

## NÖRAL KÖK HÜCRELERİN KLİNİK KULLANIMI

Didem BİÇER<sup>1</sup>  
M. Özlem HERGÜNER<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Kök hücreler, kendini yenileme özelliği olan, spesifik hücrelere farklılaşabilen, vücut içinde veya laboratuvar ortamında uygun şartlar sağlandığında birçok farklı hücre tipine dönüşebilen farklılaşmamış hücrelerdir.<sup>1</sup> Bölünüp çoğalabilme (proliferasyon), kendini yenileyebilme (rejenerasyon) ve farklılaşabilme özellikleriyle diğer hücrelerden ayrılırlar. Kök hücreleri kendi içlerinde embriyonik kök hücreler ve embriyonik olmayan kök hücreler olarak iki ana gruba ayırabiliriz. Embriyonik olmayan kök hücreler ise erişkin kök hücreleri (hematopoetik kök hücreler, stromal kök hücreler ve organlardaki kök hücreler), fötüs kök hücreleri ve kadavra kök hücreleri olarak sınıflandırılabilir.<sup>2</sup> Erişkin kök hücreler (dokuya özgün kök hücre, postnatal kök hücre) bir doku veya organdaki farklılaşmış hücreler arasında bulunan farklılaşmamış hücrelerdir. Erişkin kök hücrelerinin embriyonik kök hücrelerinde olduğu gibi her çeşit dokuya kaynaklık edebileceği konusunda görüş birliğine varılmamış olmakla birlikte bu hücreler kendilerini yenileyebilir ve içinde bulunduğu doku veya organın özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilir. Somatik kök hücre de denilen erişkin kök hücrelerinin esas görevle-

ri, buldukları dokuyu tamir etmek ve dokunun devamlılığını sağlamaktır.<sup>3</sup> Yakın zamana kadar merkezi sinir sistemi hücrelerinin rejenerasyonu düşünülürdü. Ancak uygun ortamda nöron, astrosit veya oligodendrosit olarak diferansiyelene olabilen multi-potent nöronal kök hücrelerinin gösterilmesi bu görüşün değişmesine neden olmuştur.<sup>4-5</sup> Böylece nöral kök hücrelerin bazı nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılması fikri gündeme gelmiştir.

Nöral kök hücreler merkezi sinir sisteminde subventriküler bölge, dentat girusun subgranüler tabakası ve omurilik merkezi kanalının ependimal tabakası gibi farklı bölgelerde bulunan multi-potent hücrelerdir.<sup>6</sup> Bu hücrelerin olası bir yaralanma veya hastalık durumunda dokuyu onarma potansiyelleri mevcuttur. Ancak nörogenez ve gliogenezin dokuyu onarma kabiliyeti genetik ve epigenetik pek çok faktöre bağlıdır. Bu hücreler embriyonik ve yetişkin merkezi sinir sisteminden izole edilebilir, hücre kültüründe korunabilir ve nöral-gliyal hücre olarak farklılaştırılabilir.<sup>7-8</sup>

Nöral kök hücreler, embriyonik (üç embriyonik germ tabakasının her birinden hücreler oluşturan, pluripotent) ve yetişkin kök hücreler (soy-spesifik hücre tipleri oluşturabilen multi-

<sup>1</sup> Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji BD., oherguner@gmail.com, ORCID: iD: 0000-0002-2810-5539

<sup>2</sup> Prof. Dr., Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Nöroloji BD., oherguner@gmail.com, ORCID: iD: 0000-0002-2810-5539

rinin hasarlı spinal korda nakledildiğinde hayatta kaldığı, konakçı dokuya entegre olup nöronal alt tiplere de olgunlaşabildiği gösterilmiştir.<sup>62</sup>

