

NÖROGELİŞİMSEL BOZUKLUKLARDA KÖK HÜCRE TEDAVİSİ MÜMKÜN MÜDÜR?

Abdullah Hakan ÖZMEN¹

Turgay ÇOKYAMAN²

GİRİŞ

Nörogelişimsel bozukluklar, merkezi sinir sisteminin anormal gelişimi olarak tanımlanır. Bu durum mental retardasyon, dikkat eksikliği, öğrenme ve hafıza bozuklukları, konuşma bozuklukları ve tekrarlayan davranışlar dahil olmak üzere birçok hastalığa yol açar.¹ Sık görülen ve önemli bazı nörogelişimsel bozukluklar, otizm spektrum bozukluk (OSB)'ları, Rett sendromu (RTS), frajil X sendromu (FXS) ve Down sendromu (DS)'dur. Bu hastalıklarda genel olarak beynin plastisitesi önemli derecede etkilenir ve bozulur. Plastisite kavramı, beynin yeni bilgilere uyum sağlama, bunları işleme ve tepki verme yeteneğini ifade eder. Merkezi sinir sistemi plastisitesi üç katedride incelenebilir:

- Nöronal fonksiyonun oluşmasında rol oynayan spesifik reseptörler, iyon kanalları, enzimler, nörotransmitterler veya diğer moleküllerin elektrokimyasal uyarılara yanıt olarak arttığı ya da azaldığı moleküler plastisite;
- Dendrit ve aksonların nöronal ağ bağlantılarını arttırmak ya da azaltmak amacıyla yeni uzantılar ve terminaller oluşturduğu ya da ortadan kaldırdığı hücresel plastisite;

- Erişkin merkezi sinir sistemindeki kalıcı nöral kök hücre (NSC)'ler asimetrik olarak farklılaştığında ve ölen nöronların bulunduğu bölgeleri doldurmak ve yenilemek için yeni nöronlar ve glia hücrelerinin oluşturduğu doku plastisitesi.

Bu üç kategori üzerinden nöronal plastisiteyi etkileyen durumlar nörogelişimsel bozukluklara yol açmaktadır. Örneğin OSB olan çocuklarda spesifik sinaptik proteinlerin hatalı olarak eksprese edildiği veya FXS'lu çocukların bazı nöron hücrelerinin dendritlerinin olması gerekenin çok üzerinde sinaptik bağlantı yaptıkları saptanmıştır.² Bu nörogelişimsel bozukluklarda dikkati çeken temel özellik, etkilenen NSC'lerinin çoğalma, farklılaşma ve göç etme yeteneğinin belirgin olarak azalmasıdır. Örneğin, FXS araştırması için incelenen bir hayvan modelinde, bu sendromdaki yetersiz protein olan FMRP'nin CDK4 ve GSK3 β aracılığıyla fare sinir dokusundaki NSC'lerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağladığı belirlenmiştir.³ RTS'ndeki MeCP2 proteininin de yine benzer şekilde NSC'lerinin farklılaşma potansiyelini düzenlediği saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada DS'nda trizomi 21 ile benzerlik gösteren DYRK1A ve DSCR1 genleri-

¹ Uzm. Dr., Sancaktepe Şehit Prof.Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, hakan_md@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-0423-0378

² Doç. Dr., Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD., Çocuk Nörolojisi BD., dtrurgay@comu.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-7108-6839

bu kişilerde genellikle değişen derecelerde bilişsel yetersizlik vardır.⁴¹ Şu anda, ÖG için tüm tedaviler, semptomları düzeltmeye odaklanan ilaçlar ve rehabilitasyon tekniklerini içerir. Bu nedenle, hücre düzeyde çalışacak diğer tedavileri keşfetmeye ihtiyaç vardır. Kök hücre tedavisi, yeni gelişen bir rejeneratif tıp alanıdır ve birçok nörogelişimsel durum arasında OSB, mental retardasyon ve serebral palsi gibi çeşitli bozukluklar için önemli bir tedavi potansiyeline sahiptir. ÖG'nün altında yatan temel patolojiyi düzeltmeye yöneliktir. Deneysel çalışmalarda, kök hücre tedavisinin hipoksi ile hasar görmüş sinir ağlarını onardığı ve kaybolan nöronal bağlantıları geri kazandırdığı gösterilmiştir.⁴² Kök hücreler enjekte edildiğinde hedef dokuya göç eder ve olgun hücrelere farklılaşırlar. Bu hücreler hasarlı nöronları ve glial hücrelerini yenileyip onarmanın yanı sıra, nöroprotektif bir etkiye de sahiptirler.⁴³ Semenderler gibi bazı omurgalılar doku ve organlarını yenilerken özelleşmiş hücrelerin yeni öncü hücrelere farklılaşması yoluyla kaybolan vücut parçalarını yeniden oluştururlar. Bu farklılaşmamış hücreler önce çoğalır daha sonra da rejenere olan organın yeni özelleşmiş hücrelerini meydana getirirler. Kök hücreler veya progenitor hücreler, neredeyse tüm rejenerasyon türlerinin ortak paydalarıdır.⁴⁴ Bu nedenle kök hücre tedavisinin amacı, terapötik hücrelerin beyin bozulmuş/hasarlı bölgelerine lokalizasyonunu sağlamak, parakrin etki yoluyla doku onarımını ve yenilenmesini uyarmak, hatta potansiyel olarak yeni nöronlar oluşturmaktır.⁴⁵ Ayrıca kök hücreler, ÖG'de hasar görmüş beyin bölgelerinin yeniden perfüzyonu yoluyla nörolojik fonksiyonların iyileşmesine de yol açabilir. Bu, akademik performansı ve gelecekte istihdam edilebilirlik şansını artırabilir. Kök hücre tedavisi, OSB, serebral palsi, mental retardasyon gibi benzer nörolojik bozukluklarda beyin fonksiyonunu geliştirmiş ve yaşam kalitesini arttırmıştır.

