

Kök Hücre ve Nöronal Rejenerasyon

Stem Cell and Neuronal Regeneration: Review

Şamil ÖZTÜRK,^a
İşıl AYDEMİR,^a
Kübra ERDOĞAN ÖZTÜRK,^a
Mahmud Mustafa ÖZKUT,^a
Hayrunnisa YEŞİL,^a
Tuncay VAROL,^b
İbrahim TUĞLU^a

^aHistoloji ve Embriyoloji AD,
^bAnatomi AD,
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Manisa

Geliş Tarihi/Received: 01.02.2013
Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Şamil ÖZTÜRK
Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji AD, Manisa,
TÜRKİYE/TURKEY
samilozturk16@hotmail.com

ÖZET Kök hücre araştırmaları konusunda bugüne kadar ulaşılan nokta gelecek için büyük umut vadetmektedir. Kök hücrelerin, hasar gören doku ve organların yenilenmesi amacıyla kullanımı önemli bir konu olarak gündemi işgal etmektedir. Sinir biliminde kök hücrelerin kullanımına ilişkin çalışmalar gözden geçirildiğinde, santral sinir sistemi ve çevresel sinir sistemi hastalıklarında son zamanlarda gelişen kök hücre kültürleri ve onların potansiyel rolünün araştırılması büyük ilgi uyandırmaktadır. İnsan vücudu hayatı boyunca aktif kalan çok sayıda kök hücre kaynaklarına sahiptir. Bu kök hücreler erişkin organizmada farklılaşarak dokuların yenilenmesinden sorumludurlar. Özellikle kemik iliği ve deri başta olmak üzere diğer birçok dokuda yüksek dönüşüm kabiliyeti olan kök hücreler çok fazla bulunur. Büyük umutlarla beklenen kök hücre nakli, çeşitli hastalıklarda klinik olarak başarılı bir şekilde test edilmiştir. Bu başarı hücre tedavisinde kök hücrelerin kullanılmasına ilişkin gelecek araştırmalara önemli bir teşvik edici unsur olmaktadır. Yakın geçmişe baktığımızda tamiri imkânsız gibi görünen Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı ve travmatik beyin hasarı gibi nörolojik durumların, günümüzde yapılan deneysel çalışmalarla taminin mümkün olabileceği görülmektedir. Ayrıca geçmişten beri inanılan santral sinir sistemi nöronlarının rejenerasyon yapma yeteneklerinin olmadığı görüşünün, yapılan çalışmalar sonucu yanlış olduğu anlaşılmıştır. Hâlen devam etmekte olan çalışmaların sonuçlarıyla, insan sinir sistemi hasarlarında etkin yenileyici tedavilerin bulunma olasılığı artık bir teori değil gerçekçi bir hedef olmaktadır. Bu derlemede, sinir sisteminde meydana gelen hasarlarda kök hücre tedavilerinin önemi ve olası potansiyeli ortaya konulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Uyarılmış pluripotent kök hücreler; sinir kök hücreleri; sinir yenilenmesi; sinir sistemi hastalıkları

ABSTRACT The point that has been reached up to now about stem cell researches holds a great promise for the future. The use of stem cells with the aim of renewal of damaged tissues and organs occupies the agenda as an important issue. When we review the studies about the use of stem cells in neuroscience, the stem cell cultures which have been developed on diseases of central nervous system and peripheral nervous system recently and to investigate their potential roles arouse a great interest. Human body has a large number of sources of stem cells which remain active throughout the lifetime. These stem cells are responsible for the renewal of tissues with differentiation on adult organism. There are lots of stem cells having high ability of conversion on many tissues especially on bone marrow and skin. Stem cell transplantation which was being anticipated with great hope was tested clinically in various diseases successfully. This success is an important stimulant for the oncoming studies about the use of stem cells in the treatment of cells. Looking back on the recent past, we see that thanks to the experimental studies carried on nowadays it is possible the treatment of such neurologic conditions as Huntington disease, Parkinson disease and traumatic brain injuries which were once seen as impossible to cure. Also, with the studies in recent years the misunderstanding of the inability of neurons in central system for regeneration is proved to be incorrect. The results of ongoing studies, the possibility of finding effective regenerative treatments on damages of human nervous system are no longer speculations but realistic aims. In this review the importance of stem cell therapies on the damages occurring in nervous system and their potentials are revealed.

Key Words: Induced pluripotent stem cells; neural stem cells; nerve regeneration; nervous system diseases

Canlıların içsel ve dışsal çevresini algılamasına yol açan, bilgi elde eden ve elde edilen bilgiyi işleyen, vücut içerisindeki hücreler ağı sayesinde sinyallerin farklı bölgelere iletimini sağlayan, organların, kasların aktivitelerini düzenleyen sisteme sinir sistemi denir. Sinir sistemi, vücudun en karmaşık sistemlerinin başında gelir. Nöronlar sinir sisteminin fonksiyonlarını yerine getiren özel hücreler olup, zarar görmeleri durumunda hem santral sinir sistemi (SSS), hem de periferik sinir sistemi etkilenecek hastalık oluşturmakta ve geri dönüşümü mümkün olmamaktadır. Bu nedenle bu hücrelerin yerine görev yapabilecek, kolayca ulaşılabilen, hızlı bir şekilde çoğalabilen ve farklılaşarak sinir hücresi gibi davranabilen hücreler yapabilmek en akılcı çözüm olacaktır. Kök hücre uygulamaları hem bilim adamlarının kaygılarını giderebilecek hem de klinisyenlerin gönül rahatlığı ile kullanabileceği bir çözüm ortağı olarak en ideal yaklaşım olarak gözükmektedir.

