

Klinisyen Bakış Açısı ile Nörolojide Kök Hücre Tedavileri / *Stem Cell* *Treatments in Neurology from the Clinician's Viewpoint*

Aksel Siva

Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Son yıllarda kök hücre tedavisi ile ilişkili deneysel çalışmaların tıbbın değişik alanlarında denenmesi ve bir yandan olumlu sonuçların bildirilmesi, diğer yandan kardiyak ve ortopedik bazı hastalıklarda uygulamaya geçilmesi nörolojik hastalar açısından da yeni bir tedavi umudu uyandırmıştır. Özellikle insanların adım adım kötüleşmelerini bilinçli olarak yaşadıkları ALS gibi nörolojik hastalıklarda ya da vasküler, inflamatuvar veya travmatik olaylar sonucu geri dönüşümü olmayan ciddi nörolojik fonksiyon kayıpları gelişenlerde "kök hücre tedavisi" bir sihirbazın sihirli değneğinin değmesi sonucunda gelişecek mucize bir düzelme beklentisini getirmiştir. Ancak günümüzde insanda herhangi bir nörolojik hastalıkta kök hücre tedavisi ile kayda değer kalıcı bir düzelme saptandığını gösteren ve uluslararası hakemli bir dergide yayınlanmış kontrollü bilimsel bir

makale yoktur.

Nörolojik hastalıklarda kök hücre tedavisi ile ilgili çalışmalar,¹ dışarıdan kök hücre transplantasyonu ve² endojen kök hücrelerin mobilizasyonu ve nörogeniz yoluyla çoğaltılması ve olgunlaşması yönlerinde geliştirilmektedir. İlk uygulamaya örnek olarak kronik inme hastalarında infarkt alanına stereotaktik olarak (doku kültüründe geliştirilen) özel kök hücrelerin implantasyonu ile ilgili bazı erken çalışmaları,¹ ya da inmenin erken döneminde intra-arteryel otolog "kök hücre" enjeksiyonlarının uygulandığı daha yeni çalışmaları gösterebiliriz.² İkinci tür uygulamalara örnek olarak akut inme tedavisinde "granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)" ile yapılan çalışmalardan söz edebiliriz.³ Kemik iliğinden kök (stem) ve öncül

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Prof. Dr. Aksel Siva
Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
Tel: 0212 414 35 94
asiva@tnn.net

(progenitor) hücrelerin periferik kan akımına mobilizasyonunu sağlayan G-CSF'nin beyinde nöro-protektif bir etki gösterdiği bilinmektedir.⁴⁻⁵ Ancak akut inmede insanda G-CSF ile bildirilen olumlu etkinin, kök hücrelerin infarkt alanına yönlendirmeleri ve burada angiogenezleri sonucu mu ortaya çıktığı, yoksa G-CSF'nin anti-inflamatuar ve anti-apoptotik etkilerine mi bağlı olduğu ya da ortak bir etkiyle mi sağlandığı henüz açıklığa kavuşmamıştır.^{3,6} Bu yöndeki çalışmalar günümüzde özellikle kök hücre mobilizasyonuna yönelik uygulamaların inme tedavisinde insanda uygulanabilir olduğuna, umut taşıdığına ancak etki mekanizmasının çok yönlü ve karmaşık olduğuna işaret etmektedir.

Parkinson hastalarında 1990'lı yıllarda uygulanan fetal mezensefalik hücre transplantasyonunun olumlu sonuçlar verebileceğini bildiren ilk çalışmaların zaman içinde değerlendirilmesi ve ardından yinelenen kontrollü çalışmalar sonucu bu uygulama ile hücrelerin bir kısmının canlılıklarını korumalarına karşın anlamlı ve kalıcı bir etkinin olmadığını saptandığını ve sonuç olarak bu yaklaşımın önerilemeyeceğinin bildirildiğini de anımsamak uygun olacaktır.⁷ Öte yandan ALS hastalarında medulla spinalise yapılan kök hücre nakillerinin "teknik açıdan" olabilirliği dışında olumlu klinik sonuçlar bildirilmemiştir.⁸ Kök hücre tedavisinden söz edildiğinde yaygın olarak anlaşılan, "hasta" dokuya değişik yöntemlerle verilen kök hücrelerin bu dokuda farklılaşarak hedef hücre haline dönüşmeleri, ölmüş veya hasar görmüş hücrelerin yerini alarak onların görevlerini üstlendikleri şeklindedir. Ancak bu değişimin oluşabilmesinin ilk koşulu kök hücrelerin implante edildikleri dokuda yaşamaları ve farklılaşabilecekleri doğru ortam koşullarını bulmaları ile başlamaktadır. Halbuki nörolojik modellerde sorun genelde daha bu aşamada başlamakta, nakledilen kök hücreler ya yeni ortamda yaşayamamakta ya da gerekli gelişimi gösterememekte ve "yeni sağlıklı hücreler" olarak işlevlerini yerine getirememektedirler. Bununla birlikte nörolojide kök hücre tedavisi farklı yönlerde umut verici gelişmeler göstermeye devam etmektedir.

