

KAS VE İSKELET SİSTEMİNDEKİ KÖK HÜCRELER

Kübra Tuğçe Kalkan ¹
Özge CENGİZ MAT ²

GİRİŞ

Bildiğimiz üzere kendi kendini yenileme (self-renewal) kapasitesi yüksek etkinlikte olan mezenkimal kök hücreler sayısız dokudan elde edilebilirler. Pluripotensiden ziyade multipotensi özellik gösterdiği düşünülen bu hücreler mezenkimal yolak ile kas iskelet sisteminin ana unsurları kondrositlere, osteoblastlara ve miyositlere farklılaşabilmektedirler (**Şekil 1**). Mezenkimal kök hücrelerin kondrositik, osteoblastik ve miyositik dizileri oluşturması diziye özgü genlerin ifadelerinin düzenlenmeleri, çeşitli hormonlar ve faktörleri içeren mikro-çevresel şartlar ile gerçekleşmektedir. Çok sayıda dokudan izole edilebilen özelliğinde olan mezenkimal kök hücrelerin bu şekilde birden fazla dokuya dönüşebilme vasıfları, onları bilimsel çalışmaların odağı haline getirmiştir. Bu kök hücrelerin kemik kırıklarının kaynaması, kırıkta rejenerasyonu, menisküs tamiri, sinir onarımı, kas ve tendon onarımı gibi bir seri ortopedik tedavi sürecinde başarılı olarak kullanımları söz konusudur. ¹

İskelet Kası ve Tendon

Vücut ağırlığının yaklaşık yüzde 40'ını meydana getiren iskelet kası, işlevsel hareketi sağlamanın

yanı sıra vücut postürünün korunması, ventilasyon gibi yaşamsal işlevlerde görev almaktadır. Somatik sinir sistemi kontrolünde etkinlik gösteren iskelet kasını milyonlarca kas fili bir araya gelerek oluşturmaktadır. Her bir kas lifi 10-80 µm çapında, çok çekirdekli bir kasılma birimidir. Miyoblast adı verilen kas öncülü hücrelerin füzyonu kas liflerini geliştiren ana unsurdur.^{3,4} Hücre izleme çalışmaları, embriyolojik gelişim esnasında somitler dermomiyotomlara ve skleretomlara farklılaşırken “miyosit” ismini verdiğimiz çizgili kasın öncüllerini ilk defa miyotomlar içerisinde gözlemlemiştir.⁵ Kranial alan haricindeki tüm iskelet kasları somitlerdeki öncü hücrelerinden kökenlenir. Bu hücrelerin doğum sonrasında gelişmiş kas liflerine evrilme süreci, “miyojenik düzenleyici faktörler (MRF–myogenic regulatory factors)” ismiyle tanınan transkripsiyon faktörleri tarafından yapılır. MRF’ler ayrıca “ana regülatör transkripsiyon faktörleri” olarak da adlandırılırlar. Bu tanımın altında kas dokusunun farklılaşması sürecinde görev alan birçok genin transkripsiyonunu düzenleyebilmeleri yatmaktadır.⁶ Erken MRF’ler sınıfında yer alan MyoD (Myf3) ve Myf5 vasıtasıyla somitlerde konumlanan öncül hücreler miyojenik hücre hattına geçerek miyoblastları oluştururlar. MyoD ve Myf5 isimli bu transkrip-

¹ Dr. Öğr. Üyesi. Ahi Evran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD., ktugce.kalkan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7461-277X

² Arş. Gör. Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD., ozgecengz3@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-4638-6116

Kemik ve kıkırdak hasarına yönelik tamirlerde mezenkimal kök hücreler önemli bir role sahiptirler. Literatür incelemeleri romatoid artrit, senil osteoartrit, hemofilik artropati, reaktif artrit ve osteokondritis dissekans gibi başlıca kıkırdak hasarına yol açan hastalıklarda bu kök hücrelerin uygulamasının önemli bir tedavi seçeneği haline geldiğini de desteklemektedir.⁷⁸ Bu kök hücre uygulamasının kıkırdak hasarına sahip insanlarda mutlak başarı getirdiği de bildirilmiştir. Wakitani ve ark. yüksek tibial osteotomi yapılan osteoartritli 24 hastanın 12'sinin dizinde otolog mezenkimal kök hücre enjeksiyonu gerçekleştirdikleri diğer 12 hastaya ise bu kök hücreleri enjekte etmeden yaptıkları bu gözlemi 42 hafta sonra artroskopik olarak neticelendirmiştir. Mezenkimal kök hücre enjeksiyonunun yapıldığı hastaların oluşturduğu grupta kondral defektlerinin daha iyi kapandığı gözlenmiş olmakla birlikte klinik olarak fark bulunamamıştır.⁷⁹ Yapılan tüm bu çalışmalar ışığında güncel tedavi metodlarının kıkırdak hasarı tamirinde maalesef yeterli olmadığı görülmektedir. Başarı katsayısının artışı için mezenkimal kök hücre uygulamasına yönelik çalışmalarının daha çok yolunun olduğu çok açık bir gerçektir.