Kök hücreler, kendini yenileme özelliğine sahip olup vücut ve laboratuvar ortamlarında, uygun sinyaller aldıklarında, birçok özelleşmiş hücre tipine dönüşebilen farklılaşmamış hücrelerdir.¹⁻³ Ayrıca, bölünerek kendini yenileyen, sayılarını devamlı sabit tutan, kan, karaciğer ve kas gibi özelleşmiş ve farklılaşma yeteneğinde olan öncü nitelikteki hücrelerdir. Erişkin kök hücreleri, kordon kanından elde edilen kök hücreler ve embriyonik kök hücreler günümüzde bilinen üç temel kök hücrelerdir. Yetişkin kök hücreleri vücutta birçok doku ve organda bulunurlar ve buldukları bölgedeki hücrelerin hasar görmesi durumunda veya bu hücreler ömürlerini tamamladıkları zaman çoğalarak hasarlı kısmın onarılmasını sağlarlar.^{3,4}

İnsan vücudu hayatı boyunca aktif kalan çok sayıda kök hücre kaynaklarına sahiptir. Bu kök hücreler erişkin organizmada farklılaşarak dokuların yenilenmesinden sorumludurlar. Özellikle kemik iliği ve deri başta olmak üzere diğer birçok dokuda yüksek dönüşüm kabiliyeti olan kök hücreler çok fazla bulunur. Büyük umutlarla beklenen kök hücre nakli, çeşitli hastalıklarda klinik olarak başarılı bir şekilde test edilmiştir. Bu başarı, hücre tedavisinde kök hücrelerin kullanılmasına ilişkin gelecek araştırmalara önemli bir teşvik edici unsur

olmuştur. Ayrıca kazanılmış kemik iliği yetersizliği sendromlarında, allojenik hematopoetik kök hücre nakli ana tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır.^{4,5} Ancak kök hücrelerin klinik kullanımı yaygın hale gelmeden önce bu hücrelerin fizyolojisinin ve uzun vadeli güvenilirliğinin kontrol edilmesi gerekir. Bir diğer önemli nokta ise otolog hücre tedavisi ya da hastaya özel hücre naklinde yeterli miktarda hücreleri sağlayacak erişilebilir doku kaynaklarının belirlenmesidir. Bu aşamada yeni insan kök hücre kaynakları araştırmalarında, kök hücrelerin farklılaşma potansiyelleri ve in vivo güvenlik değerlendirmeleri elde edilecek sonuçların temel amacını oluşturacaktır.^{6,7}

Nöral kök hücreler erişkin insanda iki ana bölgede yerleşim gösterir. Birincisi hipokampusun gridentasının supgranüler zonu, ikincisi lateral ventrikülün supventriküler zonudur. Her iki bölge de erişimi çok zor olan bölgelerdir, sadece beyin cerrahisiyle invaziv olarak ulaşılabilir. Dahası beyin postpromoterinden alınan nöral kök hücre miktarının yetersiz olması durumunda otolog hücre terapisinin kullanılması göz ardı edilebilir.⁸

Günümüzde inme, spinal kord hasarı, Alzheimer, Parkinson, multipl skleroz, nörodejeneratif hasarlar ve amniyotropik lateral sklerozun da aralarında olduğu birçok yıkıcı sinir dokusu hasarı için etkin bir tedavi yöntemi henüz bulunmamaktadır. Sinir sistemi vücut fonksiyonlarını kontrol ederken meydana gelen nöral hasarlar, hem fizyolojik hem de psikolojik olarak hastayı etkiler ve hasta yakınları da dâhil olmak üzere topluma büyük bir sosyal yük oluşturur. Beyin hastalıkları için nöral yenilenmeye ilişkin tedavi büyük ilgi görmesine rağmen sinir dokusunun etkili bir şekilde rejenerasyon olmasında doğal zorluklar bulunmaktadır. Yetişkin bir insanda SSS'de bulunan milyarlarca nöron, binlerce sinaptik bağlantı yapabilir. Tıbbi açıdan baktığında bu karmaşık nöronal bağlantılar rejenerasyon için olağanüstü bir zorluk oluşturur. Ayrıca sinir dokusu tahrip olduğu zaman gliyal hücreler etkilenen bölge etrafında toplanmaya meyillidir ve gliyal skar dokusu oluştururlar. Böylece bu hücreler hasarlı bölgeye sızarak sinir liflerinin gelişmesini önler ve bölgenin yeniden innervasyonunu etkiler.⁹⁻¹¹

