

SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARDA KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Nurşah YENİAY SÜT¹
Ömer BEKTAŞ²

GİRİŞ

Çocukluk çağında serebrovasküler hastalıklar erişkin çağa göre daha nadir rastlansa da ciddi bir engellilik nedenidir. Serebrovasküler olay; perinatal (20. Gestasyonel hafta-postnatal 28 gün) ve pediatrik dönemde (postnatal >28gün) gerçekleşen hemorajik inme (Hİ) ve iskemik inme (İİ) terimlerini kapsar. İİ, arteriyel veya venöz sistemde oluşan tıkaçtan ötürü beyindeki bir bölgeye kan akışının engellenmesiyle meydana gelirken; Hİ ise serebral damar sisteminin herhangi bir bölümündeki yırtılma sonucu oluşur. Her iki olay da santral sinir sisteminde değişen derecede hasara neden olur. Bu yüzden çocukluk çağında serebrovasküler olayın erken tanı ve tedavisi, özellikle arteriyel iskemik inme için rekanalizasyon tedavi adaylarının belirlenmesi hayati önem taşır. Bu çabalara rağmen, sağ kalanların önemli bir kısmı engelli kalmaktadır. Bu sonuç, etkili nörorestoratif yöntemlerin arayışını artırdı. Kök hücre tedavisi, özellikle nöroproteksiyondaki bir dizi başarısızlıktan sonra, inme iyileşmesini hızlandırmak için potansiyel bir yaklaşım olarak ortaya çıkmış-

tır.¹ Hücresel terapinin inme ve beyin hasarında etkili olacağına dair umut olsa da bu konuda aşırı bir «aldatmaca» da var. Kök hücre tedavilerinin abartısına karşı çıkmak için prelinik test sonuçlarının ve erken faz klinik deneylerinin raporlanmasında titiz bir metodolojiye ve şeffaflığa ihtiyaç vardır.

Tamamlanan klinik araştırmaların büyük çoğunluğu iskemik inmeye odaklanmıştır. Kök hücrelerin hemorajik inmelerdeki rolü hakkındaki bilgimiz hala çok kısıtlıdır. Kök hücrelerin; hücre değişimi, büyüme faktörlerinin salgılanması, endojen onarıcı yolları teşvik etme, anjiyogenez ve nöroinflamasyonun modülasyonu gibi birden fazla etki mekanizması vardır (Tablo 1). Ayrıca inmenin yarattığı birçok patojenik kaskada müdahale edebilir. Bugüne kadar inmenin kök hücre tedavisinin geliştirilmesinin odak noktası olan altı kök hücre tipi vardır (Tablo 2): embriyonik kök hücreler, nöral kök hücreler, mezenkimal kök hücreler ve bunların multipotent erişkin progenitor hücreleri, hematopoetik kök hücreler ve indüklenmiş pluripotent kök hücreler.¹

¹ Uzm. Dr., Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nöroloji Bölümü, nursah_ny@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-8079-7990

² Doç. Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., bektasomer@gmail.com, ORCID iD: 0000-0002-2514-8461

olmaksızın, infarkt alanında gözlenmiştir.³⁶ Başka bir inmelili fare çalışmasında ise IA verilen kemik iliği kök hücrelerin %95'inin enjeksiyondan 24 saat sonra dalakta bulunduğu gösterilmiştir.³⁷

Kök hücrelerin intraparakimal, intraarteriyel ve intravenöz transplantasyonu arasındaki karşılaştırma çalışmaları, IA yolun etkinliğini göstermiştir. MCA obstrüksiyonu olan farelerde; etiketli insan embriyonik kök hücre kaynaklı nöral progenitörlerin ve sıçan hipokampal progenitörlerinin IA uygulanması, enjeksiyonundan 24 saat sonra iskemik hemisferde zayıf bir Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi (Single-photon emission computed tomography-SPECT/CT) sinyali gösterirken, her iki hücre tipi de beyin yerine IV uygulamasından sonra iç organlarda birikti.³⁸ Ancak IA uygulaması daha invazivdir, mortalite %41'e varabilir.¹ Mezenkimal kök hücreleri kullanan bazı çalışmalar, hücrelerin büyük boyutuna veya mikroembolilere bağlı vasküler oklüzyon olaylarını bildirmiştir.³⁹ IA yaklaşımının güvenliğinin yeniden değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Intraserebral (IS) uygulama

Fetal nöronların intraparakimal veya intraventriküler yolları, inme için yapılan erken nöral transplantasyon çalışmalarında, kayıp nöronların yerini almanın fizibilitesini belirlemek için en yaygın şekilde kullanılmıştır. İntraserebroventriküler, intrasisternal ve intratekal yöntemleri kapsayan intraventriküler yol, dezavantaj olarak aşırı büyümeye neden olabilir. IS stereotaktik enjeksiyon daha güvenli bir yaklaşım olduğundan beri çoğunlukla kronik iskemik inmelerde kullanılmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Nahhas MI, Hess DC. Stem cell therapy in cerebrovascular disease. Current treatment options in neurology. 2018;20:1-18.
2. Nistor-Cseppentő DC, Jurcău MC, Jurcău A, Andronie-Cioară FL, Marcu F. Stem Cell- and Cell-Based Therapies for Ischemic Stroke. Bioengineering (Basel). Nov 20 2022;9(11)doi:10.3390/bioengineering9110717