KAYNAKLAR

1. Aru B, Gürel G, Demirel G. "Mezenkimal Kök Hücreler: Tarihçe, Karakteristik Özellikler ve Tedavi Edici Kullanımlarına İlişkin Genel Bir Bakış. Turkish Journal of Immunology. 2022; 10(2).
2. Singer NG, Caplan AI. Mesenchymal stem cells: mechanisms of inflammation. *Annu Rev Pathol.* 2011;6: 457-78.
3. Hall, J.E., Guyton, A.C. (2011). Guyton and Hall textbook of medical physiology (12th bs.). Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
4. Gartner, L.P., Hiatt, J.L. (2007). Color textbook of histology (3rd bs.). Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier.
5. Can A (2014). Kök Hücre, Biyolojisi Türleri ve Tedavide Kullanımları. Akademisyen Kitabevi; Ankara,s. 427-445.
6. Charge SB, Rudnicki MA. Cellular and molecular regulation of muscle regeneration. *Physiol Rev.* 2004;84(1):209-238.
7. Rudnicki MA, Schnegelsberg PN, Stead RH, Braun T, Arnold HH, Jaenisch R. MyoD or Myf-5 is required for the formation of skeletal muscle. *Cell.* 1993;75(7):1351-1359.
8. Kierszenbaum, A.L. (2006). Histoloji ve Hücre Biyolojisi, Patolojiye Giriş, Çev. Ed.: Demir R., Palme Yayıncılık, Ankara.
9. Kawada S, Tachi C, Ishii N. Content and localization of myostatin in mouse skeletal muscles during aging, mechanical unloading and reloading. *Journal of Muscle Research and Cell Motility.* 2001;22: 627-633.
10. Ross M.H., Kaye G.I., Pawlina W. (2003). Histology A Text and Atlas, 4th ed., Lippincot Williams&Wilkins, USA.
11. Gartner L.P., Hiatt J.L. (2000). Color Textbook of Histology, 3rd ed., Lippincot Williams&Wilkins, Printed in USA.
12. West R.V., Fu F.H. (2005). Soft-tissue physiology and repair. In: Vaccaro AR, editor. Orthopaedic knowledge update 8. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; p.15-27.
13. Lieber R.L. (2007) Form and function of skeletal muscle. In: Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter JA, editors. Orthopaedic basic science. Foundations of clinical practice. 3rd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; p.223-43.
14. Frank C.B., Shrive N.G., Lo IKY, Hart DA. (2007) Form and function of tendon and ligament. In: Einhorn TA, O'Keefe RJ, Buckwalter JA, editors. Orthopaedic basic science. Foundations of clinical practice. 3rd ed. Rosemont: American Academy of Orthopaedic Surgeons; p. 191-222.
15. Mauro A. Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol.* 1961;9:493-495.
16. Zammit PS, Partridge TA, Yablonka-Reuveni Z. The skeletal muscle satellite cell: the stem cell that came in from the cold. *J Histochem Cytochem.* 2006;54(11):1177-91.
17. Gartner L.P., Hiatt J.L. (2009). Renkli Histoloji Atlası, Çev. Ed.: Dağdeviren A., Müftüoğlu F.S., Karabay G., 4. Baskı, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara.
18. Giordani L, Parisi A, Le Grand F. Satellite Cell Self-Renewal. *Curr Top Dev Biol.* 2018; 126:177-203.
19. Uezumi A, Ikemoto-Uezumi M, Tsuchida K. Roles of nonmyogenic mesenchymal progenitors in pathogenesis and regeneration of skeletal muscle. *Front Physiol.* 2014;(24)5: 68.
20. Chong AK, Ang AD, Goh JC, Hui JH, Lim AY, Lee EH, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells influence early tendon healing in a rabbit achilles tendon model. *J Bone Joint Surg Am.* 2007; 89(1):74-81.
21. Dressler MR, Butler DL, Boivin GP. Effects of age on the repair ability of mesenchymal stem cells in rabbit tendon. *J Orthop Res* 2005; 23(2):287-293.
22. Hernigou P, Flouzat Lachaniette CH, Delambre J, Zilber S, Duffiet P, Chevallier N, Rouard H. Biologic augmentation of rotator cuff repair with mesenchymal stem cells during arthroscopy improves healing and prevents further tears: a case-controlled study. *Int Orthop.* 2014; 38:1811-1818.
23. Selek Ö, Buluç L, Müezzinoğlu B, Ergün RE, Ayhan S, Karaöz E. Mezenkimal kök hücrelerin anti-apoptotik etkileri ve tendon iyileşmesi (Hayvan çalışması). *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2014; 48(2):187-195.