Nitekim ALS ile ilgili deneysel çalışmalarda kök hücrelerin "dejenere olmakta olan motor nöron hücrelerinin yerini almadığı, ancak onları dejenerasyona uğratan etkenleri engelleyerek daha fazla ön-boynuz hücresinin hasarlanmasının önüne geçtikleri gösterilmiştir.⁹ Ayrıca "glioblastoma" ile ilgili hayvan modellerinde kök hücrelerin (nöral progenitor hücreler) beyindeki tümör dokusundan uzak alanlara implante edilseler bile tümöral dokuya doğru yönelerek salgıladıkları bazı maddelerle tümöral hücrelerin apoptotik ölümüne yol açtıkları belirlenmiştir.¹⁰ Bu ve benzer gözlem ve çalışmalar nörolojide "kök hücre" tedavilerinin farklı anlayışlarla da değerlendirilmesi gerçeğini ortaya çıkarmaktadır. Alzheimer, Parkinson Hastalığı ve Huntington Koresi gibi nöro-dejeneratif hastalıklar ile ilgili deneysel çalışmalar sürdürülmekte ve olumlu gelişmeler sağlanmaktadır.¹¹

Derginin bu sayısında Dr. Altıntaş ve Dr. Benbir, Multipl Skleroz (MS) hastalığında kök hücre uygulamalarını içeren tedavi yöntemlerini gözden geçirmektedirler.¹² Günümüzde dokuya nakil şeklindeki "kök hücre" uygulamalarının MS hastalığında daha çok oligodendrosit progenitor (OPG) hücreler üzerinde yoğunlaştıkları dikkati çekmektedir. Bu yaklaşımda amaç nakledilen hücrelerin olgunlaşarak yeni miyelin oluşturacak özellik kazanmaları ve hasarlanmış miyelinin yerini alarak sağlıklı miyelinin işlevlerini üstlenmesi ve böylece akson yıkımının da önüne geçmeleridir. Bununla birlikte Altıntaş ve Benbir'in işaret ettikleri gibi bu öncül hücrelerin deneysel modelde olgunlaşmış oligodendrositlere dönüşümden ziyade doğrudan remiyelinizasyonu sağlayabilecekleri de gösterilmiştir. Halbuki MS'in artık sadece bir miyelin hastalığı olmadığını göz önüne aldığımızda ve aksonal yıkımın erken, hatta bazen miyelindeki hasarın oluşumundan bile önce olduğunu gösteren verilerin ışığında OPG hücrelerin implantasyonundan beklentilerin ne olacağını bir daha gözden geçirmemiz gerekmektedir. Gerçekten de eleştirel bir yaklaşımla "aksonun" olmadığı yerde miyelin

