

# Bölüm 12

## DIYABET VE REJENERATİF TIP UYGULAMALARI

Suna KARADENİZ SAYGILI<sup>1</sup>

### GİRİŞ

Diyabet, dünya çapında endişe verici oranda yükselen bir grup metabolik hastalıktır. Tip 1 (juvenil diyabet), pankreasın insülin üretmediği diyabetin otoimmün versiyonudur, Tip 2 diyabet ise (yetişkin başlangıçlı diyabet) hücrelerin insülin direncinden kaynaklanmaktadır. Diyabetin her iki tipinde de yüksek kan şekere bağlı olarak böbrek yetmezliği, kardiyovasküler hastalık, retinopati, vb. gibi ilerleyici komorbiditeye yol açan komplikasyonlar gözlenmektedir. Metformin, sülfonil üre grubu ilaçların yanı sıra insülin enjeksiyonları da uygulanan mevcut tedavi protokolleridir. Mevcut tedavi protokollerinde spesifik bir hastalık genellikle ilaç olarak isimlendirilen bir bileşik ile tedavi edilmektedir. Böyle bir ilaç, biyolojik süreçleri modifiye etme özelliklerine sahiptir. Bu sayede ilaç, hastalığın şiddetini tamamen ortadan kaldırmakta veya azaltmaktadır. Çoğu zaman, hastalıklı koşulların tamamen ortadan kaldırılmasından ziyade hastalığın şiddetinde bir azalma sağlamaktadır. İleri diyabet vakalarında, tek başına ilaç veya insülin enjeksiyonları ile bunların kombinasyon halinde kullanılması kan şekerinin sabit bir seviyede kalmasını sağlayamamaktadır. Ayrıca, sık insülin enjeksiyonları hasta için oldukça zahmetli ve rahatsız edici bir durumdur. Klasik terapötik yöntemlerin bu tür bir sınırlamasını aşmak için, tıp bilimi alanında rejeneratif tıp kavramı ve uygulamaları getirilmiştir. Rejeneratif tıp uygulamalarından tüm organ ve adacık nakli diyabetik hastalarda glikoz kontrolünün sağlanmasında altın standart prosedürler haline gelmekle birlikte, uygun donör doku yetersizliği ve uzun süreli immunsupresyon tedavisi uygulanması sebebiyle bu tedavilerin geniş uygulama alanı sınırlanmaktadır. Kök hücre ve rejeneratif tıp uygulamaları sınırsız insülin üreten hücre kaynağı oluşturmak, insülin bağımsızlığını sağlamak için beta hücre replasmanının yaygın olarak uygulanmasına imkan verecektir. Bu nedenle, kök hücre uygulamaları diyabetle mücadelede kalıcı bir çözüm sunabi-

<sup>1</sup> Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, suna.saygili@ksbu.edu.tr

Günümüzde CincialTrials.gov sitesinde 1000'den fazla hematolojik hastalıklar, graft-versus-host hastalığı (GVHD), kardiyovasküler ve nörolojik hastalıklar, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklar gibi birçok hastalığın tedavisinde MKH uygulamaları denenmektedir. Bu klinik denemelerin 70 tanesi diyabet ve diyabete bağlı gelişen komplikasyonlarla ilişkilidir. Tip 1 diyabet vakalarında  $\beta$  hücre de-formasyonunun ve otoimmün yanıtın zayıflatılmasında etkili olduğu görülmüştür (26). Tip 2 Diyabet vakalarında MKH'lerin anti-enflamatuar özellikleri sayesinde, insülin direncinin ve hücre fonksiyon bozukluğunun iyileştirildiği gösterilmiştir (27).

## SONUÇ

Kök hücre tedavisi oldukça kompleks, çok fazla faktörden etkilenen ve halen güncel tıp araştırmalarının gözdesi olan popüler bir konudur. Hücrelerin izolasyonu, karakterizasyonu, seçiminin standart hale getirilerek terapötik performanslarının optimize edilmesi gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Perakakis N, Mantzoros CS. Immune therapy in type 1 diabetes mellitus attempts to untie the Gordian knot? *Metab Clin Exp* 2016;65:1278–85.
2. Bipasha B, Kishore RK, Sudheer S. Regenerative Medicine for Diabetes: Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells into Functional b-Cells In Vitro and Their Proposed Journey to Clinical Translation.
3. Tzakis, A., Ricordi, C., Alejandro, R., Zeng, Y., Fung, J., Todo, S., et al. (1990). Pancreatic islet transplantation after upper abdominal exenteration and liver replacement. *Lancet*, 336, 402–405.
4. Lacy, P. (1978). Workshop on Pancreatic Islet Cell Transplantation in Diabetes sponsored by the National Institute of Arthritis, Metabolism, and Digestive Diseases and held at the National Institutes of Health in Bethesda, Maryland, on November 29 and 30, 1977. *Diabetes*, 27, 427–429.
5. Shapiro, A., Lakey, J., Ryan, E., Korbitt, G., Toth, E., Warnock, G., et al. (2000). Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *The New England Journal of Medicine*, 343, 230–238.
6. Anazawa T, Saito T, Goto M, Kenmochi T, Uemoto S, Itoh T, et al. Long-term outcomes of clinical transplantation of pancreatic islets with uncontrolled donors after cardiac death: a multicenter experience in Japan. *Transplant Proc* 2014;46:1980–4.
7. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, Eggerman TL, Alejandro R, Bellin MD, et al. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2016;39:1230–40.
8. Lee AS, Tang C, Rao MS, Weissman IL, Wu JC. Tumorigenicity as a clinical hurdle for pluripotent stem cell therapies. *Nat Med* 2013;19:998–1004.
9. Kawamata S, Kanemura H, Sakai N, Takahashi M, GoMJ. Design of a tumorigenicity test for induced pluripotent stem cell (iPSC)-derived cell products. *Journal of clinical medicine* 2015;4:159–71.