Tüm bu cazip stratejilere rağmen kök hücrelerin de immunolojik komplikasyonlar, tümör oluşumu gibi tedaviye sınırlama getiren sonuçları olabilir. Benzer şekilde spinal kord hasarını tedavi etmek için kök hücre kullanımı alodiniye neden olabilir. Yapılan bir çalışmada nöral kök hücreler, yaralanmadan bir hafta sonra farelerin alt torasik omuriliğine nakledilmiş, etkilenen arka bacaklarda fonksiyonel iyileşme kaydedilmesine rağmen ön ayaklarda anormal, ağırlı hassasiyet geliştiği gösterilmiştir.<sup>63</sup> Bununla birlikte, klinik deneylerin çoğu halen devam etmektedir; bu nedenle güvenlik, etkinlik ve yan etkilere ilişkin veriler henüz mevcut değildir.

### Epilepsi:

Epilepsinin patofizyolojik mekanizmaları, beyindeki nöral hücrelerin disfonksiyonel reseptör veya molekül ekspresyonuna, nöronal hasar veya kayba, astrosit aktivasyonuna, reaktif oksijen türleri üretimine ve mitokondriyal fonksiyon bozulmasına bağlıdır. Kök hücre bazlı tedavi, epileptik odak ve beyin devrelerindeki uyarıcı ve inhibe edici elektriksel aktivite dengesizliğini düzelterek, hasar görmüş veya kaybolmuş hücrelerin değiştirilmesi için çekici bir yaklaşım sağlar.

Geleneksel tedavinin etkisiz olduğu kabul edilen epilepsili hayvan modellerinde nöral kök hücrelerin tedavide kullanılması denenmiş olup, kaybolan nöronların değiştirilmesi, elektriksel deşarjın yayılması ve aşırı uyarılabilirliğin engellenmesi için kök hücrelerin kullanılmasını amaçlamaktadır. Nöral kök hücre kaynaklı nöronlar kronik epilepsisi olan farelere intravenöz olarak verildiğinde nöral kök hücrelerin, hasarlı hipokampusta GABA-immünoreaktif internöronlara farklılaştığı ve böylece nöronal uyarılabilirliği azalttığı gösterilmiştir.<sup>64</sup> Bu sonuçlar nöral kök hücre tedavisinin özellikle antiepileptik ilaç tedavisinin etkisiz olduğu hastalarda nöbetlerin kontrol altına alınması açısından umut ışığı olmuştur.

Sonuç olarak; görüldüğü üzere nöral kök hücrelerin terapötik yaklaşımda kullanılması mevcut tedavilerle kısıtlı fayda sağlanan bir takım hastalıklar için gelecek vadetmektedir. Ancak nöral kök hücre tedavisi her ne kadar güvenli bir tedavi yöntemi olarak kabul edilebilirse de etik sorunlar, immun red yaşanması, uygun mikroçevrenin sağlanmasının zorluğu, etik sorunlar ve pahalı bir tedavi yöntemi olması gibi bir takım sorunları da beraberinde getirmektedir. Nöral kök hücre tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği açısından yeterli kanıt olmaması nedeniyle bu konu ile ilgili uzun süreli, geniş çaplı ve özellikle de hastalığa spesifik çalışmaların yapılması çok önemlidir.

