy on reversing degeneration of the intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Br*. 92;5:726-736. Doi: 10.1302/0301-620X.92B5.23015.
  23. Haufe SM, Mork AR. Intradiscal injection of hematopoietic stem cells in an attempt to rejuvenate the intervertebral discs. *Stem Cells Dev*. 2006;15:136-137. Doi: 10.1089/scd.2006.15.136.
  24. Orozco L, Soler R, Morera C, et al. Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: a pilot study. *Transplantation*. 2011 15;92(7):822-8. Doi: 10.1097/TP.0b013e3182298a15.
  25. Lindvall O, Kokaia Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders. *Nature*. 2006 29;441(7097):1094-6. Doi: 10.1038/nature04960.
  26. Zhang R, Zhang Z, Wang L, et al. Activated neural stem cells contribute to stroke-induced neurogenesis and neuroblast migration toward the infarct boundary in adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004; 24(4):441-8. Doi: 10.1097/00004647-200404000-00009.
  27. Einstein O, Ben-Hur T. The changing face of neural stem cell therapy in neurologic diseases. *Arch Neurol*. 2008;65(4):452-456. Doi:10.1001/archneur.65.4.452
  28. Kiroğlu OE, Aksu F. Application of Mesenchymal Stem Cells in Neurodegenerative Diseases. *Archives Medical Review Journal*. 2015; 24(1):41-55 Doi: 0.17827/aktd.27586
  29. Harting MT, Jimenez F, Xue H, et al. Intravenous mesenchymal stem cell therapy for traumatic brain injury. *J Neurosurg*. 2009;110:1189-1197. Doi: 10.3171/2008.9.JNS08158
  30. Lamanna JJ, Miller JH, Riley JP, et al. Cellular therapeutics delivery to the spinal cord: Technical considerations for clinical application. *Ther Deliv*. 2013;4:1397-1410. Doi: 10.4155/tde.13.111
  31. Moviglia GA, Vina RF, Brizuela JA, et al. Combined protocol of cell therapy for chronic spinal cord injury. Report on the electrical and functional recovery of two patients. *Cytherapy*. 2006;8: 202-209. Doi: 10.1080/14653240600736048
  32. Paul C, Samdani AF, Betz RR, et al. Grafting of human bone marrow stromal cells into spinal cord injury: A comparison of delivery methods. *Spine*. 2009;34: 328-334. Doi: 10.1097/BRS.0b013e31819403ce
  33. Karaoz E, Aksoy A, Ayhan S, et al. Characterization of mesenchymal stem cells from rat bone marrow: Ultrastructural properties, differentiation potential and immunophenotypic markers. *Histochem Cell Biol*. 2009;132: 533-546. Doi: 10.1007/s00418-009-0629-6
  34. Cakici C, Buyrukcu B, Duruksu G, et al. Recovery of fertility in azoospermia rats after injection of adipose-tissue-derived mesenchymal stem cells: The sperm generation. *Biomed Res Int*. 2013;2:529-589. Doi: 10.1155/2013/529589
  35. Kazutoshi T, Koji T, Mari O, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131: 861-872. Doi:10.1016/j.cell.2007.11.019
  36. Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001; 26: 2-12. Doi: 10.1097/00007632-200112151-00002
  37. Fehlings MG, Tator CH. The relationships among the severity of spinal cord injury, residual neurological function, axon counts, and counts of retrogradely labeled neurons after experimental spinal cord injury. *Exp Neurol*. 1995; 132: 220-228. Doi: 10.1016/0014-4886(95)90027-6
  38. Bramlett HM, Dietrich WD. Progressive damage after brain and spinal cord injury: pathomechanisms and treatment strategies. *Prog Brain Res*. 2007; 161: 125-141. Doi: 10.1016/S0079-6123(06)61009-1
  39. Profyris C, Cheema SS, Zang D, et al. Degenerative and regenerative mechanisms governing spinal cord injury. *Neurobiol Dis*. 2004; 15: 415-436. Doi: 10.1016/j.nbd.2003.11.015
  40. Carlson SL, Parrish ME, Springer JE, et al. Acute inflammatory response in spinal cord following impact injury. *Exp Neurol*. 1998; 151: 77-88. Doi: 10.1006/exnr.1998.6785
  41. Wang JT, Medress ZA, Barres BA, et al. Axon degeneration: molecular mechanisms of a self-destruction pathway. *J Cell Biol*. 2012; 196: 7-18. Doi: 10.1083/jcb.201108111
  42. Fawcett JW, Asher RA. The glial scar and central nervous system repair. *Brain Res Bull*. 1999; 49: 377-391. Doi: 10.1016/S0361-9230(99)00072-6
  43. Rudge JS, Silver J. Inhibition of neurite outgrowth on astroglial scars in vitro. *Journal of Neuroscience*. 1990; 10: 3594-3603. Doi:10.1523/jneurosci.10-11-03594.1990