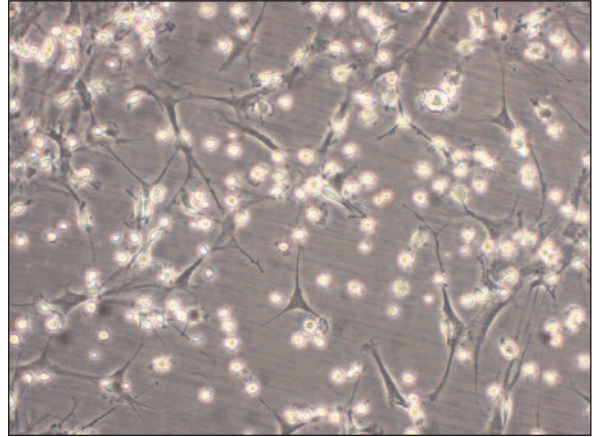
Son zamanlarda skar dokusunun üstesinden gelebilmek için önemli çalışmalar yapılmış ve bazı stratejiler geliştirilmiştir. Kemirgen ve primatlarda oluşturulan spinal kord hasarında bulbus olfaktor-
yustan elde edilen gliyal hücrelerin transplantasyonu ile hasarı ortadan kaldıran fonksiyonel iyileşmenin olduğu fark edilmiştir.¹² Fakat klinikte hastalara uygulanması henüz gerçekleşmemiştir.

KÖK HÜCRE TEDAVİLERİ

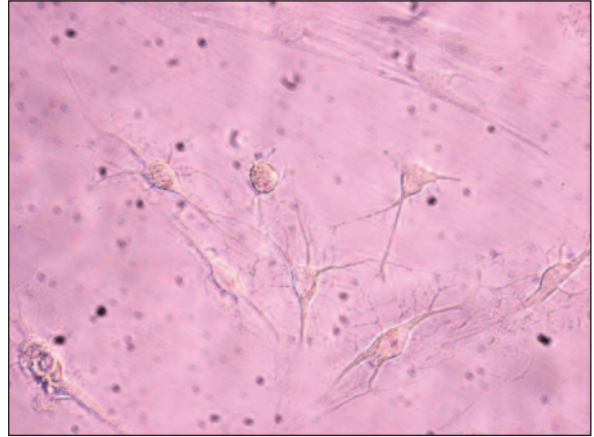
1. MEZENKİMAL KÖK HÜCRELER

Organizmada en çok mevcut olan ve insan kök hücrelerinin en karakteristik özelliğini taşıyan hücreler mezenkimal kök hücre (MKH)'lerdir. Mezodermal kökenli olan mezenkim kök hücreleri yağ dokusu, göbek kordonu, kemik iliğinin de aralarında bulunduğu birçok dokudan izole edilebilirler (Resim 1).¹³ MKH'ler, organizmada bağ dokusunun büyük bir çoğunluğunu oluşturan hücrelerin öncüleridir. Bu nedenle bağ dokuya, rejenerasyon olaylarında ideal aracılık eden yardımcı hücrelerdir. Ayrıca fazla olmaları, kolay bir metotla elde edilebilmeleri MKH'lerin nöral fenotipe sahip hücreler üretmede daha fazla kullanılabilirliği görülmüştür. Nöral farklılaşma, büyük bir hücresel farklılaşma bariyerini ihlal etmesine rağmen nöroektoderm kökenli olan mezodermden ayrıldığı birçok çalışmada rapor edilmiştir.¹⁴ Ancak nöral hücre fonksiyonlarının bu yolla elde edilen hücrelerde gerçekten olup olmadığı çok ciddi bir şüphe oluşturmaktadır.^{15,16}

Mezodermal MKH'lerin gerçekten nöronlara dönüşebildiklerine dair kanıtlar olmasına rağmen MKH ya da diğer kök hücrelerin nöral rejenerasyona katkılarının yanı sıra antiinflamatuvar sitokin sekresyonu gibi diğer mekanizmalarının da bilinmesi gerekir (Resim 2).^{17,18} MKH transplante edilen nöral dokularda, beyin hasarı ve inme oluşturulan birçok hayvan modelinde hasarın iyileştiği görülmüştür.¹⁹⁻²² Kemik iliğinden elde edilen MKH'ler de inme tedavisinde başarı ile uygulanmaktadır. Mezenkimal hücreler ile yapılan klinik öncesi çalışmalarda bu hücrelerin intraserebral, intraarteriyel ve intravenöz uygulamalarının olabileceği ve bunların tamamıyla da fonksiyonel düzelmelerin sağlanabileceği gösterilmiştir.²³



RESİM 1: Sığıçandan kemik iliği alınarak elde edilmiş stromal kök hücreleri (x100).



RESİM 2: Sığıçandan kemik iliği alınarak elde edilmiş stromal kök hücrelerinden farklılaştırılan sinir hücreleri (x100).

