

NÖROMUSKÜLER HASTALIKLARDA KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Ezgi ÇAĞLAR¹
Mustafa KÖMÜR²

GİRİŞ

Bir dokuya özgü hücresel özellikler gösteren, ortak özellikleri paylaşan birkaç farklı hücre popülasyonuna “kök hücre” denir. Bir kök hücre kendi kendini yenileyebilir ve farklı hücre tiplerine farklılaşabilir.¹ Herhangi bir verici ve herhangi bir kök hücre kaynağından elde edilen hücrelerin, başka bir alıcıda hematopoetik sistemin tümünün veya bir kısmının tekrar çoğaltılması işlemine hematopoetik kök hücre nakli denir. Kök hücre nakil işleminde kök hücre, kemik iliği dışında periferik kan ya da kordon kanından da elde edilebilir. Bu nedenle de bu işleme ‘kemik iliği nakli’ yerine ‘hematopoetik kök hücre nakli’ (HKHN) denmektedir.² İlk kez 1957 yılında Thomas ve ark. tarafından uygulanan HKNH, günümüzde birçok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır.³ 1970’li yıllardan itibaren santral sinir sistemi (SSS) hastalıklarında kök hücre nakil çalışmaları başlamıştır. Bu işlemin temel prensibi, SSS’de hasar sonucu fonksiyonunu kaybeden ölü hücrelerin sağlıklı olanlar ile yer değiştirmesidir. Hayvanlarda yapılan deneysel çalışmalar sonucunda, nöronal replasmanın ve kısmi yapısal yenilenme ile nöronal yapının yeniden düzenlenmesinin sağlandığı

gösterilmiştir. Bu yöntem klinik çalışmalarla uygulanabilir hale geldiğinde ciddi SSS hastalıklarının tedavisinde radikal bir gelişim gösterebileceği ileri sürülmüştür.⁴

Embriyonik kök hücreler (EKH), nöral progenitor hücreler (NPH), yetişkin nöral kök hücreler (YNKH) ve yetişkin nöral olmayan mezenkimal hücreler (MH) yeni hücre oluşturma ve farklılaşma özelliği (*pluripotent*) olan hücre kaynaklarıdır (Şekil-1). EKH gibi çoklu farklılaşma yeteneğindeki hücreler her üç germ tabakasındaki hücrelere sınırsız olarak kaynak olabilir. Fakat NPH ve MH’lerin ise kaynak aldıkları dokulara göre farklılaşma yeteneği sınırlıdır. EKH’lerin pluripotent ve NPH’lerin nöronal hücrelere dönme özelliği nedeni ile ve YNKH’ler de motor nöron hastalıklarının tedavisi için önemlidir. Bu hücrelerden MH’ler daha kolay izole edilir ve birçok çalışmada da MH’lerin nöronal farklılaşması tanımlanmıştır. Ancak “hangi kök hücre hangi hastalığın tedavisinde kullanılır?” sorusunun hala net cevabı yoktur. Önemli olan nöromusküler hastalıklarda kök hücrelerin nasıl rol aldığı ve ne yapması gerektiğinin bilinmesidir. Nöromusküler hastalıklarda kök hücreler birden fazla yol aracılığı ile çevreyle etkileşime girer. Kök hücreler, hücresel

¹ Uzm. Dr., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., ORCID iD: 0000-0001-6184-0917

² Doç. Dr., Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., drmustafakomur@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-6453-7323