10. D'Amour KA, Bang AG, Eliazer S, Kelly OG, Agulnick AD, Smart NG, et al. Production of pancreatic hormone-expressing endocrine cells from human embryonic stem cells. *Nat Biotechnol* 2006;24:1392–401.
11. Pagliuca FW, Millman JR, Gurtler M, Segel M, Van Dervort A, Ryu JH, et al. Generation of functional human pancreatic beta cells in vitro. *Cell* 2014;159:428–39.
12. Castaing M, Peault B, Basmaciogullari A, Casal I, Czernichow P, Scharfmann R. Blood glucose normalization upon transplantation of human embryonic pancreas into beta-cell-deficient SCID mice. *Diabetologia* 2001;44:2066–76.
13. Gregory, C.A., Prockop, D.J., Spees, J.L. Non-hematopoietic bone marrow stem cells: molecular control of expansion and differentiation. *Exp. Cell. Res.*, 2005; 306(2); 330335.
14. Karnieli O, Izhar-Prato Y, Bulvik S, Efrat S. Generation of insulin-producing cells from human bone marrow mesenchymal stem cells by genetic manipulation. *Stem Cells* 2007;25:2837–44.
15. Limbert C, Path G, Ebert R, Rothhammer V, Kassem M, Jakob F, et al. PDX1- and NGN3- mediated in vitro reprogramming of human bone marrow-derived mesenchymal stromal cells into pancreatic endocrine lineages. *Cytotherapy* 2011;13:802–13.
16. Xu L, Xu C, Zhou S, Liu X, Wang J, Liu X, et al. PAX4 promotes PDX1-induced differentiation of mesenchymal stem cells into insulin-secreting cells. *Am J Transl Res* 2017;9:874–86.
17. Gabr MM, Zakaria MM, Refaie AF, Ismail AM, Abou-El-Mahasen MA, Ashamallah SA, et al. Insulin-producing cells from adult human bone marrow mesenchymal stem cells control streptozotocin-induced diabetes in nude mice. *Cell Transplant* 2013;22:133–45.
18. Jafarian A, Taghikhani M, Abroun S, Pourpak Z, Allahverdi A, Soleimani M. Generation of high-yield insulin producing cells from human bone marrow mesenchymal stem cells. *Mol Biol Rep* 2014;41:4783–94.
19. Kim SJ, Choi YS, Ko ES, Lim SM, Lee CW, Kim DI. Glucose-stimulated insulin secretion of various mesenchymal stem cells after insulin-producing cell differentiation. *J Biosci Bioeng* 2012;113:771–7.
20. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:98–107.
21. Pearson JA, Wong FS, Wen L. The importance of the Non Obese Diabetic (NOD) mouse model in autoimmune diabetes. *J Autoimmun* 2016;66:76–88.
22. Yoshimatsu G, Sakata N, Tsuchiya H, Minowa T, Takemura T, Morita H, et al. The cotransplantation of bone marrow derived mesenchymal stem cells reduced inflammation in intramuscular islet transplantation. *PLoS One* 2015;10:e0117561.
23. Wu H, Wen D, Mahato RI. Third-party mesenchymal stem cells improved human islet transplantation in a humanized diabetic mouse model. *Mol Ther* 2013;21: 1778–86.
24. Berman DM, Willman MA, Han D, Kleiner G, Kenyon NM, Cabrera O, et al. Mesenchymal stem cells enhance allogeneic islet engraftment in nonhuman primates. *Diabetes* 2010;59:2558–68.
25. Ding Y, Xu D, Feng G, Bushell A, Muschel RJ, Wood KJ. Mesenchymal stem cells prevent the rejection of fully allogeneic islet grafts by the immunosuppressive activity of matrix metalloproteinase-2 and -9. *Diabetes* 2009;58:1797–806.
26. Meier JJ, Bhushan A, Butler AE, Rizza RA, Butler PC. Sustained beta cell apoptosis in patients with long-standing type 1 diabetes: indirect evidence for islet regeneration? *Diabetologia* 2005;48:2221–8.
27. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011;11:98–107.