2. EKTOMEZENKİMAL KÖK HÜCRELER

Mezenkim, kraniofasial yapılar olan kas, kemik, kraniofasial sinir, diş, dil ve dental ektomezenkimal kök hücre (EMKH)'ler gibi yapıların oluşmasına katkıda bulunur. Böylece nöral krest ile ortak orjini paylaşırlar. EMKH'ler mezenkimal kökenli kök hücrelerinin aksine dental doku oluşumunda nöral progenitör protein belirteçlerini eksprese ederler. Bu gösteriyor ki EMKH'ler kendilerine özgü sinir hücrelerine yeniden farklılaşabilme kabiliyetlerini muhafaza edebilirler. Dental EMKH'ler periferik sinir sistemiyle aynı orjine sahip olduğundan dolayı sinir hücrelerine farklılaşma konusunda MKH'ler gibi diğer kök hücrelerden bir adım önde olduğu söylenebilir. Böylece uygun şartlar sağlandığında, gerçek anlamda

nöral ve gliyal hücrelere farklılaşması diğer kök hücrelerden daha ikna edici olabilmektedir.²⁴ Nöral kökene farklılaşma eğilimi, benzer farklılaşma yeteneği olan dental EMKH ve diğer nöral krest kök hücre (NKKH) tipi olan deri ve kıl follikülü gibi yapılar için ayırt edici bir özellik değildir.²⁵ EMKH hücrelerinin önemli bir özelliği, hem süt dişlerinde hem de kalıcı dişlerin dental pulpasında ve periodontumunda önemli miktarda varlığını sürdürmesidir. Ayrıca gerektiğinde odontoblastlarla yer değiştirerek dentin tabakasını korurlar.²⁶

3. EMBRİYONİK KÖK HÜCRELER

Memelilerde fertilizasyondan sonra oositin sekiz hücreli safhasındaki embriyonik kök hücre (EKH)'ler totipotent özelliklerini sürdürürler. Pluripotent EK hücreleri blastokistin iç hücre kitlesine yerleşirler ve ekstraembriyonik doku hariç germ yaprağının bütün hücrelerine dönüşebilirler.²⁷ EKH'ler transpalantasyon paradigmaları için umut verici olmasına rağmen etik açıdan, tümör oluşturma riski, kromozomal değişimleri yüzünden klinik uygulamaları için endişe edilmektedir.²⁸ İnsan EKH'lerinin nöronlara farklılaşabilmesi ve sinir kök hücrelerinin varlığının gösterilmesi nedeniyle belki sinir hücrelerini zedeleyen hastalıkların tedavisi mümkün olabilecektir. Önceki yıllarda fetüs beyin hücrelerinin nakli ile Parkinson hastalığının tedavisinde elde edilen başarılı sonuçlar belki embriyonik kök hücre teknolojisi yardımıyla daha da güçlenebilir.²⁹ Hayvan modelleri üzerinde yapılan çalışmalarda, embriyonik kök hücrelerden elde edilmiş nöron ve nöron öncü hücrelerinin alıcı organizmasında fonksiyonlarına devam ettiği, dokuda yaşadığı ve bölgeye uyum sağladığı gösterilmiştir.³⁰ Ayrıca EKH'ler vitronektin ve retinoik asit varlığında oligodentrositlere farklılaştırılmıştır. Daha sonra konakçıya transplante edilen bu hücrelerin in vivo ortamda elektrofizyolojik fonksiyonlar gösterebildikleri ve miyelinizasyonda etkin rol oynadıkları saptanmıştır.³¹

4. PREKÜRSÖR HÜCRELER

Prekürsör hücreler, progenitör hücrelerden türetilirler ve gliya ya da nöronların öncü hücreleridir. Sahip oldukları spesifik antijenleri ve morfolojileriyle tanınırlar. Prekürsör hücreler kendini yeni-

leyebilme kabiliyetindedir. Unipotent hücreler olarak adlandırılırlar ve sadece tek tip hücrelere farklılaşabilirler. Gliyal-koşullu prekürsör hücreler (GRP), sıçanlarda embriyonal 12 ve 14. gün arasında spinal kord transplantasyonlarında araştırılmıştır. GRP hücreleri farklılaşma özelliklerini kaybetmeden izole edilerek kültür ortamında kullanılabilirler.³² GRP astrositlerin iki farklı tipine de farklılaşabilirken nöronlara farklılaşamamıştır.³³ Nöronal-koşullu prekürsör hücreler (NRP) birçok nöron tipine farklılaşabilirken oligodentrosit ve astrositlere farklılaşamazlar.³⁴ Oligodentrosit perkürsör hücreleri gri ve beyaz maddede bulunabilirler. Spesifik kondroitin sülfat proteoglikan NG2, oligodentrosit belirteci olan O4 gibi belirteçleri eksprese ederler ve embriyonik, neonatal beyin ve medulla spinalisten izole edilebilirler.³⁵⁻³⁷

