

SANTRAL SINIR SİSTEMİNİN YAVAŞ İLERLEYEN VİRÜS ENFEKSİYONLARINDA KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Ayşe Hitay TELEFON¹

Tamer ÇELİK²

Ümit ÇELİK³

GİRİŞ

Kök hücre nakli, özellikle hematolojik kanserlerin tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Başta nörolojik hastalıklar olmak üzere diğer hastalık gruplarının tedavisinde kullanımı için ise çalışmalar devam etmektedir. Kök hücre tedavisinin, nöronların hasarlı veya defektif olduğu beyin ve sinir hastalıklarını tedavi etmede başarılı olabilmesi için hastalığın tedavisini, sinirin onarımını veya hastalığın seyirindeki kötüleşmeyi önlemesi gerekir. Multipotent kök hücreler; hematopoetik kök hücre, mezenkimal kök hücre ve nöral kök hücrelerdir. Nöral kök hücrenin toplanma zorluğu nedeniyle hematopoetik ve mezenkimal kök hücre ile çeşitli nörolojik hastalıkların tedavisi için klinik araştırmalar mevcuttur.¹ Mezenkimal kök hücre kullanımı çeşitli nedenlerle avantajlı olarak görülmektedir. Kemik iliğinden kolayca toplanması, kültüre edilip fazla miktarda çoğaltılabilmesi, belli koşullarda nöronal ve glial tip hücrelere farklılaşabilmesi, immünmodülatör etkisi, santral sinir sistemindeki endojen nöral kök hücreleri uyaran faktörler salgılaması, otolog olarak

toplanması ve immünsüpresan kullanım ihtiyacı olmaması gibi nedenlerle mezenkimal kök hücre daha fazla tercih edilmektedir.² Bu hücreler, mezodermal orijinli kemik iliği, yağ doku, kemik ve umbilikal korddan elde edilebilmektedir.³ Mezenkimal kök hücrelerinin nöron ömrünü iyileştirebilme yeteneği, deneysel alerjik ensefalomiyelitte gösterilmiştir.⁴ Kök hücre tedavisinin beklenen faydaları, inflamasyonu ve hücre ölümünü azaltması, doku tamirini, endojen nörogenezisi, sinaptogenezi stimüle etmesidir.⁵

Japonya'da spinal kord hasarında mezenkimal kök hücre tedavisi onay almıştır.⁶ Multiple Sklerozis, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, inme, epilepsi gibi hastalıklarda da kök hücre tedavileri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.⁷ Yavaş ilerleyen virüs enfeksiyonları ve subakut sklerozan panensefalit (SSPE) nadir görülmesine rağmen mortalitesi yüksek ve prognozu kötü hastalıklardır. Bu hastalıklarla da ilgili kök hücre tedavisi denemeleri bildirilmektedir.⁸⁻¹¹ Bu yazıda santral sinir sisteminin yavaş ilerleyen virüs enfeksiyonlarında kök hücre tedavisinin yerinden bahsedilecektir.

¹ Uzm. Dr., SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, hitayinan@gmail.com, ORCID iD: 0000-0003-2989-6480

² Doç. Dr., SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi, ORCID iD: 0000-0002-6807-1679

³ Prof. Dr., SBÜ Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, ORCID iD: 0000-0002-1200-0142

ile enfekte farelerde hayatta kalma süresi uzamıştır. İnsan kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin alt grupları prion enfekte farelerin beyinde çeşitli trofik faktörlerin salınmasına ve nöronal ve glial hücre yollarına farklılaşmasına neden olmuştur. Bu sonuçlar mezenkimal kök hücrelerin prion ilişkili hastalarda beyin lezyonlarına yönelik terapötik genlerin sentezlenmesinde bir araç olabileceğini düşündürmektedir.¹⁰

Shan ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınladıkları çalışmada ise prion ile enfekte farelere otolog mezenkimal kök hücre transplantasyonu yapılmıştır. Prion ile enfekte farelerin tibia ve femurundan kök hücre toplanmıştır. Bu hücrelerin prion enfekte farelerin beyinine migrasyon gösterildiği in vitro olarak gösterilmiştir. İntra-hipokampal olarak uygulanan mezenkimal kök hücre tedavisi ile hastalığı özgü prion proteinin birikimi engellenememiş, fakat mikroglial aktivasyonu sağladığı ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir.¹¹

Yapılan hayvan deneyleri ve sonuçlar umut verici olmakla beraber hastalığın tamamen tedavisini sağlamak için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Böylece insan prion hastalıklarında da kök hücre kullanımının önünün açılması olasıdır.