### KAYNAKLAR

1. Embriyonik Kök Hücreler ve Potansiyel Uygulama Alanları. Erişim: <http://www.tupbebekgenetik.com/kokhucre>.
2. Stem Cell Basics. <http://www.eurekaalert.org>. Erişim Tarihi: 27.12.2008.
3. Aktaş Y, Aydoğdu S, Diker E (2003). Kardiyovasküler Tedavide Yeni Ufuklar: Hücresel Kardiyomyoplasti ve Kök Hücre Transplantasyonu. *Anadolu Kardiyol Derg.* 3: 340-7.
4. Eglitis M, Mezey E. Hematopoietic cells differentiate into both microglia and macroglia in the brains of adult mice. *Proc Natl Acad Sci USA.*1997; 94: 4080-4085.
5. Arlotta P, Magavi S, Macklis JD. Molecular manipulation of neural precursors in situ: Induction of adult cortical neurogenesis. *Exp Gerontol.* 2003; 38:173-182.
6. Horner P, Power A, Kempermann G et al., Proliferation and differentiation of progenitor cells throughout the intact adult rat spinal cord, *Journal of Neuroscience* 20. 2000; 2218-2228.
7. Bottai D, Fiocco R, Gelain F et al. Neural stem cells in the adult nervous system, *Journal of Hematotherapy & Stem Cell Research* 12. 2003; 655-670.
8. Caldwell M, He X, Wilkie N et al. Growth factors regulate the survival and fate of cells derived from human neurospheres, *Nature Biotechnology* 19. 2001; 475-479.
9. Sun G, Zhou Y, Stade R et al, Tangential migration of neuronal precursors of glutamatergic neurons in the adult mammalian brain, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112. 2015; 9484-9489.
10. Zhao C, Teng E, Summers Jr R et al, Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus, *J. Neurosci.* 26. 2006; 3-11.
11. Ming G, Song H, Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions, *Neuron* 70. 2011; 687-702.