kesin bir medikal ve genetik tedavilerin olmaması nedeni ile kök hücre tedavileri üzerinde hayvan ve insanlar üzerindeki çalışmalar devam etmektedir. Zamanla bu hastalıklar üzerinde farklılaştırılmış hücreler ile tedavi olanaklarının olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Lunn JS, Sakowski SA, Federici T, Glass JD, Boulis NM, Feldman EL. Stem cell technology for the study and treatment of motor neuron diseases. *Regen Med.* 2011;(6)2:201-13.
- KARAKAŞ, Z. Çocukluk Çağında Hematopoetik Kök Hücre Nakli. *Klinik Tıp Pediatri Dergisi* 2016;8:10-17.
- Thomas, E. D., Lochte Jr, H. L., Lu, W. C., & Ferrebee, J. W. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *New England Journal of Medicine*, 1957;257(11): 491-496.
- Lindvall, O., & Björklund, A. Cell replacement therapy: helping the brain to repair itself. *NeuroRx*, 2004;1(4): 379.
- Frattini E, Ruggieri M, Salani S, Faravelli I, Zanetta C, Nizzardo M, Simone C et al. Pluripotent stem cell-based models of spinal muscular atrophy. *Mol Cell Neurosci.* 2015;64:44-50
- Dowling JJ, D Gonorazky H, Cohn RD, Campbell C. Treating pediatric neuromuscular disorders: The future is now. *Am J Med Genet A.* 2018;176(4):804-841.
- Mercuri E, Sumner CJ, Muntoni F, Darras BT, Finkel RS. Spinal muscular atrophy. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):52.
- Zanetta C, Riboldi G, Nizzardo M, Simone C, Faravelli I, Bresolin N, Comi GP, et al. Molecular, genetic and stem cell-mediated therapeutic strategies for spinal muscular atrophy (SMA). *J Cell Mol Med.* 2014;18(2):187-96.
- Donnelly EM, Boulis NM. Update on gene and stem cell therapy approaches for spinal muscular atrophy. *Expert Opin Biol Ther.* 2012;12(11):1463-71.
- Corti S, Nizzardo M, Nardini M, Donadoni C, Salani S, Ronchi D et al. Neural stem cell transplantation can ameliorate the phenotype of a mouse model of spinal muscular atrophy. *J Clin Invest.* 2008;118(10):3316-30.
- Corti S, Nizzardo M, Nardini M, Donadoni C, Salani S et al. Embryonic stem cell-derived neural stem cells improve spinal muscular atrophy phenotype in mice. *Brain.* 2010;133(Pt 2):465-81.
- Ebert AD, Yu J, Rose FF Jr, Mattis VB, Lorson CL, Thomson JA et al. Induced pluripotent stem cells from a spinal muscular atrophy patient. *Nature.* 2009;457(7227):277-80.
- Zhao T, Zhang ZN, Rong Z, Xu Y. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *Nature.* 2011;474(7350):212-5.
- Villanova M, Bach JR. Allogeneic mesenchymal stem cell therapy outcomes for three patients with spinal muscular atrophy type I. *Am J Phys Med Rehabil.* 2015;94(5):410-5.
- Andolina M. Treatment of spinal muscular atrophy with intrathecal mesenchymal cells. *Int J Stem Cells.* 2012;5(1):73-5.
- Mercuri E, Bertini E. Stem cells in severe infantile spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord.* 2012 ;22(12):1105.
- Mohseni R, Hamidieh AA, Shoaie-Hassani A, Ghahvechi-Akbari M, Majma A, Mohammadi M, et al. An open-label phase 1 clinical trial of the allogeneic side population adipose-derived mesenchymal stem cells in SMA type 1 patients. *Neurol Sci.* 2022 ;43(1):399-410.
- Biressi S, Filareto A, Rando TA. Stem cell therapy for muscular dystrophies. *J Clin Invest.* 2020;130(11):5652-5664.
- Rahimov F, Kunkel LM. The cell biology of disease: cellular and molecular mechanisms underlying muscular dystrophy. *J Cell Biol.* 2013;201(4):499-510.
- Sun C, Shen L, Zhang Z, Xie X. Therapeutic Strategies for Duchenne Muscular Dystrophy: An Update. *Genes (Basel).* 2020;11(8):837.
- Heydemann A, Siemionow M. A Brief Review of Duchenne Muscular Dystrophy Treatment Options, with an Emphasis on Two Novel Strategies. *Biomedicines.* 2023;11(3):830.
- Salmaninejad A, Jafari Abarghan Y, Bozorg Qomi S, Bayat H, Yousefi M, Azhdari S. et al. Common therapeutic advances for Duchenne muscular dystrophy (DMD). *Int J Neurosci.* 2021;131(4):370-389.
- Kim H, Perlingeiro RCR. Generation of human myogenic progenitors from pluripotent stem cells for in vivo regeneration. *Cell Mol Life Sci.* 2022;79(8):406.
- Sun C, Serra C, Lee G, Wagner KR. Stem cell-based therapies for Duchenne muscular dystrophy. *Exp Neurol.* 2020;323:113086
- Skuk D, Tremblay JP. Myoblast transplantation: the current status of a potential therapeutic tool for myopathies. *J Muscle Res Cell Motil.* 2003;24(4-6):285-300.
- Meregalli M, Farini A, Torrente Y. Stem Cell Therapy for Neuromuscular Diseases. *Gholamrezanezhad A.I. Baskı. İtalya: Stem Cells in Clinic and Research*;2011.p. 437-459
- Torrente Y, Belicchi M, Marchesi C, D'Antona G, Cogiamanian F, Pisati F. et al. Autologous transplantation of muscle-derived CD133+ stem cells in Duchenne muscle patients. *Cell Transplant.* 2007;16(6):563-77.
- Li P, Cui K, Zhang B, Wang Z, Shen Y, Wang X, et al. Transplantation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for the treatment of Becker muscular dystrophy in affected pedigree members. *Int J Mol Med.* 2015;35(4):1051-7.
- Dai A, Baspinar O, Yeşilyurt A, Sun E, Aydemir Çİ, Öztel ON, et al. Efficacy of stem cell therapy in ambulatory and nonambulatory children with Duchenne muscular dystrophy - Phase I-II. *Degener Neurol Neuromuscul Dis.* 2018;8:63-77.
- Bouchard C, Tremblay JP. Limb-Girdle Muscular Dystrophies Classification and Therapies. *J Clin Med.* 2023;12(14):4769.

31. Azzag K, Ortiz-Cordero C, Oliveira NAJ, Magli A, Selvaraj S, Tungtur S, et al. Efficient engraftment of pluripotent stem cell-derived myogenic progenitors in a novel immunodeficient mouse model of limb girdle muscular dystrophy 2I. *Skelet Muscle*. 2020;10(1):10.
32. Selvaraj S, Dhoke NR, Kiley J, Mateos-Aierdi AJ, Tungtur S, Mondragon-Gonzalez R, et al. Gene Correction of LGMD2A Patient-Specific iPSCs for the Development of Targeted Autologous Cell Therapy. *Mol Ther*. 2019;27(12):2147-2157.
33. Burman J, Tolf A, Hägglund H, Askmark H. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(2):147-155.
34. Bryant A, Atkins H, Pringle CE, Allan D, Anstee G, Bence-Bruckler I, et al. Myasthenia Gravis Treated With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA Neurol*. 2016;73(6):652-8.
35. Beland B, Hahn C, Jamani K, Chhibber S, White C, Atkins H et al. Autologous hematopoietic stem cell transplant for the treatment of refractory myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies. *Muscle Nerve*. 2023;67(2):154-157.