5. NÖRAL KÖK HÜCRELER

Nöral kök hücre (NKH)'ler nörojenik bölgelerden hipokampus ve lateral ventrikülden izole edilebildiği gibi nörojenik olmayan dokulardan da elde edilebilirler. Nöral kök hücre kaynağı oldukça kısıtlı olmasına rağmen motor nöronlar dışında hipokampal ve internöronlara farklılaşabildikleri gösterilmiştir. İn vivo olarak canlıya verildiklerinde ise sinaptik kontaklar yaptıkları ve aksiyon potansiyeli oluşturdukları bildirilmiştir.³⁸ Transplante edilen kök hücrelerin in vivo şartlarda hayatta kalması çok zordur. Dahası transplante edilen nöral hücrelerden ziyade gliyal hücreler daha çok hayatta kalabilirler.³⁹ Yapılan bir çalışmada indüklenen pluripotent hücrelerin %50'si başarılı bir şekilde nöronlara farklılaştırılmıştır. Ancak bu hücrelerin büyük çoğunluğu tümör gelişimi riskini taşımaktadır. Bu da şu anlama gelmektedir; insan EKH'lerden elde edilen primitif NKH'ler vasıtasıyla multipotent ve tümör oluşturan hücreler hayatta kalabilir.⁴⁰ Ayrıca embriyo gelişimi boyunca ektodermal tabakadan primitif nöroepitelyal hücreler (NE) farklılaşabilir. NE hücrelerden primitif nöral kök hücreleri (pNKH) geliştirilmiş ve bu özelliğin NKH'ler için spesifik olduğu belirtilmiştir.⁴¹⁻⁴³ pNKH hücrelerin geçiş safhasını temsil etse de EK hücrelerden NKH'ler gelişebilmektedir. En son yapılan çalışmalarda, yeni kimyasal kombinasyonlarla EKH'lerden pNKH'ler indüklenebilmiştir.⁴⁴

Son zamanlarda oluşturulan yeni kültür metodlarıyla insan EKH'lerden pNKH hücreleri elde edilebilmiştir. Transplante edilen insan pNKH'lerinin erişkin spinal kord hasarı oluşturulmuş sıçanlarda hasar bölgesine ve nöral tüpten gelişmekte olan tavuk SSS'ye entegrasyonunun olup olmadığı test edilmiştir. Enjeksiyonu takiben SSS gelişmiş olup, pNKH'lerin toplandığı nöral tüpün dorsal yüzünde bu hücrelerin kendiliğinden nöronlara farklılaştığı görülmüştür. Ayrıca sıçan spinal korduna nakledilen pNKH'lerin hayatta kalabildiği ve nöronlara farklılaşarak skar dokusu boyunca aksonal uzantılar oluşturduğu görülmüştür.⁴⁵

Epidermal kök hücreler, memeli embriyonik nöral krest kalıntıları ve postnatal kıl follikülerinin dip kısmında yerleşim gösterirler.⁴⁶ Kendini yenileyebilme potansiyeline sahip ve nöron, Schwann hücresi, düz kas hücresi, melanosit ve kondrosit gibi nöral krestten türetilen yapıları üretebilen multipotent kök hücrelerdir. Epidermal kök hücreler hastalardan kolaylıkla izole edilebilir, in vitro ve otolog transplantasyonda kullanılabilirler.⁴⁷

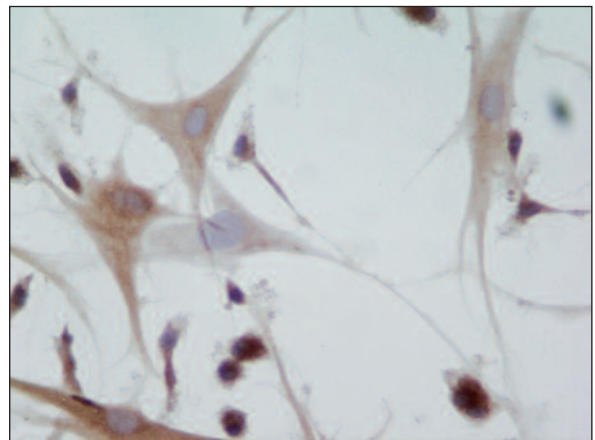
6. İNDÜKLENEN PLURİPOTENT KÖK HÜCRELER (İPKH)

İndüklenen pluripotent kök hücre (İPKH)'ler farklılaşan somatik hücrelerin yeniden programlanması ile elde edilirler. Fibroblast gibi fare ve insan somatik hücreleri tanımlanmış dört gen (Oct3/4, Sox2, c-Myc and Nanog and LIN28) tarafından seçillendirilir.⁴⁸ İPKH'ler üç germ yaprağını da ortaya çıkarabilmektedirler. Potansiyel klinik uygulama bağlamında, hastanın derisinden izole edilen İPKH otolog transplantasyonda kullanılabilir.⁴⁹ Ancak biyopsi ile deriden elde edilme oranı düşük olması ve özellikle İPKH greftlerinden şekillenen tümörler ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Dahası yapılacak çalışmalarda spinal kord hasarında İPKH greftinin etkinliğinin ve fizibilitesinin değerlendirilmesi gerekmektedir.^{50,51} Başka bir çalışmada da fare beyinine transplante edilen İPK hücrelerinin glutamaterjik, GABAerjik ve katekolaminerjik nöronlara farklılaşmasına neden olduğu bildirilmiştir.⁵²