KAYNAKLAR

1. Ben-Yosef D, Boscolo FS, Amir H, Malcov M, Amit A, Laurent LC (2013) Genomic analysis of hESC pedigrees identifies de novo mutations and enables determination of the timing and origin of mutational events. *Cell Rep* 4:1288-1302.
2. Gage FH, Temple S (2013) Neural stem cells: generating and regenerating the brain. *Neuron* 80:588-601.
3. Luo Y, Shan G, Guo W, Smrt RD, Johnson EB, Li X, Pfeiffer RL, Szulwach KE, Duan R, Barkho BZ, Li W, Liu C, Jin P, Zhao X (2010) Fragile x mental retardation protein regulates proliferation and differentiation of adult neural stem/progenitor cells. *PLoS Genet* 6:e1000898.
4. Kurabayashi N, Sanada K (2013) Increased dosage of DYRK1A and DSCR1 delays neuronal differentiation in neocortical progenitor cells. *Genes Dev* 27:2708-2721.
5. Jessberger S, Gage FH (2014) Adult neurogenesis: bridging the gap between mice and humans. *Trends Cell Biol* 24:558-563.
6. Liyanage VR, Zachariah RM, Rastegar M (2013) Decitabine alters the expression of Mecp2 isoforms via dynamic DNA methylation at the Mecp2 regulatory elements in neural stem cells. *Mol Autism* 4:46.
7. Li G, Fang L, Fernandez G, Pleasure SJ (2013) The ventral hippocampus is the embryonic origin for adult neural stem cells in the dentate gyrus. *Neuron* 78:658-672.
8. Telias M, Ben-Yosef D (2014) Modeling in Neurodevelopmental Disorders using human pluripotent stem cells. *Stem Cell Rev* 10:494-511.
9. Grabel L (2012) Developmental origin of neural stem cells: the glial cell that could. *Stem Cell Rev* 8:577-585.
10. Chen SW, Zhong XS, Jiang LN, et al. Maternal autoimmune diseases and the risk of autism spectrum disorders in offspring: a systematic review and metaanalysis. *Behav Brain Res* 2016; 296: 61-9.
11. Johnson WG, Buyske S, Mars AE, et al. HLA-DR4 as a risk allele for autism acting in mothers of probands possibly during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163: 542-6.
12. Torres AR, Maciulis A, Stubbs EG, Cutler A, Odell D. The transmission disequilibrium test suggests that HLA-DR4 and DR13 are linked to autism spectrum disorder. *Hum Immunol*. 2002; 63: 311-6.
13. Gesundheit B, Rosenzweig JP, Naor D, et al. Immunological and autoimmune considerations of autism spectrum disorders. *J Autoimmun* 2013; 44: 1-7.
14. Takano T. Role of microglia in autism: recent advances. *Dev Neurosci* 2015; 37: 195-202.
15. Gesundheit B, Ashwood P, Keating A, Naor D, Melamed M, Rosenzweig JP. Therapeutic properties of mesenchymal stem cells for autism spectrum disorders. *Med Hypotheses* 2015; 84: 169-77.
16. Jaimes Y, Naaldijk Y, Wenk K, Leovsky C, Emmrich F. Mesenchymal stem cell-derived microvesicles modulate lipopolysaccharides-induced inflammatory responses to microglia cells. *Stem Cells* 2017; 35: 812-23.
17. Ooi YY, Dheen ST, Tay SS. Paracrine effects of mesenchymal stem cells-conditioned medium on microglial cy-