yapan yeni hücrelerin olmasının ne kadar işe yarayacağını sorgulamak durumundayız. Başka bir bakış açısı ile yaklaşacak olursak, MS'in her şeklinde aksonal yıkımın her zaman ve her yerde, erken ve yaygın olmayacağını kabul ederek OPG hücrelerin bir yere kadar işe yarayabileceği ve "kurtarılabilir" aksonların kazanımlarının dahi önem taşıdığı öne sürülebilir. Burada "miyelin yapma" fikrinden biraz uzaklaşarak beklentilerin aslında bundan farklı olabileceğini tartışmak daha gerçekçi olacaktır. Nitekim OPG veya farklılaşmamış kök hücrelerin, hücre nakli ile dokuyu koruyacak faktörleri yapabilmeleri söz konusudur. Böylece "miyelin yapma" gibi mekanik bir beklentiden ziyade, süregiden hastalık aktivitesi nedeniyle zarar görmekte olan MSS dokusuna yönelik "nöroprotektif" bir etkinin gösterilmesi, MS ve benzeri hastalıklarda "kök hücre" tedavisinin uygulanması açısından anlam taşıyacaktır. Ancak burada anımsanacak bir başka özellik, gerek MS'in hayvan modelinde, gerekse insan dokusunda yapılan çalışmalarda, demiyelinizasyona uğrayan dokuda OPG hücrelerin kısmen de olsa varlıklarını korumaları ve hayvan modelinde zaman içinde sayısal olarak artabileceklerinin gösterilmesidir. Eğer insanda da durum böyle ise "OPG" hücrelerinin dışarıdan nakli gerçekten ne kadar gereklidir? Önemli olan -ister dışarıdan verilsin, ister kendine ait olsun- gelişip işlev görebilmeleri için önce ortamı buna uygun hale getirmek olmalıdır. Bu durumda büyük olasılıkla işe yarayacak hücreler sadece OPG'ler olmayacaktır. Görüldüğü gibi bugün elimizdeki veriler sınırlı olup sadece hipotetik beklentilerde bulunmamızı aşabilecek durumda değildir. Yale grubunun sınırlı sayıda MS'lide denediği Schwann hücre naklinin başarısız olduğu da unutulmamalıdır.

İlginç bir şekilde halen çoğu çalışmada bir tek hücre, bir tek etken, bir tek düşünce ile yola çıkılmaktadır. Başlangıçların "bir" ile sınırlı olduğu anlayışını artık bir kenara bırakıp sorunlara "çoğul" düşünce ve yaklaşımlarla çözüm arama zamanının çoktan geldiğini düşünmek durumundayız. Bilmecenin

parçalarını tek tek yaparak bir bütünü oluşturamayacağımızı, bilmecenin önce bütün olup parçalara bölünerek önümüze getirildiğini unutmamalıyız.

Altıntaş ve Benbir derlemelerinde MS'te hematopoetik kök hücre transplantasyonuna da artıları ve eksileri gözden geçirerek ayrıntılı olarak değinmektedirler. Multipl Skleroz'da uygulanımı tartışmalı olan bu yöntemin gerçek bir kök hücre tedavisi olarak algılanması da ayrı bir tartışma konusudur. Bu yöntemi, yoğun immünsüpresyon tedavisinin uygulanmasına olanak verecek bir yaklaşım olarak kabul etmek daha gerçekçi olacaktır. Kemik iliği repertuarının değişime uğrasa dahi hastalık davranışını değiştiremeyeceği, %10'lara varan tedavi ile ilişkili mortalitenin bildirilmesi, inflamatuvar hücrelerin tamamiyle yok edilemediği, nörodeje-nerasyonun ise önüne geçilmediği gerek otopsi, gerekse MR verileri ile gösterilen bu yöntemin hastalarda radikal bir düzelmeye sağlamadığı da bilinmektedir.¹³⁻¹⁵ Üstelik hematopoetik kök hücre transplantasyonu çalışmalarının yazarlarının da belirttiği gibi, günümüzde MS tedavisi için onay almış mitoxantrone gibi bir immünsüpresif tedavi grubu karşılaştırma grubunun olmaması da bu yöntemin üstünlüğü lehine bir yorumda bulunmamızı güçleştirmektedir. Bu veriler ışığında MS tedavileri arasında "hematopoetik kök hücre transplantasyonuna" bir seçenek olarak ne kadar sıcak bakılabileceği bireysel yaklaşıma açıktır.

Allogenik kök hücre tedavilerinin sonuçta "yabancı" bir implant oldukları ve dolayısıyla beraberlerinde doku reddini önlemeye yönelik immünsüpresif bir tedaviyi de gerektirdiği unutulmamalıdır. Bu nedenle allogenik kök hücre naklinin uygulandığı ve özellikle immun kökenli oldukları kabul edilen nörolojik hastalıklarda tedavi etkinliği değerlendirilirken bu "yandaş" tedavinin yeri de gözardı edilmemelidir.

Kök hücre tedavilerinde çok önemli bir diğer nokta, nakledilen hücrelerin tümöral gelişim gösterebilecek yönde çoğalıp değişime uğrama olasılığıdır. Bu

nedenle kök hücrelerinin bu şekildeki bir değişimine yönelik kontrol mekanizmalarını geliştirmeden insan çalışmalarını planlamak beraberinde böyle bir tehlike taşımaktadır.