24. Gözen A, Ünsal SŞ, Gökalp MA. Ortopedide Mezenkimal Kök Hücre Uygulamaları. *Van Tıp Dergisi*. 2015; 22(2):131-137.
25. Barrère F, van Blitterswijk CA, de Groot K. Bone regeneration: molecular and cellular interactions with calcium phosphate ceramics. *Int J Nanomedicine*. 2006;1(3):317-32.
26. Clarke, B. (2008). Normal bone anatomy and physiology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 3(Supplement 3), S131-S139.
27. Kini, U., Nandeesh, BN. (2012). Physiology of bone formation, remodeling, and metabolism. In *Radionuclide and hybrid bone imaging* (pp. 29-57). Springer, Berlin, Heidelberg.
28. İnsal B, Pişkin İ. Kemik Dokusunun Fizyolojisi. *Etlik Veteriner Mikrobiyoloji Dergisi*. 2017;28(1):28-32.
29. Vats A, Tolley NS, Polak JM, Gough JE. Scaffolds and biomaterials for tissue engineering: a review of clinical applications. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences*. 2003; 28(3):165-172
30. Shin H, Jo S, Mikos AG. Biomimetic materials for tissue engineering. *Biomaterials*. 2003;24(24): 4353-4364.
31. Perez RA, Seo SJ, Won JE, Lee EJ, Jang, JH, Knowles JC, et al. Therapeutically relevant aspects in bone repair and regeneration. *Materials Today*. 2015; 18(10): 573-589.
32. Einhorn TA. Enhancement of fracture-healing. *J Bone Joint Surg Am*. 1995; 77(6):940-956.
33. Moltó FG, Myers TJ, Weis JA, Longobardi L, Li T, Yan Y, et al. Mesenchymal Stem Cells Expressing Insulin-like Growth Factor-I (MSCIGF) Promote Fracture Healing and Restore New Bone Formation in Irs1 Knockout Mice: Analyses of MSCIGF Autocrine and Paracrine Regenerative Effects. *Stem Cells*. 2011; 29(10): 1537-1548.
34. Otto WR, Rao J. Tomorrow's skeleton staff: mesenchymal stem cells and the repair of bone and cartilage. *Cell Prolif*. 2004; 37(1):97-110.
35. Javazon EH, KJ Beggs, AW Flake. Mesenchymal stem cells: paradoxes of passaging. *Exp. Hematol*. 2004; 32(5):414-425.
36. Kılıç E, Ceyhan T, Çetinkaya DU. İnsan kemik iliği kaynaklı mezenkimal stromal hücrelerin kırık ve kemik hücrelerine farklılaşma potansiyelinin değerlendirilmesi. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2007; 41(4):295-301.
37. Taguchi K, Ogawa R, Migita M, Hanawa H, Ito H, Ori-mo H. The role of bone marrow-derived cells in bone fracture repair in a green fluorescent protein chimeric Mouse model. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005; 331(1):31-36.
38. Shirley D, Marsh D, Jordan G, McQuaid S, Li G. Systemic recruitment of osteoblastic cells in fracture healing. *J Orthop Res*. 2005; 23(5):1013-1021.
39. Ural AU, Demiralp B, Avcu F, Yurttaş Y, Canpolat E, Can B, et al. Allojenik mezenkimal kök hücrelerin tavşan tibial segmentel kemik defekti tamirinde kullanımı. *Turkish Journal of Hematology. Supplement*. 2004; 21(3):48.
40. Ahn JI, Terry Canale S, Butler SD, Hasty KA. Stem cell repair of physal cartilage. *J Orthop Res*. 2004; 22(6):1215-1221.