- tokines expression and nitric oxide production. *Neuroimmunomodulation* 2015; 22: 233–42.
18. Bae JS, Han HS, Youn DH, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote neuronal networks with functional synaptic transmission after transplantation into mice with neurodegeneration. *Stem Cells* 2007; 25: 1307–16.
 19. Koh S, Kim N, Yin HH, Harris IR, Dejneka NS, Eroglu C. Human umbilical tissue-derived cells promote synapse formation and neurite outgrowth via thrombospondin family proteins. *J Neurosci* 2015; 35: 15649–65.
 20. O'Reilly C, Lewis JD, Elsabbagh M. Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PLoS One* 2017; 12: e0175870.
 21. Liu X, Campanac E, Cheung HH, et al. Idiopathic autism: cellular and molecular phenotypes in pluripotent stem cell-derived neurons. *Mol Neurobiol* 2017; 54: 4507–23.
 22. Dawson G, Sun JM, Davlantis KS, et al. Autologous cord blood infusions are safe and feasible in young children with autism spectrum disorder: results of a single-center Phase I open-label trial. *Stem Cells Transl Med* 2017; 6: 1332–9.
 23. Chez M, Lepage C, Parise C, Dang-Chu A, Hankins A, Carroll M. Safety and observations from a placebo-controlled, crossover study to assess use of autologous umbilical cord blood stem cells to improve symptoms in children with autism. *Stem Cells Transl Med* 2018; 7: 333–41.
 24. Dawson G, Sun JM, Baker J, et al. A phase II randomized clinical trial of the safety and efficacy of intravenous umbilical cord blood infusion for treatment of children with autism spectrum disorder. *J Pediatr* 2020; 222: 164–73.
 25. Riordan NH, Hincapie ML, Morales I, et al. Allogeneic human umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of autism spectrum disorder in children: safety profile and effect on cytokine levels. *Stem Cells Transl Med* 2019; 8: 1008–16.
 26. Sun JM, Dawson G, Franz L, et al. Infusion of human umbilical cord tissue mesenchymal stromal cells in children with autism spectrum disorder. *Stem Cells Transl Med* 2020; 9: 1137–46.
 27. Sharma JR, Arieff Z, Gameeldien H, Davids M, Kaur M, van der Merwe L. Association analysis of two single-nucleotide polymorphisms of the RELN gene with autism in the South African population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2013; 17: 93–8.
 28. Lv YT, Zhang Y, Liu M, et al. Transplantation of human cord blood mononuclear cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in autism. *J Transl Med* 2013; 11: 196.
 29. Sharma A, Gokulchandran N, Sane H, et al. Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for autism: an open label proof of concept study. *Stem Cells Int* 2013; 2013: 623875.
 30. Percy, A.K., and Lane, J.B. (2005). *J. Child Neurol.* 20, 718–721.
 31. Amir, R.E., Van den Veyver, I.B., Wan, M., Tran, C.Q., Francke, U., and Zoghbi, H.Y. (1999). *Nat. Genet.* 23, 185–188.
 32. Guy, J., Hendrich, B., Holmes, M., Martin, J.E., and Bird, A. (2001). *Nat. Genet.* 27, 322–326.
 33. Marchetto, M.C.N., Carromeu, C., Acab, A., Yu, D., Yeo, G., Yangling, M., Chen, G., Gage, F.H., and Muotri, A.R. (2010). *Cell* 143, this issue, 527–539.
 34. Chao, H., Zoghbi, H.Y., and R osenmund, C. (2007). *Neuron* 56, 58–65.
 35. Chen, R.Z., Akbarian, S., Tudor, M., and Jaenisch, R. (2001). *Nat. Genet.* 27, 327–331.
 36. Curtin MJ, Willis DR, Enneking B. Specific learning disabilities: The family physician's role. *American Family Physician.* 2019;100(10):628-635
 37. Handler SM, Fierson WM, Section on Ophthalmology, Council on Children with Disabilities, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Association of Certified Orthoptists. Learning disabilities, dyslexia, and vision. *Pediatrics.* 2011;127(3):e818-e856
 38. Kirk SA. The intellectually gifted child. In: *Educating Exceptional Children.* Boston: Houghton Mifflin Company; 1962. pp. 35-83
 39. Cortiella C, Horowitz SH. The State of Learning Disabilities: Facts, Trends and Emerging Issues. Vol. 25. New York: National Center for Learning Disabilities; 2014. pp. 2-45
 40. Broughton BR, Reutens DC, Sobey CG. Apoptotic mechanisms after cerebral ischemia. *Stroke.* 2009;40(5): e331-e339
 41. Safouris A, Hambye AS, Sculier C, Papageorgiou SG, VOSBekis SN, Gazagnes MD, et al. Chronic brain hypoperfusion due to multi-vessel extracranial atherosclerotic disease: A potentially reversible cause of cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease.* 2015;43(1):23-27
 42. Song M, Mohamad O, Gu X, Wei L, Yu SP. Restoration of intracortical and thalamocortical circuits after transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells into the ischemic brain of mice. *Cell Transplantation.* 2013;22(11):2001-2015
 43. Sharma A, Gokulchandran N, Sane H, Kulkarni P, Pai S. A case of autism showing clinical improvements after cellular therapy along with PET CT evidence. *Journal of Stem Cell Research & Therapy.* 2017;2(4):00070
 44. Bongso A, Richards M. History and perspective of stem cell research. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2004;18(6):827-842
 45. Alessandrini M, Preynat-Seaueve O, De Bruin K, Pepper MS. Stem cell therapy for neurological disorders. *South African Medical Journal.* 2019;109(8b):70-77