Parkinson hastalığının tedavisine ilişkin insan İPK hücrelerle yapılan ilk çalışma, in vitro fibrob-

lastlardan üretilen insan İPK hücrelerinin dopaminerjik nöronlara farklılaştırılması sağlanarak in vivo olarak hayvan modellerinde denenmiştir.⁵³ Başka bir çalışmada ise, Parkinson modeli oluşturulmuş sıçanlara İPK hücrelerinden elde edilen dopaminerjik nöron popülasyonu transplante edildiğinde innervasyonun sağlandığı gösterilmiştir.⁵⁴ Yine tedavisi çok zor olan Rett sendromunda, hastalardan alınan fibroblastlardan İPK hücreleri üretilerek fonksiyonel nöronlara başarılı bir şekilde dönüştürülmüş ve insanda ilk defa Rett sendromunda hücresel tedavinin iyileştirici olabileceği gösterilmiştir.⁵⁵ Ayrıca İPK hücrelerinden elde edilen hücreler nörosferde bekletildikten sonra spinal kord hasarı oluşturulan farelere verildiklerinde remiyelinizasyon ve seratöjenik fibrillerin yeniden geliştiği görülmüştür.⁵⁶

İnsan dış apikal papillasından İPKH'leri üretilerek "transgene-free" İPKH'lerin immün yetersizliği olan farelere transplantasyonu ile üç germ tabakasını da temsil eden teratomlar meydana geldiği gösterilmiştir. Transgen eksizyonundan sonra embriyonik kök hücrelerinde TRA-1-60, TRA-2-49 ve OCT4 belirteçlerinin pozitif olarak kaldığı görülmüştür. Ayrıca nörojenik farklılaşmadan sonra hücrelerde nörona benzer nöral belirteçlerden nestin, β III-tubulin, NFM, NSE, NeuN, GRM1, NR1 ve CNPase eksprese ettiği görülmüştür (Resim 3).⁵⁷



RESİM 3: Sıçandan kemik iliği alınarak elde edilmiş stromal kök hücrelerinden farklılaştırılan sinir hücreleri (immünohistokimyasal olarak nestin pozitif hücreler, X200).

SONUÇLAR

Yakın geçmişe baktığımızda tamiri imkânsız gibi görünen Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı ve travmatik beyin hasarı gibi nörolojik durumların, günümüzde yapılan deneysel çalışmalarla tamirinin mümkün olabileceği görülmektedir. Önceden beri inanılan SSS nöronlarının rejenerasyon yapma yeteneklerinin olmadığı görüşünün, yapılan çalışmalar sonucu yanlış olduğu anlaşılmıştır. Aşlında SSS, aksonal dallanma ve sinaptik reorganizasyon şeklinde önemli bir oranda plastisite göstermektedir. Omurilikte hasar sonrası aksonlar yoğun rejenerasyona gider.

Son zamanlarda, erişkin omuriliğine göç edebilen ve çoğalabilen kök hücrelerin varlığı ve kök hücre transplantasyonu, köprüleme ve ekzojen bünyeye faktörlerin uygulanması gibi aksonal rejene-

rasyonu kolaylaştıran yöntemlerin, sinir sistemi kaynaklı hasarlarda belirgin ve anlamlı nörolojik iyileşmeler sağlayabilecekleri düşünülmektedir. Hâlen devam etmekte olan çalışmaların sonuçları, insan sinir sistemi hasarlarında etkin rejeneratif tedavilerin bulunma olasılığı artık bir tahmin değil gerçekçi bir hedef olmaktadır.

Sonuç olarak; günümüzde çözümü olmayan pek çok hastalığın tedavisinde kök hücrelerden yararlanılabilir. Bu bakımdan kök hücre teknolojisi, bir hücrenin ölmesi ya da görevini yapamaması sonucu gelişen hastalıkları (Spinal kord dejenerasyonu, Parkinson, Alzheimer vb.), yanmış vücut dokularının onarımını, organ nakillerini, bağışıklık sistemiyle ilişkili hastalıkların, bazı kanser türlerinin ve kalp kaslarının yenilenmesi gibi daha birçok hastalığın tedavisi için umut verici olacaktır.