41. Hidaka C, Goshi K, Rawlins B, Boachie-Adjei O, Crystal RG: Enhancement of spine fusion using combined gene therapy and tissue engineering BMP-7-expressing bone marrow cells and allograft bone. *Spine*. 2003; 28(18):2049-2057.
42. Pereira RF, O'Hara MD, Laptev AV, Halford KW, Pollard MD, Class R, et al. Marrow stromal cells as a source of progenitor cells for nonhematopoietic tissues in transgenic mice with a phenotype of osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci*. 1998; 95(3):1142-1147.
43. Horwitz EM, Prockop DJ, Gordon PL, Koo WW, Fitzpatrick LA, Neel MD, et al. Clinical responses to bone marrow transplantation in children with severe osteogenesis imperfecta. *Blood*. 2001; 97(5):1227-1231.
44. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WW, Gordon PL, Neel M, et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nat Med*. 1999; 5(3):309-313.
45. Doğanay M, Gürcan B, Olşen CA, Darka İ, Alpan D. Hastalıklara yeni yaklaşım: Mezenkimal Kök Hücre. *tip. baskent.edu.tr*.
46. Dessau, W., et al. (1980). "Changes in the patterns of collagens and fibronectin during limb bud chondrogenesis." *J Embryol Exp Morphol* 57: 51-60.
47. Kierszenbaum, A. L., Tres, L. (2015). *Histology and Cell Biology: an introduction to pathology E-Book*. Elsevier Health Sciences.
48. Jüppner H. Role of parathyroid hormone-related peptide and Indian hedgehog in skeletal development. *Pediatric Nephrology*. 2000;14(7): 606-611.
49. Akiyama H, Kim JE, Nakashima K, Balmes G, Iwai N, Deng JM, et al. Osteo-chondroprogenitor cells are derived from Sox9 expressing precursors. *Proc Natl Acad Sci*. 2005; 102: 14665-70.
50. Gerard K, Wagner EF. Reaching a genetic and molecular understanding of skeletal development. *Developmental cell*. 2002; 2: 389-406.
51. Akiyama H, Lefebvre V. Unraveling the transcriptional regulatory machinery in chondrogenesis. *J Bone Miner Metab*. 2011;29: 390-5.
52. Lefebvre V, Dvir-Ginzberg M. SOX9 and the many facets of its regulation in the chondrocyte lineage. *Connect Tissue Res*. 2017; 58 :2-14.
53. Park S, GI Im. Embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells for skeletal regeneration. *Tissue Engineering Part B: Reviews*. 2014;(5): 381-391.
54. Koyama N, Miura M, Nakao K, et al. "Human induced pluripotent stem cells differentiated into chondrogenic lineage via generation of mesenchymal progenitor cells." *Stem cells and development*. 2012;22(1): 102-113.
55. Kim MJ, Son MJ, Son MY, et al. Generation of human induced pluripotent stem cells from osteoarthritis patient-derived synovial cells. *Arthritis & Rheumatism*. 2011; 63(10): 3010- 3021.
56. Wei Y, Zeng W, Wan R, et al. Chondrogenic differentiation of induced pluripotent stem cells from osteoarthritic chondrocytes in alginate matrix. *Eur Cell Mate*. 2012; 23(1).