12. Magavi S, Leavitt B, Macklis J: Induction of neurogenesis in the neocortex of adult mice. *Nature* 2000; 405: 951-955.
13. Gage F. H., Temple S. Neural stem cells: generating and regenerating the brain. *Neuron*. 2013;80:588–601.
14. Gould E. How widespread is adult neurogenesis in mammals? *Nature Reviews. Neuroscience*. 2007;8:481–488.
15. Gage F. H. Mammalian neural stem cells. *Science*. 2000;287:1433–1438.
16. Reis C, Wilkinson M, Reis H et al, A Look into Stem Cell Therapy: Exploring the Options for Treatment of Ischemic Stroke, *Stem Cells Int*. 2017: 3267352.
17. Seidenfaden R, Desoeuvre A, Bosio A et al, Glial conversion of SVZ-derived committed neuronal precursors after ectopic grafting into the adult brain. *Molecular and Cellular Neurosciences*. 2006;32:187–198.
18. Impact of Stroke (Stroke Statistics) *American Heart Association and American Stroke Association*. 2017.
19. Gutiérrez-Fernández M., Rodríguez-Frutos B., Ramos-Cejudo J., et al. Effects of intravenous administration of allogenic bone marrow- and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells on functional recovery and brain repair markers in experimental ischemic stroke. *Stem Cell Research & Therapy*. 2013;4:p. 11.
20. Lois C, Garcia-Verdugo J. M., Alvarez-Buylla A. Chain migration of neuronal precursors. *Science*. 1996;271:978–981.
21. Zhao C, Teng E. M., Summers R. G. et al, Distinct morphological stages of dentate granule neuron maturation in the adult mouse hippocampus. *The Journal of Neuroscience*. 2006;26(1):3–11.
22. Ming G. L., Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron*. 2011;70:687–702.
23. Benchoua A, Lasbarelles M, Tournois J, Contribution of Human Pluripotent Stem Cell-Based Models to Drug Discovery for Neurological Disorders. *Cells* 2021, 10, 3290.
24. Bouchez G, Sensebé L, Vourch P, et al. Partial recovery of dopaminergic pathway after graft of adult mesenchymal stem cells in a rat model of Parkinson's disease. *Neurochem Int*. 2008; 52:1332–42.
25. Andrzejewska A, Dabrowska S, Lukomska B, et al, Mesenchymal stem cells for neurological disorders. *Adv Sci*. 2021; 8:2002944.
26. Schwarz, J.; Storch, A. Transplantation in Parkinson's disease: Will mesenchymal stem cells help to reenter the clinical arena? *Transl. Res*. 2009; 155, 55–56.
27. Reddy A, Ravichandran J, Carkaci-Salli N, Neural regeneration therapies for Alzheimer's and Parkinson's disease-related disorders. *Biochim. Biophys. Acta (BBA)-Mol. Basis Dis*. 2020; 1866, 165506.
28. Deleidi M, Cooper O, Hargus G, et al. Oct4-induced reprogramming is required for adult brain neural stem cell differentiation into midbrain dopaminergic neurons. 2011; 6, e19926.
29. Yasuhara T, Matsukawa N, Hara K, et al, Transplantation of human neural stem cells exerts neuroprotection in a rat model of Parkinson's disease. *J. Neurosci*. 2006; 26, 12497–12511.
30. Lees A, Smith, E, Cognitive deficits in the early stages of Parkinson's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 106(Pt 2), 257–270.
31. Harach T, Jammes F, Muller C et al. Administrations of human adult ischemia-tolerant mesenchymal stem cells and factors reduce amyloid beta pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 2017; 51, 83–96.
32. Safar MM, Arab HH, Rizk SM et al, Bone marrow-derived endothelial progenitor cells protect against scopolamine-induced Alzheimer-like pathological aberrations. *Molecular Neurobiology*. 2016; 53(3), 1403–1418.
33. Oh S, Kim H, Park HJ, et al, Mesenchymal stem cells inhibit transmission of  $\alpha$ -synuclein by modulating clathrin-mediated endocytosis in a parkinsonian model. *Cell Reports*. 2016; 14(4), 835–849.
34. Zayed MA, Sultan S, Alsaab HO et al. Stem-Cell-Based Therapy: The Celestial Weapon against Neurological Disorders. 2022; *Cells*, 11(21), 3476.
35. Bachoud-Lévi AC, Massart R, Rosser A, Cell therapy in Huntington's disease: Taking stock of past studies to move the field forward. *Stem Cells*. 2021; 39(2), 144–155.
36. Erharter A, Rizzi S, Mertens J, et al, Take the shortcut – direct conversion of somatic cells into induced neural stem cells and their biomedical applications. *FEBS Letters*. 2019; 593(23), 3353–3369.
37. Peters OM, Ghasemi M, Brown RH, Emerging mechanisms of molecular pathology in ALS. *J. Clin. Investig*. 2015; 125, 1767–1779.
38. Ciervo Y, Ning K, Jun X et al, Advances, challenges and future directions for stem cell therapy in amyotrophic lateral sclerosis. *Mol. Neurodegener*. 2017; 12, 85.
39. Teng YD, Benn SC, Kalkanis SN et al. Multimodal actions of neural stem cells in a mouse model of ALS: a meta-analysis. *Sci. Transl. Med*. 2012; 4, 165ra164.
40. Nardo G, Trolese MC, Tortarolo M, et al, New insights on the mechanisms of disease course variability in ALS from mutant SOD1 mouse models. *Brain Pathol*, 2016; 26, 237–247.
41. Pfohl SR, Halicek MT, Mitchell CS, Characterization of the contribution of genetic background and gender to disease progression in the SOD1 G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *J. Neuro-muscul. Dis*. 2015; 2, 137–150.
42. Feldman E., Boulis NM, Hur J et al, Intraspinal neural stem cell transplantation in amyotrophic lateral sclerosis: phase 1 trial outcomes. *Ann. Neurol*. 2014; 75, 363–373.
43. Glass JD, Hertzberg VS, Boulis NM, et al Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS: analysis of phase 1 and 2 trials. 2016; 392–400.
44. Francesca S, De Marchi F, Mazzini L, Cell therapy in ALS: An update on preclinical and clinical studies, *Brain Research Bulletin* 194. 2023; 64–81.
45. Su H, Wu Y, Yuan Q, et al., Optimal time point for neuronal generation of transplanted neural progenitor

