

# İnme ve Kök Hücre Tedavisi

## Stroke and Stem Cell Therapy

Şafak S. KARAMEHMETOĞLU

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### Özet

Son zamanlara kadar merkezi sinir sistemi (MSS)'nde rejenerasyon olmadığı kabul ediliyordu. Son 10-15 yılda nöron ve astrositlerde rejenerasyonun mümkün olduğu bilimsel olarak ispatlanmıştır. Bunun sonucunda inme, travmatik beyin hasarı ve MSS'nin diğer hastalıklarında umut verici gelişmeler meydana gelmiştir. Bu konuda yapılan araştırmalar başlıca iki yol takip etmişlerdir; dışarıdan kök hücre nakli veya endojen kök hücrelerin aktive edilmesi. İnme gibi, MSS'nin her türlü hücrelerini etkileyebilen bir hastalık için çok ideal bir tedavi yöntemi olarak görünmesine rağmen, kök hücre tedavisi halen ciddi sorunlarla karşı karşıyadır. Kolay bulunan, bol, güvenli ve etkinliği klinik araştırmalarla bilimsel ortaya konmuş bir kök hücre kaynağı henüz ortaya konamamıştır. Kök hücrenin hangi durumlarda, kimlere ve nasıl uygulanacağı halen çok tartışmalıdır ve daha çok bilimsel araştırmaya gereksinim vardır. Kök hücre ile ilgili umut verici gelişmeler, rehabilitasyon çalışmalarının ihmal edilmesine neden olmamalıdır. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2006;52(Özel Ek B):B21-B22*

**Anahtar Kelimeler:** Strok, kök hücre, rejenerasyon

### Summary

Until recently, regeneration of the cells in central nervous system (CNS) was accepted as impossible. However, during the last 10-15 years, scientific evidence has been accumulated and regeneration of the neurons and astrocytes was proven. As a result, stem cell based therapies have been investigated in CNS disease such as stroke, traumatic brain injury and others. Two major lines of research were mainly used; transplanting exogenous stem cells and amplifying endogenous stem cells through neurogenesis. Although emerging as an ideal therapy in a disease as stroke which affects all kind of cells in CNS, multiple problems occurred. Despite its great potential, an easily obtainable, abundant, safe and clinically proven source of stem cells has not been available yet. Many scientific studies are needed to be done before attempting to use stem cells in stroke. Despite these hopeful improvements in stem cell therapy in CNS, rehabilitation of stroke need not to be neglected because stem cell therapy would be more useful for those patients who received proper rehabilitation until the transplantation. *Turk J Phys Med Rehab 2006;52(Suppl B):B21-B22*

**Key Words:** Stroke, stem cell, regeneration

Merkezi sinir sistemi (MSS) 100 milyardan fazla hücre içerir. Bu hücrelerin de ayrıca, 10.000'den fazla alt tipi vardır. Bu hücreler neredeyse sayılamayacak kadar çok bağlantıları ile birbirleri ile haberleşirler. İnmede beyinde bulunan her türlü hücre etkilenebileceği gibi bunların bağlantıları da bozulabilir (1).

Kök hücre, her türlü hücreyi üretebilen, farklılaşmamış ve karmaşık bir hücredir. Uygun büyüme ortamında oluşur ve 200'den fazla dokuyu meydana getirir. Kendini yenileyebilir, hasarlı doku ve organları tamir edebilir.

Son zamanlara kadar, erişkinlerin beyinde rejenerasyon olamayacağı kabul ediliyordu. Geçtiğimiz 10-15 yılda yapılan araştırmalar, nöron ve astrositlerin erişkin memeli hücrelerinden yeniden oluşturulabileceğini ortaya koymuştur (2). MSS'nin plastisitesi ve rejenerasyon özelliğine dayanarak, inme, travma-

tik beyin hasarı ve Parkinson hastalığı gibi MSS'nin dejeneratif hastalıklarında bazı kök hücre tedavisi yöntemleri geliştirilmiştir. Kök hücre uygulamalarına ait araştırmalar iki yönde gelişmiştir (3,4):

1. Dışarıdan kök hücre nakli

2. Endojen kök hücrelerin daha aktif hale getirilmeleri

Kök hücrelerin nöron, astrosit ve oligodendrositlere dönüşme yeteneklerinin çok gelişmiş olması nedeni ile kullanımları umut vaat etmektedir. İnme gibi MSS'deki her çeşit hücreyi ve bağlantıyı etkileyebilecek hastalıklarda çok yetenekli kök hücrelerin kullanılması en uygun tedavi yöntemi gibi gözükmemektedir. Ancak, kolayca elde edilebilir, güvenli, bol ve bilimsel klinik çalışmalarla etkinliği kanıtlanmış bir kök hücre kaynağı henüz elde edilememiştir.

Sinir hücresi insan vücudunun en karmaşık hücresidir. Kök hü-

releri istenildiği şekilde sinir hücrelerine dönüştürmek ve işlevsel bir hale getirmek, sanıldığından daha zordur.

Kök hücrelerin çok çeşitli olması nedeniyle, ayrıştırılma tekniği, ayırıştırma ve bölünmenin başlamasındaki zamanlama, kimlere, nasıl uygulanacağı gibi konular henüz çok tartışmalıdır.

