

KONJENİTAL ANOMALİLERDE KÖK HÜCRE VE
TRANSAMNİYOTİK KÖK HÜCRE TEDAVİSİ

Aslıhan KIRAZ¹
Mustafa Mert AYDIN²
Munis DÜNDAR³

GİRİŞ

Genetik mutasyonların neden olduğu kusurlar, çevresel toksinlere maruz kalma veya bu etkilerin bir kombinasyonu, bebek ölümüne veya uzun süreli sakatlıklara yol açan doğuştan malformasyonlara neden olabilir. Büyük veya küçük anomaliler (malformasyonlar, deformasyonlar, bozulmalar, displaziler ve sekanslar dahil), izole fenomenler veya daha geniş paternlerin veya sendromların bileşenleri olarak ortaya çıkabilir. Genelde sebepleri oldukça heterojendir.¹⁴⁵ Konjenital anomalilerin sıklığı ayrıca yardımcı üreme teknikleri ile artmaktadır ve özellikle epigenetik ile ilişkisi çarpıcıdır.¹⁴⁶

Konjenital anomaliler dünya çapında fetal morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenidir. Toplumsal bir sağlık sorunu olan konjenital anomaliler kişiyi, ailesini duygusal ve finansal yönde etkilemekte, sağlık sistemi üzerinde de ciddi etkilere neden olmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre yenidoğan periyodunda dünya çapında tüm yenidoğanların %6'sı konjenital anomali ile doğmakta ve her yıl 295,000 bebek konjenital anomalilerden hayatını kaybetmektedir.¹⁴⁷ Yine de bu sayı, tüm düşükleri içermediği

için muhtemelen gerçekte olan vakaların sadece bir bölümünü kapsamaktadır. Yirmiüç ülkede yıllık 1,7 milyon doğumu kapsayan, ortak bir protokol ve veri kalitesi incelemesi ile Avrupadaki nüfusa dayalı doğumsal anomali kayıt ağı olan EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies) 2020 yılı total konjenital anomali prevalansını % 23.3 olarak kaydetmiştir. Bunların %75'i canlı doğumdur.¹⁴⁸

Konjenital anomalilerin çoğu intrauterin yaşam sırasındaki malformasyon sürecinden kaynaklanır ve "primer gelişim programındaki bir değişikliğe bağlı olarak tek bir organın veya vücut parçasının ilerleyici olmayan, konjenital morfolojik anomalisi" olarak tanımlanır.¹⁴⁹ İzole organ malformasyonları, etiolojide tipik olarak multifaktöriyel olarak kabul edilir; hem genetik hem de prenatal ortamdaki predispozan faktörlerin kombinasyonu belirli bir eşiği aşarsa birey etkilenir.¹⁵⁰ Major anomali, tanımı gereği hasta için önemli sağlık veya görünüm bozukluğu oluştururken minor anomalinin sağlıklı ilgili sonuçları minimaldir veya hiç yoktur.¹⁵¹ 7000'den fazla konjenital anomali literatüre geçmiştir. En yaygın konjenital anomaliler konjenital kalp defektleri ve nöral tüp defektleridir (NTD).¹⁵²³ NTD

¹ Doç. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., aslihankiraz@yahoo.com, ORCID iD: 0000-0001-7317-2717

² Ass. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., mustafaaydin@erciyes.edu.tr, ORCID iD: 0009-0008-3491-4907

³ Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., dundar@erciyes.edu.tr, ORCID iD: 0000-0003-0969-4611

eden çalışmalar bunu netleştirmeye yardımcı olacaktır. Her şeye rağmen, bugüne kadar bildirilen sonuçlar, TRASCET'in biyolojik temeli ile birleştiğinde, farklı doğum kusurlarının doğum öncesi yönetimi için orijinal rejeneratif stratejilerin pratik, erişilebilir, minimal invaziv bir bileşeni haline gelebileceği beklentisini doğrulamaktadır.²⁰⁰