KAYNAKLAR

- Baran OP, Nergiz Y, Bahçeci S. [Differentiation of umbilical cord blood and stromal origin cells to nerve cells]. *Dicle Medical Journal* 2007;34(3):233-8.
- Güneş AM. [Stem cell plasticity and use in medicine areas]. *Journal of Current Pediatrics* 2005;3(Suppl 1):36-42.
- Kansu E. [Stem cell biology and plastisitesinde current concepts]. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36(4):19-7.
- TÜBA Kök Hücre Çalışma Grubu. Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) Kök Hücre Çalışma Grubu. Kök Hücre Araştırmalarında Güncel Kavramlar. Sayı 7. Türkiye Bilimler Akademisi Raporları. Ankara: Şenol Matbaa; 2004. p.9-17.
- Bektaş O, Göker H. [Hematopoietic stem cell transplantation in acquired bone marrow failure syndromes]. *Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2011;4(1):74-81.
- Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G. Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med* 2010;363(2):147-55.
- Hayani A, Lampeter E, Viswanatha D, Morgan D, Salvi SN. First report of autologous cord blood transplantation in the treatment of a child with leukemia. *Pediatrics* 2007;119(1):e296-300.
- Ramón-Cueto A, Muñoz-Quiles C. Clinical application of adult olfactory bulb ensheathing glia for nervous system repair. *Exp Neurol* 2011;229(1):181-94.
- Greenow K, Clarke AR. Controlling the stem cell compartment and regeneration in vivo: the role of pluripotency pathways. *Physiol Rev* 2012;92(1):75-99.
- Bjorklund LM, Sánchez-Pernaute R, Chung S, Andersson T, Chen IY, McNaught KS, et al. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(4):2344-9.
- Chambers I, Smith A. Self-renewal of teratocarcinoma and embryonic stem cells. *Oncogene* 2004;23(43):7150-60.
- Chung Y, Klimanskaya I, Becker S, Li T, Maserati M, Lu SJ, et al. Human embryonic stem cell lines generated without embryo destruction. *Cell Stem Cell* 2008;2(2):113-7.
- Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: significant answers and significant questions. *Neuron* 2011;70(4):687-702.
- Väänänen HK. Mesenchymal stem cells. *Ann Med* 2005;37(7):469-79.
- Muñoz-Elias G, Marcus AJ, Coyne TM, Woodbury D, Black IB. Adult bone marrow stromal cells in the embryonic brain: engraftment, migration, differentiation, and long-term survival. *J Neurosci* 2004;24(19):4585-95.
- Lu P, Blesch A, Tuszynski MH. Induction of bone marrow stromal cells to neurons: differentiation, transdifferentiation, or artifact? *J Neurosci Res* 2004;77(2):174-91.
- Bertani N, Malatesta P, Volpi G, Sonogo P, Perris R. Neurogenic potential of human mesenchymal stem cells revisited: analysis by immunostaining, time-lapse video and microarray. *J Cell Sci* 2005;118(Pt 17):3925-36.
- Gebler A, Zabel O, Seliger B. The immunomodulatory capacity of mesenchymal stem cells. *Trends Mol Med* 2012;18(2):128-34.
- Prockop DJ, Oh JY. Mesenchymal stem/stromal cells (MSCs): role as guardians of inflammation. *Mol Ther* 2012;20(1):14-20.
- Kamada T, Koda M, Dezawa M, Anahara R, Toyama Y, Yoshinaga K, et al. Transplantation of human bone marrow stromal cell-derived Schwann cells reduces cystic cavity and promotes functional recovery after contusion injury of adult rat spinal cord. *Neuropathology* 2011;31(1):48-58.
- Ben-Ami E, Berrih-Aknin S, Miller A. Mesenchymal stem cells as an immunomodulatory therapeutic strategy for autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2011;10(7):410-5.
- Prockop DJ, Oh JY. Medical therapies with adult stem/progenitor cells (MSCs): a backward journey from dramatic results in vivo to the cellular and molecular explanations. *J Cell Biochem* 2012;113(5):1460-9.