Günümüzde nörolojik hastalıklarda kök hücre tedavisinin olumlu etkileri ile ilgili çalışmalar sadece deneysel / hayvan deneyleri ile sınırlı olmasına rağmen hastaların bu umutlarından yararlanarak gerek yurt dışında, gerekse ülkemizde bu tedavi yaklaşımını akademik ortamlar dışında ve maddi kazanç sağlamak üzere uygulayanlar ne yazık ki giderek çoğalmaktadır. Halbuki bilimsel çevrelerde sağlanan tüm gelişmelere rağmen klinik çalışmalara geçilmesi için halen erken olduğu düşünülmektedir.¹¹ Öte yandan kök hücre tedavilerinin sadece bilimsel değil, beraberinde sosyal ve dini açıdan da tartışmaları getirdiği unutulmamalıdır. Ancak burada olayın bu boyutuna değinmeden konunun "bilimsel etik" açısından önemini bir kez daha vurgulayarak yazımızı sonlandıralım. Nörolojik hastalıklarda uygulamalarının bilimsel olarak kanıtlanmış bir yararının henüz gösterilemediği "kök hücre tedavileri" ile ilgili çalışmaların, sadece yeterli teknik donanıma sahip akademik kurumlarda ve bu konuda deneyimli kişilerce gerçekleştirilmesinin önemi açıktır. Öte yandan bu tür çalışmalara kök hücre araştırmalarını hem bilimsel, hem de etik yönüyle denetlemeye ve onaylamaya yetkili yerel ve merkezi (Sağlık Bakanlığı) kuruluşlardan onay almadan başlanmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kondziolka D, Wechsler L, Goldstein S, et al. Transplantation of cultured human neuronal cells for patients with stroke. *Neurology* 2000;55:565-9
2. Laino C. News from The International Stroke Conference, *Neurology Today*, 2006;6 (7);14
3. Shyu W-C, Lin S-Z, Lee C-C, Liu DD, Li H. Granulocyte colony stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2006;174:927-933
4. Solaroglu I, Cahill J, Jadhav V, Zhang JH. A novel neuroprotectant G-CSF. *Stroke*. 2006;37:1123-1128
5. Borlongan CV, Hess DC. New hope for stroke patients: mobilization of endogenous stem cells. *CMAJ* 2006,174(7):954-5
6. Solaroglu I, Cahill J, Jadhav V, Zhang JH. Letter to the editor. *Stroke*. 2006;37:1655
7. Olanow, C.W. et al. *Ann. Neurol.* 2003;54,403-414
8. Mazzini L, Fagioli F, Boccaletti R, et al. Stem cell therapy in

amyotrophic lateral sclerosis: a methodological approach in humans. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003;4(3):133-4

9. Svendsen CN, Langston JW. Stem cells for Parkinson disease and ALS: replacement or protection? *NATURE MEDICINE* 2004;10:224-5
10. Shah K, Bureau E, Kim DE, Yang K, Tang Y, Weissleder R, Breakefield KO. Glioma Therapy and Real-Time Imaging of Neural Precursor Cell Migration and Tumor Regression. *Ann Neurol* 2005;57:34-41
11. Lindvall, O., Kokaia, Z. Stem cells for the treatment of neurological disorders. *NATURE* 2006,441:1094-6
12. Altıntaş A, Benbir G. Multipl Skleroz'da Kök Hücre Tedavisi: Deneyimler, Sorular ve Sorunlar. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2006
13. Inglese M, Mancardi GL, Pagani E, et al. Brain tissue loss occurs after suppression of enhancement in patients with multiple sclerosis treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:643-644.
14. Chen JT, Collins DL, Atkins HL, Freedman MS, Galal A, Arnold DL and the Canadian MS BMT Study Group. Brain atrophy after immunoablation and stem cell transplantation in multiple sclerosis. *NEUROLOGY* 2006;66:1935-1937
15. Metz I, Lucchinetti CF, Openshaw H, Garcia-Merino A, Lassmann H, Freedman M, Azzarelli B, Kolar, OJ, Atkins HL, Brück W. Multiple sclerosis pathology after autologous stem cell transplantation: ongoing demyelination and neurodegeneration despite suppressed inflammation. (platform presentation) *ECTRIMS 2006, Madrid*