KAYNAKLAR

1. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:349-64.
2. Hansen M, Bower C, Milne E, de Klerk N, Kurinczuk JJ. Assisted reproductive technologies and the risk of birth defects - A systematic review. *Hum Reprod.* 2005;20(2):328-38.
3. Sarmah S, Muralidharan P, Marrs JA. Common congenital anomalies: Environmental causes and prevention with folic acid containing multivitamins. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2016;108(3):274-86.
4. EUROCAT, European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies web sitesinden alınmıştır: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence_en
5. Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE et al. Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(11):2726-33.
6. Lobo I. Multifactorial inheritance and genetic disease. *Nat. Educ.* 2008;1:5.
7. CDC Web sitesinden alınmıştır: <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/surveillancemanual/facilitators-guide/module-1/fg-module1.html>
8. Kancherla V. Neural tube defects: a review of global prevalence, causes, and primary prevention. *Childs Nerv Syst.* 2023;39(7):1703-10.
9. Perera N, Rudland VL, Simmons D, Price SAL. Folate Supplementation in Women with Pre-Existing Diabetes. *Nutrients.* 2023;15(8):1879.
10. Orphanet web sitesinden alınmıştır: https://www.orphanet/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=823
11. Long C, Lankford L, Wang A. Stem cell-based in utero therapies for spina bifida: implications for neural regeneration. *Neural Regen Res.* 2019;14(2):260-61.
12. Meuli M, Moehrlen U. Fetal surgery for myelomeningocele is effective: a critical look at the whys. *Pediatr Surg Int.* 2014;30(7):689-97.
13. Fauza DO. Transamniotic stem cell therapy: a novel strategy for the prenatal management of congenital anomalies. *Pediatr Res.* 2018;83(1-2):241-48.
14. Sarmah S, Muralidharan P, Marrs JA. Common congenital anomalies: Environmental causes and prevention with folic acid containing multivitamins. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2016;108(3):274-86
15. Williams J, Mai CT, Mulinare J et al. Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification - United States, 1995-2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2015;64(1):1-5.
16. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers.* 2015 Apr 30;1:15007.
17. Lu VM. Global, regional, and national epidemiological trends in neural tube defects between 1990 and 2019: a summary. *Childs Nerv Syst.* 2023 May 13. doi: 10.1007/s00381-023-05985-2. Online ahead of print.
18. Kunisaki SM, Armant M, Kao GS, Stevenson K, Kim H, Fauza DO. Tissue engineering from human mesenchymal amniocytes: a prelude to clinical trials. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 974-79.
19. Steigman SA, Armant M, Bayer-Zwirello L et al, Preclinical regulatory validation of a 3-stage amniotic mesenchymal stem cell manufacturing protocol. *J Pediatr Surg* 2008;43:1164-69.
20. Fauza DO. Transamniotic stem cell therapy: a novel strategy for the prenatal management of congenital anomalies. *Pediatr Res.* 2018;83(1-2):241-48.
21. Dionigi B, Ahmed A, Brazzo J 3rd, Connors JP, Zurakowski D, Fauza DO. Partial or complete coverage of experimental spina bifida by simple intra-amniotic injection of concentrated amniotic mesenchymal stem cells. *J Pediatr Surg.* 2015; 50: 69-73.
22. Dionigi B, Brazzo JA 3rd, Ahmed A et al, Trans-amniotic stem cell therapy (TRASCET) minimizes Chiari-II malformation in experimental spina bifida. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 1037-41.
23. Feng C, D Graham C, Connors JP, Brazzo 3rd J, Zurakowski D, Fauza DO. A comparison between placental and amniotic mesenchymal stem cells for transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in experimental spina bifida. *J Pediatr Surg* 2016; 51: 1010-3.
24. Danzer E, Schwarz U, Wehrli S, Radu A, Adzick NS, Flake AW. Retinoic acid induced myelomeningocele in fetal rats: characterization by histopathological analysis and magnetic resonance imaging. *Exp Neurol* 2005; 194: 467-75.
25. Lazow, S. P, Fauza D. O. Transamniotic Stem Cell Therapy. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1237:61-74
26. Graham CD, Shieh HF, Brazzo JA 3rd, Zurakowski D, Fauza DO. Donor mesenchymal stem cells home to maternal wounds after transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in a rodent model. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 1006-9.
27. Shieh HF, Ahmed A, Tracy SA, Zurakowski D, Fauza DO. Fetal bone marrow homing of donor mesenchymal stem cells after transamniotic stem cell therapy (TRASCET). *J Pediatr Surg.* 2017;S0022-3468(17)30655-3.
28. Boelig, M.M, Flake, A.W. (2016). In utero stem cell transplantation. In: Fauza DO, Bani M, eds. *Fetal Stem Cells in Regenerative Medicine: Principles and Translational Strategies.* New York, NY, USA: Springer/Humana Press. doi: 10.1007/978-1-4939-3483-6.
29. None. *Fetal Stem Cells in Regenerative Medicine. Principles and Translational Strategies.* *Anticancer Res.* 2016;36(8):4374-75.