23. Chang YC, Shyu WC, Lin SZ, Li H. Regenerative therapy for stroke. *Cell Transplant* 2007;16(2):171-81.
24. Chen A, Siow B, Blamire AM, Lako M, Clowry GJ. Transplantation of magnetically labeled mesenchymal stem cells in a model of perinatal brain injury. *Stem Cell Res* 2010;5(3):255-66.
25. Janebodini K, Horst OV, Ieronimakis N, Balasundaram G, Reesukumal K, Pratumvinit B, et al. Isolation and characterization of neural crest-derived stem cells from dental pulp of neonatal mice. *PLoS One* 2011;6(11):e27526.
26. Huang GT, Gronthos S, Shi S. Mesenchymal stem cells derived from dental tissues vs. those from other sources: their biology and role in regenerative medicine. *J Dent Res* 2009;88(9):792-806.
27. Amoh Y, Katsuoka K, Hoffman RM. The advantages of hair follicle pluripotent stem cells over embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells for regenerative medicine. *J Dermatol Sci* 2010;60(3):131-7.
28. Marcus AJ, Woodbury D. Fetal stem cells from extra-embryonic tissues: do not discard. *J Cell Mol Med* 2008;12(3):730-42.
29. Nussbaum J, Minami E, Laflamme MA, Virag JA, Ware CB, Masino A, et al. Transplantation of undifferentiated murine embryonic stem cells in the heart: teratoma formation and immune response. *FASEB J* 2007;21(7):1345-57.
30. Bjorklund LM, Sánchez-Pernaute R, Chung S, Andersson T, Chen IY, McNaught KS, et al. Embryonic stem cells develop into functional dopaminergic neurons after transplantation in a Parkinson rat model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99(4):2344-9.
31. Gil JE, Woo DH, Shim JH, Kim SE, You HJ, Park SH, et al. Vitronectin promotes oligodendrocyte differentiation during neurogenesis of human embryonic stem cells. *FEBS Lett* 2009;583(3):561-7.
32. TÜBA Kök Hücre Çalışma Grubu. Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) Kök Hücre Çalışma Grubu. Kök Hücre Araştırmalarında Güncel Kavramlar. Türkiye Bilimler Akademisi Raporları. 2. Baskı. Ankara: Şenol Matbaa; 2004. p.31-2.
33. Davies JE, Huang C, Proschel C, Noble M, Mayer-Proschel M, Davies SJ. Astrocytes derived from glial-restricted precursors promote spinal cord repair. *J Biol* 2006;5(3):7.
34. Han SS, Liu Y, Tyler-Polsz C, Rao MS, Fischer I. Transplantation of glial-restricted precursor cells into the adult spinal cord: survival, glial-specific differentiation, and preferential migration in white matter. *Glia* 2004;45(1):1-16.
35. Kalyani AJ, Rao MS. Cell lineage in the developing neural tube. *Biochem Cell Biol* 1998;76(6):1051-68.
36. Erceg S, Ronaghi M, Stojković M. Human embryonic stem cell differentiation toward regional specific neural precursors. *Stem Cells* 2009;27(1):78-87.
37. Cao Q, Xu XM, Devries WH, Enzmann GU, Ping P, Tsoulfas P, et al. Functional recovery in traumatic spinal cord injury after transplantation of multilineurotrophin-expressing glial-restricted precursor cells. *J Neurosci* 2005;25(30):6947-57.
38. Conti L, Cattaneo E. Controlling neural stem cell division within the adult subventricular zone: an APPEaling job. *Trends Neurosci* 2005;28(2):57-9.
39. Cao Q, He Q, Wang Y, Cheng X, Howard RM, Zhang Y, et al. Transplantation of ciliary neurotrophic factor-expressing adult oligodendrocyte precursor cells promotes remyelination and functional recovery after spinal cord injury. *J Neurosci* 2010;30(8):2989-3001.
40. Hofstetter CP, Holmström NA, Lilja JA, Schweinhardt P, Hao J, Spenger C, et al. Alodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome. *Nat Neurosci* 2005;8(3):346-53.
41. Nori S, Okada Y, Yasuda A, Tsuji O, Takahashi Y, Kobayashi Y, et al. Grafted human-induced pluripotent stem-cell-derived neurospheres promote motor functional recovery after spinal cord injury in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(40):16825-30.
42. Elkabetz Y, Panagiotakos G, Al Shamy G, Socci ND, Tabar V, Studer L. Human ES cell-derived neural rosettes reveal a functionally distinct early neural stem cell stage. *Genes Dev* 2008;22(2):152-65.
43. Smukler SR, Runciman SB, Xu S, van der Kooy D. Embryonic stem cells assume a primitive neural stem cell fate in the absence of extrinsic influences. *J Cell Biol* 2006;172(1):79-90.
44. Hitoshi S, Seaberg RM, Kosciak C, Alexson T, Kusunoki S, Kanazawa I, et al. Primitive neural stem cells from the mammalian epiblast differentiate to definitive neural stem cells under the control of Notch signaling. *Genes Dev* 2004;18(15):1806-11.
45. Li W, Sun W, Zhang Y, Wei W, Ambasadhan R, Xia P, et al. Rapid induction and long-term self-renewal of primitive neural precursors from human embryonic stem cells by small molecule inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(20):8299-304.
46. Zhao J, Sun W, Cho HM, Ouyang H, Li W, Lin Y, et al. Integration and long distance axonal regeneration in the central nervous system from transplanted primitive neural stem cells. *J Biol Chem* 2013;288(1):164-8.
47. Sieber-Blum M, Grim M, Hu YF, Szeder V. Pluripotent neural crest stem cells in the adult hair follicle. *Dev Dyn* 2004;231(2):258-69.
48. Sieber-Blum M, Hu Y. Epidermal neural crest stem cells (EPI-NCSC) and pluripotency. *Stem Cell Rev* 2008;4(4):256-60.
49. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, et al. Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 2007;318(5858):1917-20.
50. Salewski RP, Eftekharpour E, Fehlings MG. Are induced pluripotent stem cells the future of cell-based regenerative therapies for spinal cord injury? *J Cell Physiol* 2010;222(3):515-21.
51. Yamanaka S. A fresh look at iPS cells. *Cell* 2009;137(1):13-7.
52. Wernig M, Zhao JP, Pruszak J, Hedlund E, Fu D, Soldner F, et al. Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105(15):5856-61.
53. Swistowski A, Peng J, Liu Q, Mali P, Rao MS, Cheng L, et al. Efficient generation of functional dopaminergic neurons from human induced pluripotent stem cells under defined conditions. *Stem Cells* 2010;28(10):1893-904.
54. Hargus G, Cooper O, Deleidi M, Levy A, Lee K, Marlow E, et al. Differentiated Parkinson patient-derived induced pluripotent stem cells grow in the adult rodent brain and reduce motor asymmetry in Parkinsonian rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(36):15921-6.
55. Marchetto MC, Carroumeu C, Acab A, Yu D, Yeo GW, Mu Y, et al. A model for neural development and treatment of Rett syndrome using human induced pluripotent stem cells. *Cell* 2010;143(4):527-39.
56. Tsuji O, Miura K, Okada Y, Fujiyoshi K, Mukaino M, Nagoshi N, et al. Therapeutic potential of appropriately evaluated safe-induced pluripotent stem cells for spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(28):12704-9.
57. Zou XY, Yang HY, Yu Z, Tan XB, Yan X, Huang GT. Establishment of transgene-free induced pluripotent stem cells reprogrammed from human stem cells of apical papilla for neural differentiation. *Stem Cell Res* 2012;3(5):43.