  44. Pearse DD, Bunge MB. Designing cell- and gene-based regeneration strategies to repair the injured spinal cord. *J Neurotrauma*. 2006; 23: 438-452. Doi: 10.1089/neu.2006.23.437
  45. Blair K, Wray J, Smith A, et al. The liberation of embryonic stem cells. *PLoS Genet*. 2011; 7:100-109. Doi:10.1371/journal.pgen.1002019
  46. Shand J, Berg J, Bogue C, et al. Human embryonic stem

- cell (hESC) and human embryo research. *Pediatrics*. 2012; 130: 972-977. Doi: 10.1542/peds.2012-2482
47. Committee of American Society for Reproductive Medicine. Donating embryos for human embryonic stem cell (hESC) research: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013; 100: 935-939. Doi:10.1016/j.fertnstert.2013.08.038
  48. Cyranoski D. Fetal-cell therapy: paper chase. *Nature*. 2005; 437: 810-811. Doi:10.1038/437810a
  49. Curt A, Dietz V. Controversial treatments for spinal-cord injuries. *Lancet*. 2005; 365: 841. Doi:10.1016/S0140-6736(05)71031-X
  50. Chapman AR, Scala CC. Evaluating the first-in-human clinical trial of a human embryonic stem cell-based therapy. *Kennedy Inst Ethics J*. 2012; 22: 243-261. Doi: 10.1353/ken.2012.0013
  51. Kotobuki N, Hirose M, Takakura Y, et al. Cultured autologous human cells for hard tissue regeneration: preparation and characterization of mesenchymal stem cells from bone marrow. *Artif Organs*. 2004; 28: 33-39. Doi: 10.1111/j.1525-1594.2004.07320.x
  52. Zhang X, Hirai M, Cantero S, et al. Isolation and characterization of mesenchymal stem cells from human umbilical cord blood: reevaluation of critical factors for successful isolation and high ability to proliferate and differentiate to chondrocytes as compared to mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue. *J Cell Biochem*. 2011; 112: 1206-1218. Doi: 10.1002/jcb.23042
  53. Sekiya I, Larson BL, Smith JR, et al. Expansion of human adult stem cells from bone marrow stroma: conditions that maximize the yields of early progenitors and evaluate their quality. *Stem Cells*. 2002; 20: 530-54. Doi: 10.1634/stemcells.20-6-530
  54. Malgieri A, Kantzari E, Patrizi MP, et al. Bone marrow and umbilical cord blood human mesenchymal stem cells: state of the art. *Int J Clin Exp Med*. 2010; 3: 248-269.
  55. Kang KN, Lee JY, Kim da Y, et al. Regeneration of completely transected spinal cord using scaffold of poly(D,Llactide-co-glycolide)/small intestinal submucosa seeded with rat bone marrow stem cells. *Tissue Eng Part A*. 2011; 17: 2143-2152 . Doi: 10.1089/ten.tea.2011.0122
  56. Jia Y, Wu D, Zhang R, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells expressing the Shh transgene promotes functional recovery after spinal cord injury in rats. *Neurosci Lett*. 2014; 573: 46-51. Doi: 10.1016/j.neulet.2014.05.010
  57. Reubinoff BE, Itsykson P, Turetsky T, et al. Neural progenitors from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol*. 2001; 19: 1134-1140. Doi: 10.1038/nbt1201-1134
  58. Cao QL, Zhang YP, Howard RM, et al. Pluripotent stem cells engrafted into the normal or lesioned adult rat spinal cord are restricted to a glial lineage. *Exp Neurol*. 2001; 167: 48-58. Doi: 10.1006/exnr.2000.7536
  59. Nemati SN, Jabbari R, Hajinasrollah M, et al. Transplantation of adult monkey neural stem cells into a contusion spinal cord injury model in rhesus macaque monkeys. *Cell J*. 2014; 16: 117-130.
  60. Piltti KM, Salazar DL, Uchida N, et al. Safety of human neural stem cell transplantation in chronic spinal cord injury. *Stem Cells Transl Med*. 2013; 2: 961-974. Doi: 10.5966/sctm.2013-0064
  61. Moviglia GA, Fernandez Viña R, Brizuela JA, et al. Combined protocol of cell therapy for chronic spinal cord injury. Report on the electrical and functional recovery of two patients. *Cytotherapy*. 2006; 8: 202-209. Doi: 10.1080/14653240600736048
  62. Saito F, Nakatani T, Iwase M, et al. Administration of cultured autologous bone marrow stromal cells into cerebrospinal fluid in spinal injury patients: a pilot study. *Restor Neurol Neurosci*. 2012; 30: 127-136. Doi: 10.3233/RNN-2011-0629
  63. Karamouzian S, Nematollahi-Mahani SN, Nakhaee N, et al. Clinical safety and primary efficacy of bone marrow mesenchymal cell transplantation in subacute spinal cord injured patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012; 114: 935-939. Doi: 10.1016/j.clineuro.2012.02.003