3. Lee ST, Chu K, Jung KH, et al. Anti-inflammatory mechanism of intravascular neural stem cell transplantation in haemorrhagic stroke. Brain. Mar 2008;131(Pt 3):616-29. doi:10.1093/brain/awm306
4. Darsalia V, Heldmann U, Lindvall O, Kokaia Z. Stroke-induced neurogenesis in aged brain. Stroke. Aug 2005;36(8):1790-5. doi:10.1161/01.STR.0000173151.36031.be
5. Arvidsson A, Collin T, Kirik D, Kokaia Z, Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. Nat Med. Sep 2002;8(9):963-70. doi:10.1038/nm747
6. Parent JM, Vexler ZS, Gong C, Derugin N, Ferriero DM. Rat forebrain neurogenesis and striatal neuron replacement after focal stroke. Ann Neurol. Dec 2002;52(6):802-13. doi:10.1002/ana.10393
7. 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. Apr 2004;24(4):441-8. doi:10.1097/00004647-200404000-00009
8. Jiao Y, Liu YW, Chen WG, Liu J. Neuroregeneration and functional recovery after stroke: advancing neural stem cell therapy toward clinical application. Neural Regen Res. Jan 2021;16(1):80-92. doi:10.4103/1673-5374.286955
9. Kalladka D, Sinden J, Pollock K, et al. Human neural stem cells in patients with chronic ischaemic stroke (PISCES): a phase 1, first-in-man study. Lancet. Aug 20 2016;388(10046):787-96. doi:10.1016/s0140-6736(16)30513-x
10. Zou Z, Zhang Y, Hao L, et al. More insight into mesenchymal stem cells and their effects inside the body. Expert Opin Biol Ther. Feb 2010;10(2):215-30. doi:10.1517/14712590903456011
11. Chen X, Li Y, Wang L, et al. Ischemic rat brain extracts induce human marrow stromal cell growth factor production. Neuropathology. Dec 2002;22(4):275-9. doi:10.1046/j.1440-1789.2002.00450.x
12. Li WY, Choi YJ, Lee PH, et al. Mesenchymal stem cells for ischemic stroke: changes in effects after ex vivo culturing. Cell Transplant. 2008;17(9):1045-59. doi:10.3727/096368908786991551
13. Ding DC, Shyu WC, Chiang MF, et al. Enhancement of neuroplasticity through upregulation of beta1-integrin in human umbilical cord-derived stromal cell implanted stroke model. Neurobiol Dis. Sep 2007;27(3):339-53. doi:10.1016/j.nbd.2007.06.010
14. Baak LM, Wagenaar N, van der Aa NE, et al. Feasibility and safety of intranasally administered mesenchymal stromal cells after perinatal arterial ischaemic stroke in the Netherlands (PASSIoN): a first-in-human, open-label intervention study. Lancet Neurol. Jun 2022;21(6):528-536. doi:10.1016/s1474-4422(22)00117-x
15. Spees JL, Gregory CA, Singh H, et al. Internalized antigens must be removed to prepare hypoinmunogenic mesenchymal stem cells for cell and gene therapy. Mol Ther. May 2004;9(5):747-56. doi:10.1016/j.ymt.2004.02.012

16. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. Aug 25 2006;126(4):663-76. doi:10.1016/j.cell.2006.07.024
17. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. Nov 30 2007;131(5):861-72. doi:10.1016/j.cell.2007.11.019
18. Sternecker J, Höing S, Schöler HR. Concise review: Oct4 and more: the reprogramming expressway. *Stem Cells*. Jan 2012;30(1):15-21. doi:10.1002/stem.765
19. Jiang M, Lv L, Ji H, et al. Induction of pluripotent stem cells transplantation therapy for ischemic stroke. *Mol Cell Biochem*. Aug 2011;354(1-2):67-75. doi:10.1007/s11010-011-0806-5
20. Kawai H, Yamashita T, Ohta Y, et al. Tridermal tumorigenesis of induced pluripotent stem cells transplanted in ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. Aug 2010;30(8):1487-93. doi:10.1038/jcbfm.2010.32
21. Yamashita T, Kawai H, Tian F, Ohta Y, Abe K. Tumorigenic development of induced pluripotent stem cells in ischemic mouse brain. *Cell Transplant*. 2011;20(6):883-91. doi:10.3727/096368910x539092
22. Chang DJ, Lee N, Park IH, et al. Therapeutic potential of human induced pluripotent stem cells in experimental stroke. *Cell Transplant*. 2013;22(8):1427-40. doi:10.3727/096368912x657314
23. Oki K, Tatarishvili J, Wood J, et al. Human-induced pluripotent stem cells form functional neurons and improve recovery after grafting in stroke-damaged brain. *Stem Cells*. Jun 2012;30(6):1120-33. doi:10.1002/stem.1104
24. Mohamad O, Drury-Stewart D, Song M, et al. Vector-free and transgene-free human iPSC cells differentiate into functional neurons and enhance functional recovery after ischemic stroke in mice. *PLoS One*. 2013;8(5):e64160. doi:10.1371/journal.pone.0064160
25. Baker EW, Platt SR, Lau VW, et al. Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Stem Cell Therapy Enhances Recovery in an Ischemic Stroke Pig Model. *Sci Rep*. Aug 30 2017;7(1):10075. doi:10.1038/s41598-017-10406-x
26. Morizane A, Doi D, Kikuchi T, et al. Direct comparison of autologous and allogeneic transplantation of iPSC-derived neural cells in the brain of a non-human primate. *Stem Cell Reports*. 2013;1(4):283-92. doi:10.1016/j.stemcr.2013.08.007
27. Nakatsuji N, Nakajima F, Tokunaga K. HLA-haplotype banking and iPSC cells. *Nat Biotechnol*. Jul 2008;26(7):739-40. doi:10.1038/nbt0708-739
28. Burrows GG, Van't Hof W, Newell LF, et al. Dissection of the human multipotent adult progenitor cell secretome by proteomic analysis. *Stem Cells Transl Med*. Oct 2013;2(10):745-57. doi:10.5966/sctm.2013-0031
29. Highfill SL, Kelly RM, O'Shaughnessy MJ, et al. Multipotent adult progenitor cells can suppress graft-versus-host disease via prostaglandin E2 synthesis and only if localized to sites of allopriming. *Blood*. Jul 16 2009;114(3):693-701. doi:10.1182/blood-2009-03-213850
30. Mora-Lee S, Sirerol-Piquer MS, Gutiérrez-Pérez M, et al. Therapeutic effects of hMAPC and hMSC transplantation after stroke in mice. *PLoS One*. 2012;7(8):e43683. doi:10.1371/journal.pone.0043683
31. Abbaszadeh H, Ghorbani F, Derakhshani M, Movassaghpour A, Yousefi M. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: A novel therapeutic paradigm. *J Cell Physiol*. Feb 2020;235(2):706-717. doi:10.1002/jcp.29004
32. Dabrowska S, Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Neuroinflammation as a target for treatment of stroke using mesenchymal stem cells and extracellular vesicles. *J Neuroinflammation*. Sep 12 2019;16(1):178. doi:10.1186/s12974-019-1571-8
33. Doepfner TR, Herz J, Görgens A, et al. Extracellular Vesicles Improve Post-Stroke Neuroregeneration and Prevent Postischemic Immunosuppression. *Stem Cells Transl Med*. Oct 2015;4(10):1131-43. doi:10.5966/sctm.2015-0078
34. Webb RL, Kaiser EE, Scoville SL, et al. Human Neural Stem Cell Extracellular Vesicles Improve Tissue and Functional Recovery in the Murine Thromboembolic Stroke Model. *Transl Stroke Res*. Oct 2018;9(5):530-539. doi:10.1007/s12975-017-0599-2
35. Webb RL, Kaiser EE, Jurgielewicz BJ, et al. Human Neural Stem Cell Extracellular Vesicles Improve Recovery in a Porcine Model of Ischemic Stroke. *Stroke*. May 2018;49(5):1248-1256. doi:10.1161/strokeaha.117.020353
36. Li Y, Chen J, Wang L, Lu M, Chopp M. Treatment of stroke in rat with intracarotid administration of marrow stromal cells. *Neurology*. Jun 26 2001;56(12):1666-72. doi:10.1212/wnl.56.12.1666
37. Keimpema E, Fokkens MR, Nagy Z, et al. Early transient presence of implanted bone marrow stem cells reduces lesion size after cerebral ischaemia in adult rats. *Neuropathol Appl Neurobiol*. Feb 2009;35(1):89-102. doi:10.1111/j.1365-2990.2008.00961.x
38. Lappalainen RS, Narkilahti S, Huhtala T, et al. The SPECT imaging shows the accumulation of neural progenitor cells into internal organs after systemic administration in middle cerebral artery occlusion rats. *Neurosci Lett*. Aug 8 2008;440(3):246-50. doi:10.1016/j.neulet.2008.05.090
39. Ge J, Guo L, Wang S, et al. The size of mesenchymal stem cells is a significant cause of vascular obstructions and stroke. *Stem Cell Rev Rep*. Apr 2014;10(2):295-303. doi:10.1007/s12015-013-9492-x