

BÖLÜM 39

Fistül Tedavisinde Biyolojik Ajanlar, Kök Hücre Teknolojisi ve Bağışıklığı Baskılayarak İmmunomodülatör Tedavi

Gürhan ÇELİK¹

GİRİŞ

Mezenkimal stromal hücreler (MSH) aslında; kondrositler, osteoblastlar, adipositler, miyoblastlar ve diğerleri gibi çoklu soy hücrelerine farklılaşabilen heterojen hematopoietik olmayan fibroblast benzeri hücrelerin bir alt kümesidir. Bu multipotent MSH'ler hemen hemen tüm dokularda bulunabilir, ancak çoğunlukla perivasküler bölgelerde bulunur ve doku onarımı ve rejenerasyonunda önemli bir rol oynar. Ek olarak, MSH'ler hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sistemlerinde bağışıklık hücreleri ile etkileşime girerek bağışıklık tepkilerini modüle eder ve bağışıklık bastırma ve tolerans indüksiyonunu mümkün kılar. MSH'lerin biyolojisini ve klinik tedavideki rollerini anlamak, çeşitli patolojik durumlar için MSH tabanlı hücresel terapi geliştirmek için çok önemlidir. MSH'lerin immünomodülatör ve rejeneratif etkilerinin altında yatan mekanizmalar terapötik etkinliğinin ve güvenliğinin nasıl geliştirileceği tartışılmaktadır (1).

Mezenkimal kök hücreler olarak türetilmeden önce, fare kemik iliğinden türetilen fibroblastlar, uzun süreli hematopoietik kök hücre kültürü için besleyici hücreler olarak kullanıldı ve bu hücrelerin kemik/ağ dokusu, kırık ve yağ üretme yeteneğine sahip olduğu bulundu. Daha sonra insan kemik iliğinin

¹ Op. Dr., Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, gurhancelik@gmail.com

desteklemektedir. Ayrıca, MSH'lerden türetilen EV'lerin immünosupresif ve immünomodülatör özelliklerinden yararlanmak için çalışmalar yürütülmektedir. Sonuç olarak, MSH aracılı tedavilere dayanan klinik denemelerin hızı, temel araştırmalarındaki ilerlemeyi geride bırakıyor, rehberlik oluşturma konusunda büyük bir zorluk sunuyor ve aynı zamanda terapötik MSH'lere ilişkin anlayışımızı derinleştirme fırsatı da yaratıyor. Yeni nesil MSH tedavilerinin optimal stabilitesini, tolere edilebilirliğini ve performansını elde etmek için, ürün tasarımını ve teslimatını, tedavi öncesi ve sonrası güvenlik ve güç değerlendirmesini ve transkriptomik ilerleme ile anlaşılmasını iyileştirme çabaları devam etmektedir.

Fistülizan hastalıkların medikal tedavisinin başarısı, her türlü fistülün engellenmesi için de kilometre taşı olacaktır. Hidraadenitis Suppurativa (HS) olarak da bilinen acne inversada da immünomodülasyon, hızla orta-şiddetli HS için tedavinin temel taşı haline gelmektedir. Potansiyel terapiler olarak tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin 1 (IL-1), IL-12/tip 1 yardımcı T-hücresi ve IL-23/tip17 yardımcı T-hücresi yollarını hedeflemeye ilgi vardır. Bu nedenle Adalimumab orta-şiddetli HS tedavisi için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır. Diğer TNF inhibitörleri olan infliximab, Etanersept ve Golimumab dozları henüz belirlenmemiştir. IL-1 inhibitörleri olan Anakinra ve IL-12/IL-23 inhibitörü Ustekinumab genellikle sadece TNF inhibisyonuna başarısız yanıtta sonra düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Nombela-Arrieta C, Ritz J, Silberstein LE. The elusive nature and function of mesenchymal stem cells. Nature reviews. *Mol Cell Biol.* 2011;12:126–31.
2. Uccelli A, Moretta L, Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2008;8:726–36.
3. Klyushnenkova E, Mosca JD, McIntosh KR, Thiede MA. Human mesenchymal stem cells suppress allogeneic T cell responses in vitro: implications for allogeneic transplantation [abstract]. *Blood.* 1998;92:642a.
4. von Bahr L, Batsis I, Moll G, et al. Analysis of tissues following mesenchymal stromal cell therapy in humans indicates limited long-term engraftment and no ectopic tissue formation. *Stem Cells.* 2012;30:1575–8.
5. Ankrum JA, Ong JF, Karp JM. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nat Biotechnol.* 2014;32:252–60.
6. Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, et al. Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol.* 2002;30:42–8.
7. Casiraghi F, Azzollini N, Cassis P, et al. Pretransplant infusion of mesenchymal stem cells prolongs the survival of a semiallogeneic heart transplant through the generation of regu-

- latory T cells. *J Immunol.* 2008;181:3933–46.
8. Reis M, Mavin E, Nicholson L, et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles attenuate dendritic cell maturation and function. *Front Immunol.* 2018;9:2538.
 9. Magatti M, Vertua E, De Munari S, et al. Human amnion favours tissue repair by inducing the M1-to-M2 switch and enhancing M2 macrophage features. *J Tissue Eng Regen Med.* 2017;11:2895–911.
 10. Franquesa M, Mensah FK, Huizinga R, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells abrogate plasmablast formation and induce regulatory B cells independently of T helper cells. *Stem Cells.* 2015;33:880–91.
 11. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions. *Blood.* 2006;107:367–72.
 12. De Becker A, Riet IV. Homing and migration of mesenchymal stromal cells: how to improve the efficacy of cell therapy? *World J Stem Cells.* 2016;8:73–87.
 13. Casado-Diaz A, Quesada-Gomez JM, Dorado G. Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells (MSC) in regenerative medicine: applications in skin wound healing. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020;8:146.
 14. Xie M, Xiong W, She Z, et al. Immunoregulatory effects of stem cell-derived extracellular vesicles on immune cells. *Front Immunol.* 2020;11:13.
 15. Elahi FM, Farwell DG, Nolta JA, et al. Preclinical translation of exosomes derived from mesenchymal stem/stromal cells. *Stem Cells.* 2020;38:15–21.
 16. Kurtzberg J, Prockop S, Chaudhury S, et al. Study 275: updated expanded access program for remestemcel-L in steroid-refractory acute graft-versus-host disease in children. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26:855–64.
 17. Wang M, Yuan Q, Xie L. Mesenchymal stem cell-based immunomodulation: properties and clinical application. *Stem Cells Int.* 2018;2018:3057624.
 18. Panes J, Garcia-Olmo D, Van Assche G, et al. Long-term efficacy and safety of stem cell therapy (Cx601) for complex perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2018;154:1334–42
 19. Najar M, Fayyad-Kazan M, Meuleman Net al. Mesenchymal stromal cells of the bone marrow and natural killer cells: cell interactions and cross modulation. *J Cell Commun Signal.* 2018;12:673–88.