30. Mendes SC, Robin C, Dzierzak E. Mesenchymal progenitor cells localize within hematopoietic sites throughout ontogeny. *Development*. 2005;132(5):1127-36.
31. Hong HS, Lee J, Lee E et al, A new role of substance P as an injury-inducible messenger for mobilization of CD29(+) stromal-like cells. *Nat Med* 2009; 15: 425-35.
32. Manley NC, Priest CA, Denham J, Wirth ED, Lebkowski JS. Human Embryonic Stem Cell-Derived Oligodendrocyte Progenitor Cells: Preclinical Efficacy and Safety in Cervical Spinal Cord Injury. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(10):1917-29.
33. Rosenzwei ES, Brock JH, Lu P et al. Restorative effects of human neural stem cell grafts on the primate spinal cord. *Nat Med*. 2018;24(4):484-90.
34. Kim YH, Ha KY, Kim SI. Spinal Cord Injury and Related Clinical Trials. *Clin Orthop Surg*. 2017;9(1):1-9.
35. Saadai P, Nout YS, Encinas J et al. Prenatal repair of myelomeningocele with aligned nanofibrous scaffolds-a pilot study in sheep. *J Pediatr Surg*. 2011;46(12):2279-83.
36. Saadai P, Wang A, Nout YS et al. Human induced pluripotent stem cell-derived neural crest stem cells integrate into the injured spinal cord in the fetal lamb model of myelomeningocele. *J Pediatr Surg*. 2013;48(1):158-63.
37. Brown EG, Keller BA, Lankford L et al. Age Does Matter: A Pilot Comparison of Placenta-Derived Stromal Cells for in utero Repair of Myelomeningocele Using a Lamb Model. *Fetal Diagn Ther*. 2016;39(3):179-85.
38. Dominici M, le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I et al. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy*. 2006;8(4):315-17.
39. Spees JL, Lee RH, Gregory CA. Mechanisms of mesenchymal stem/stromal cell function. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7(1):125.
40. Wang A, Brown E. G, Lankford L et al. Placental mesenchymal stromal cells rescue ambulation in ovine myelomeningocele. *Stem Cells Transl Med*. 2015;4(6):659-69.
41. Feng C, D Graham C, Connors J. P, Brazzo 3rd J, Zurakowski D, Fauza D. O. A comparison between placental and amniotic mesenchymal stem cells for transamniotic stem cell therapy (TRASCET) in experimental spina bifida. *J Pediatr Surg*. 2016; 51: 1010-13.
42. Pennington EC, Gray FL, Ahmed A, Zurakowski D, Fauza DO. Targeted quantitative amniotic cell profiling: a potential diagnostic tool in the prenatal management of neural tube defects. *J Pediatr Surg*. 2013; 48: 1205-10.
43. Pennington EC, Rialon KL, Dionigi B, Ahmed A, Zurakowski D, Fauza DO. The impact of gestational age on targeted amniotic cell profiling in experimental neural tube defects. *Fetal Diagn Ther*. 2015; 37: 65-69.
44. Lee D. H, Kim E. Y, Park S. et al, Reclosure of surgically induced spinal open neural tube defects by the intra-amniotic injection of human embryonic stem cells in chick embryos 24 hours after lesion induction. *J Neurosurg* 2006; 105: 127-33.
45. Lee D. H, Park S, Kim E. Y et al, Enhancement of reclosure capacity by the intra-amniotic injection of human embryonic stem cells in surgically induced spinal open neural tube defects in chick embryos. *Neurosci Lett*. 2004;364: 98-100.
46. Lee DH, Phi JH, Kim SK, Cho BK, Kim SU, Wang KC. Enhanced reclosure of surgically induced spinal open neural tube defects in chick embryos by injecting human bone marrow stem cells into the amniotic cavity. *Neurosurgery*. 2010; 67: 129-35.
47. <https://studyfinds.org/second-patient-undergoes-stem-cell-spina-bifida-surgery/>
48. Kunisaki S. M, Armant M, Kao G. S, Stevenson K, Kim H, Fauza D. O . Tissue engineering from human mesenchymal amniocytes: a prelude to clinical trials. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 974-979.
49. Steigman S. A, Armant M, Bayer-Zwirello L et al, Preclinical regulatory validation of a 3-stage amniotic mesenchymal stem cell manufacturing protocol. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 1164-9.
50. Kunisaki SM, Fuchs JR, Steigman SA, Fauza DO. A comparative analysis of cartilage engineered from different perinatal mesenchymal progenitor cells. *Tissue Eng*. 2007;13(11):2633-44.
51. Kunisaki SM, Fuchs JR, Steigman SA, Fauza DO. A comparative analysis of cartilage engineered from different perinatal mesenchymal progenitor cells. *Tissue Eng* 2007;13:2633-44.
52. Fauza DO. Transamniotic stem cell therapy: A novel strategy for the prenatal management of congenital anomalies. *Pediatr Res*. 2018;83(1-2):241-48.