- cells in injured spinal cord following root avulsion. *Cell Transplant.* 2011;20(852):167–176.
46. Yoshikawa T, Naoto Hayashi S, Yamamoto YT, et al. Brachial plexus injury: clinical manifestations, conventional imaging findings, and the latest imaging techniques. *RadioGraphics.* 2006;26:133–144.
  47. Hsu YC, Chen SL, Wang DY, Chiu IM. Stem cell-based therapy in neural repair. *Biomed J.* 2013;36(3):98–105.
  48. Hogendoorn S, Duijnsveld BJ, Van Duinen SG, et al. Local injection of autologous bone marrow cells to regenerate muscle in patients with traumatic brachial plexus injury: a pilot study. *Bone Joint Res.* 2014;3(2):38–47.
  49. Thakkar UG, Aruna V, Vanikar HLT. Co-infusion of autologous adipose tissue derived neuronal differentiated mesenchymal stem cells and bone marrow derived hematopoietic stem cells, a viable therapy for post-traumatic brachial plexus injury: a case report. *Biomed J.* 2014;37(4):237–240.
  50. Judson RN, Rossi FMV. Towards stem cell therapies for skeletal muscle repair. *NPJ Regen Med.* 2020;5(1):1–6.
  51. Genchi A, Brambilla E, Sangalli F. Neural stem cell transplantation in patients with progressive multiple sclerosis: an open-label, phase 1 study. *Nat Med.* 2023;(1):75–85.
  52. Asma AA, Alassiri M, Jawdat D et al. Mesenchymal stem cell therapy: A review of clinical trials for multiple sclerosis. *Regenerative Therapy* 21. 2022; 201e209.
  53. Huebner EA, Strittmatter SM. Axon regeneration in the peripheral and central nervous systems. *Results Probl Cell Differ.* 2009;48:339–51.
  54. Nistor-Cseppentő DC, Jurcău MC, Jurcău A, et al., Stem cell- and cell-based therapies for ischemic stroke. *Bio-engineering.* 2022;9(11).
  55. Kalladka D, Sinden J, Pollock K. Human neural stem cells in Patients with Chronic Ischaemic Stroke (PISCES): a phase 1, first-in-man study. *Lancet.* 2016;388(10046):787–96.
  56. Webb RL, Kaiser EE, Scoville SL. Human neural stem cell extracellular vesicles improve tissue and functional recovery in the murine thromboembolic stroke model. *Transl Stroke Res.* 2018;9(5):530–9.
  57. Hoehn M, Küstermann E, Blunk J. Monitoring of implanted stem cell migration in-vivo: a highly resolved in-vivo magnetic resonance imaging investigation of experimental stroke in rat. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(25):16267–72.
  58. Webb RL, Kaiser EE, Jurgielewicz BJ. Human neural stem cell extracellular vesicles improve recovery in a porcine model of ischemic stroke. *Stroke.* 2018;49(5):1248–56.
  59. Zhong D, Cao Y, Li CJ et al., Neural Stem Cell-Derived Exosomes Facilitate Spinal Cord Functional Recovery after Injury by Promoting Angiogenesis. *Exp. Biol. Med.* 2020, 245, 54–65.
  60. Baklaushev VP, Bogush VG, Kalsin VA, et al. Tissue Engineered Neural Constructs Composed of Neural Precursor Cells, Recombinant Spidroin and PRP for Neural Tissue Regeneration. *Sci. Rep.* 2019, 9, 3161.
  61. Babaloo H, Ebrahimi-Barough S, Derakhshan MA, et al. PCL/Gelatin Nanofibrous Scaffolds with Human Endometrial Stem Cells/Schwann Cells Facilitate Axon Regeneration in Spinal Cord Injury. *J. Cell. Physiol.* 2019; 234, 11060–11069.
  62. Nistor G, Siegenthaler M, Poirier S et al, Derivation of High Purity Neuronal Progenitors from Human Embryonic Stem Cells. 2011; Volume 6, Issue 6, e20692.
  63. Hofstetter CP, Holmström NAV, Lilja JA, et al., Allodynia Limits the Usefulness of Intraspinal Neural Stem Cell Grafts; Directed Differentiation Improves Outcome. *Nat. Neurosci.* 2005, 8, 346–353.
  64. Chu K, Kim M, Jung K-H, et al., Human neural stem cell transplantation reduces spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus in adult rats. *Brain Res.* 2004; 1023, 213–221.