57. Medvedev SP, Grigor'eva EV, Alexander I, et al. "Human induced pluripotent stem cells derived from fetal neural stem cells successfully undergo directed differentiation into cartilage. *Stem cells and development*. 2010; 20(6): 1099-1112.
58. Gardner OF, Archer CW, Alini M, et al. "Chondrogenesis of mesenchymal stem cells for cartilage tissue engineering. *Histology and histopathology*. 2013; 28(1)
59. Caplan AI. Adult mesenchymal stem cells for tissue engineering versus regenerative medicine. *Journal of cellular physiology*. 2007; 213(2): 341-347.
60. Mahmoudifar N, Doran PM. Chondrogenic differentiation of human adiposederived stem cells in polyglycolic acid mesh scaffolds under dynamic culture conditions. *Biomaterials*. 2010; 31(14): 3858-3867.
61. Pievani A, Scagliotti V, Russo FM, et al. Comparative analysis of multilineage properties of mesenchymal stromal cells derived from fetal sources shows an advantage of mesenchymal stromal cells isolated from cord blood in chondrogenic differentiation potential. *Cytotherapy*. 2014; 16(7): 893-905.
62. Tondreau T, Meuleman M, Delforge A, et al. Mesenchymal stem cells derived from CD133-positive cells in mobilized peripheral blood and cord blood: proliferation, Oct4 expression, and plasticity. *Stem cells*. 2005; 23(8): 1105-1112.
63. Kolambkar YM, Peister A, Soker S, et al. Chondrogenic differentiation of amniotic fluid-derived stem cells. *Journal of Molecular Histology*. 2007; 38(5): 405-413.
64. Li F, Chen YZ, Miao ZN, et al. Human placenta-derived mesenchymal stem cells with silk fibroin biomaterial in the repair of articular cartilage defects." *Cellular Reprogramming*. 2012; 14(4): 334-341.
65. Baksh D, Yao R, Tuan R, et al. Comparison of proliferative and multilineage differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow. *Stem cells*. 2007; 25(6): 1384-1392.
66. Jansen EJ, Emans PJ, Guldmond NA, et al. Human periosteum-derived cells from elderly patients as a source for cartilage tissue engineering?. *Journal of tissue engineering and regenerative medicine*. 2008; 2(6): 331-339.
67. Barachini S, Danti S, Pacini S, et al. Plasticity of human dental pulp stromal cells with bioengineering platforms: a versatile tool for regenerative medicine. *Micron*. 2014; 67: 155- 168.
68. Chang CH, Chen CC, Liao CH, et al. Human acellular cartilage matrix powders as a biological scaffold for cartilage tissue engineering with synovium-derived mesenchymal stem cells. *Journal of biomedical materials research. Part A* 2014;102(7): 2248-2257.
69. Andriamanalijaona R, Duval E, Raoudi M, et al. Differentiation potential of human muscle-derived cells towards chondrogenic phenotype in alginate beads culture. *Osteoarthritis and cartilage*. 2008; 16(12): 1509-1518.
70. Mahmoudifar N, Doran PM. Tissue engineering of human cartilage in bioreactors using single and composite cell-seeded scaffolds. *Biotechnology and bioengineering* 2005; 91(3): 338-355.
71. Saha S, Kirkham J, Wood D, et al. Comparative study of the chondrogenic potential of human bone marrow stromal cells, neonatal chondrocytes and adult chondrocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. 2010; 401(3): 333-338.
72. Adkisson HD, Martin JA, Amendola RL, et al. The potential of human allogeneic juvenile chondrocytes for restoration of articular cartilage. *The American journal of sports medicine*. 2010; 38(7): 1324-1333.
73. Jakob M, Demarteau, Suetterlin R, et al. Chondrogenesis of expanded adult human articular chondrocytes is enhanced by specific prostaglandins. *Rheumatology*. 2014; 43(7): 852-857.
74. Tay AG, Farhadi J, Suetterlin R, et al. Cell yield, proliferation, and postexpansion differentiation capacity of human ear, nasal, and rib chondrocytes. *Tissue engineering*. 2004; 10(5-6): 762- 770.
75. Park SS, Jin HR, Chi DR, et al. Characteristics of tissue-engineered cartilage from human auricular chondrocytes. *Biomaterials*. 2014; 25(12): 2363-2369.
76. Gurusinge S, Strappe P. Gene Modification of Mesenchymal Stem Cells and Articular Chondrocytes to Enhance Chondrogenesis. *BioMed Research International*. 2014, Article ID 369528.
77. Tatebe M, Nakamura R, Kagami H, Okada K, Ueda M. Differentiation of transplanted mesenchymal stem cells in a large osteochondral defect in rabbit. *Cytotherapy*. 2005; 7(6):520-530.
78. Sonomoto K, Yamaoka K, Tanaka Y. An Approach to Bone and Cartilage Repair of Rheumatoid Arthritis by Mesenchymal Stem Cells. 2014; 36(2):141-146.
79. Wakitani S, Imoto K, Yamamoto T, Saito M, Murata N, Yoneda M. Human autologous culture expanded bone marrow mesenchymal cell transplantation for repair of cartilage defects in osteoarthritic knees. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002; 10(3):199-206.