Sonuç olarak, kök hücreler henüz olgunlaşmamış mutlifonksiyonel, kullanım potansiyeli oldukça yüksek hücre grubudur. Kendilerini yenilme özellikleri ile kök hücre tedavisi, diğer birçok hastalık gibi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde de doku rejenasyonunu sağlamak için umut vaat etmektedir. Santral sinir sisteminin yavaş virüs enfeksiyonları nadir görülen hastalıklardır. SSPE ülkemizde nispeten daha sık görülmektedir ve görülme potansiyeli daha yüksektir. Henüz kesin tedavisi olmayan bu nadir ve mortal hastalıkların seyrinde kök hücre tedavisinin çok önemli bir yeri olmakla birlikte yapılacak daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Alessandrini M, Preynat-Seauve O, de Bruin K, Pepper MS. Stem cell therapy for neurological disorders. *SAM J.* 2019;109(8):571-578.
2. Karussis D, Kassis I, Kurkalli BGS, Slavin S. Immunomodulation and neuroprotection with mesenchymal bone marrow stem cells (MSCs): A proposed treatment for multiple sclerosis and other neuroimmunological/neurodegenerative diseases. *Journal of the Neurological Sciences.* 2008;265:131-135.
3. Nombela-Arrieta C, Ritz J, Silberstein LE. The elusive nature and function of mesenchymal stem cells. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12:126-131.
4. Uccelli A, Benvenuto F, Laroni A, Giunti D. Neuroprotective features of mesenchymal stem cells. *Best Pract Res Clin Haematol* 2011; 24: 59-64.
5. Borlongan CV, Glover LE, Tajiri N, Kaneko Y, Freeman TB. The great migration of bone marrow-derived stem cells toward the ischemic brain: therapeutic implications for stroke and other neurological disorders. *Prog Neurobiol* 2011; 95: 213-28.
6. Cyranoski D. Japan's approval of stem-cell treatment for spinal-cord injury concerns scientists. *Nature.* 2019;565(7741):544-545.
7. Ford E, Pearlman J, Ruan T et al. Human Pluripotent Stem Cells-Based Therapy Neurodegenerative Diseases: Current Status and Challenges. *Cells.* 2020;9:1-34.
8. Kuşkonmaz B, Uçkan D, Yalnızoğlu D et al. Mesenchymal stem cell application in children with subacute sclerosing panencephalitis. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2015;9:796-797.
9. Relaño-Ginés A, Lehmann S, Bencsik A, Herva ME, Torres JM, Crozet CA. Stem Cell Therapy Extends Incubation and Survival Time in Prion-Infected Mice in a Time Window-Dependant Manner. *The Journal of Infectious Diseases.* 2011;204:1038-45.
10. Song CH, Honmou O, Ohsawa N, Nakamura K, Hamada H et al. Effect of transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on mice infected with prions. *J Virol* 2009;83:5918- 5927.
11. Shan Z, Hirai Y, Nakayama M et al. Therapeutic effect of autologous compact bone-derived mesenchymal stem cell transplantation on prion disease. *Journal of General Virology.* 2017;98:2615-2627.
12. Hunt M. (2016). Slow virüs diseases of the nervous system. *Microbiology and Immunology On-line.* (16/06/2023 tarihinde <https://www.microbiologybook.org/Turkish-virology/virolchapter23turk.htm> adresinden ulaşılmıştır.)
13. Bale JF, Jr. (2012). Part XIII-Infections of the Nervous System. In: Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF (eds). *Swaiman's Pediatric Neurology. Principles and Practice.* Fifth edition. Elsevier Inc.
14. Haley SA, Atwood WJ. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: Endemic Viruses and Lethal Brain Disease. *The Annual Reviews of Virology.* 2017;4:349-367.

15. Kaiserman J, O'Hara BA, Haley SA, Atwood WJ. An Elusive Target: Inhibitors of JC Polyomavirus Infection and Their Development as Therapeutics for the Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24:8580.
16. Möhn N, GroteLevi L, Hopfner F et al. Innovative therapeutic concepts of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Journal of Neurology* 2022;269:2403–2413.
17. Cortese I, Beck ES, Al-Louzi O, Ohayon J, Andrada F, Osuorah I, Dwyer J, Billioux BJ, Dargah-zada N, Schindler MK, Binder K et al. Pilot study of BKV-specific T cells for immunotherapy of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):639-652.
18. World Health Organisation (WHO) / Measles. (16.06.2023 tarihinde <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/measles> adresinden ulaşılmıştır.)
19. Gutierrez J, Issacson RS, Koppel BS. Subacute sclerosing panencephalitis: an update. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;52(10):901-7.
20. Onal AE, Gurses C, Direskeneli GS et al. Subacute sclerosing panencephalitis surveillance study in Istanbul. *Brain & Development*. 2006;28:183-189.
21. Miller C, Farrington CP, Harbert K. The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1970-1989. *Int J Epidemiol*. 1992;21(5):998-1006.
22. Wendorf KA, Winter K, Zipprich J, et al. Subacute sclerosing panencephalitis: the devastating measles complication that might be more common than previously estimated. *Clin Infect Dis*. 2007;65(2):226-232.
23. Lebon P, Gelot A, Zhang S-Y, Casanova J-L, Hauw J-J. Measles Sclerosing Subacute PanEncephalitis (SSPE), an intriguing and ever-present disease: Data, assumptions and new perspectives. *Revue Neurologique*. 2021;1-10.
24. Garg RK, Mahadevan A, Malhotra HS, Rizvi I, Kumar N, Uniyal R. Subacute sclerosing panencephalitis. *Rev Med Virol*. 2009;e2058:1-13.
25. Bonthius DJ. Stem cells and their potential therapeutic use in subacute sclerosing panencephalitis. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2015;57:790-797.
26. Metkar SK, Girigoswami K, Girigoswami A. Chapter 19 - Stem cell-based therapeutic strategy in delaying prion disease. *Stem Cells and Aging*. Academic Press. 2021;271-280.
27. Prion Diseases: Transmissible Spongiform Encephalopathies. (2021). In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (eds). *Redbook 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 34th Edition. American Academy of Pediatrics, ABD.
28. Relaño-Ginés A, Gabelle A, Lehmann S, Milhavel O, Crozet C. Gene and cell therapy for prion diseases. *Infect Disord Drug Targets* 2009; 9:58–68.
29. Relaño-Ginés A, Lehmann S, Crozet C. Cell-based therapy against prion diseases. *Current Opinion in Pharmacology*. 2019;44:8-14.