Haziran 2000'de, İsveç'in Karolinska Enstitüsü'nde yapılan araştırmalarda çeşitli dokulardan alınan hücrelerin uygun ortam bulduklarında kök hücrelere dönüşebildikleri gösterildi. Beyinden alınan hücreler kan hücrelerine, kemik iliğinden alınanlar kan hücrelerine dönüşebildiler.

Kök hücre transplantasyonları, özellikle, inme geçirmiş olan ve doku plazminojen aktivatörü uygulanabilecek olan ilk 3 saati geçirmiş hastalarda uygulanabilir.

1998 yılında yapılan bir çalışmada, orta serebral arterleri tıkanıldıktan 4 hafta sonra erişkin farelere, nöral progenitör hücreler olarak kabul edilen nöroteratokarsinoma (NT2N) hücreleri verilmiş ve anlamlı motor ve kognitif iyileşmeler ortaya konmuştur (5).

Daha sonra, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) onaylı, 12 adet inmeli hastanın alındığı, küçük ve açık bir çalışmada, NT2N hücre transplantasyonu yapılmıştır. Bu çalışma, inmeli hastalarda kök hücre transplantasyonunun uygulanabilir ve genel olarak güvenli olduğunu ortaya koymuştur (6).

Endojen kök hücrelerin daha aktif hale getirilmesi ile hasarlanmış beyin reinnervasyonu ve bozulmuş nöronal bağlantıların yeniden düzenlenmesi bir diğer etkili olabilecek seçenektir. Vücutta doğal olarak bulunan kök hücrelerin buldukları yerden mobilize edilmeleri, cerrahi travma, doku reddi, hücre proliferasyonunun kontrol edilememesi, tümör oluşumu, embriyonik ve nonembriyonik hücre kullanılması gibi çeşitli sakıncalar oluşturabilecek durumlara bağlantılı olabilecek kök hücre transplantasyonuna göre çok daha güvenlidir. Üstelik bu yöntemin bilimsel destekleri daha fazladır. Serebral iskemide kök hücre transplantasyonu nörojenesisin arttığı gösterilmiştir (7). Ancak, bu tür bir hastalık sonucu oluşan nörojenesis çoğunlukla yeterli olmamakta ve ilave bir girişimle MSS'deki tamir sürecine yardımcı olunması gerekmektedir. Bunun için çeşitli yöntemler yanında egzersizin de nörojenesis arttırdığı gösterilmiştir (8).

Birçok kök hücre mobilize edici ajan içinde, granülosit-koloni stimüle edici faktör (G-CSF) özellikle ön plana çıkmıştır. FDA tarafından onaylanmış olan G-CSF'nin verilmesi ile kök hücreler kemik iliğinden periferik kana mobilize olmakta ve beyine yerleşerek düzeltici veya koruyucu bir etki gösterebilmektedir. İlave olarak, G-CSF'nin bilinen antiinflamatuar ve anjiyogenezis yapıcı etkileri yanında nöroprotektif özelliği de vardır. Yapılan deneylerde bir çalışmada, orta serebral arter tıkanması ile inme oluşturulan farelerde, ilk 30 dakika içinde verildiğinde G-CSF'nin enfarkt alanını %47 azalttığı gösterilmiştir (9).

Shyu ve ark. (10) iskemik inme geçiren hastalarda, G-CSF'nin tedavi edici etkisini değerlendirmiştir. *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) ile 9-20 arasında değerlendirilen hastalar, ilk 7 gün içinde, randomize olarak 5 günlük G-CSF 15 µg/kg/gün ile tedavi (7 hasta) ve rutin uygulama (3 hasta) gruplarına ayrılmıştır. On iki aylık takip sonunda, NIHSS, Avrupa İnme Skalası, Avrupa İnme Skalası Motor Subskalası ve Barthel indeksi ile değerlendirilmiş ve anlamlı farklılık bulunmuştur. Fonksiyonel aktivitenin pozitif emisyon tomografisi ile değerlendirilmesinde de iskemik alandaki metabolik aktiviteyi gösteren fluorodezoksiglukoz tutulumu anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Dahası, metabolik aktivite ile motor skorlar arasında pozitif korelasyon ortaya konmuştur. Kolay tolere edilen baş ağrısı ve kemik ağrısı dışında herhangi bir yan etkiye de rastlanmamıştır. Vaka sayısının azlığı nedeni ile elde edilen sonuçlar tartışılabilir. Ancak, ileri çalışmalara öncülük edebilecek değerli bilgiler vermiştir.

Bu çalışmada, ilk gün G-CSF verilenler daha sonra verilenlere göre daha fazla iyileşmişlerdir. G-CSF'nin tedavi edici etkisi, kan beyin bariyerinden, beyin içindeki iskemik bölgeye ulaşabilmesinden, kemokinler, reseptörleri, sitokinlerden etkilenebilir. G-CSF'nin opti-

mal dozu da belirlenmesi gerekenler arasındadır. G-CSF'nin, büyüme faktörleri ve nörotropik faktörleri nasıl etkilediği de araştırılması gereken diğer konulardır.

Eritropoietin reseptörlerinin nörojenesis ve nöroproteksiyonda önemli roller üslendiği deneysel hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (11).

Bir diğer çalışmada, G-CSF ve CSF'nin, farelerde, sitokinleri artırarak nöronal hücrelerin rejenerasyonunu sağladığı ortaya konmuştur (12).

Gamma-aminobütirik asit (GABA) artışı sağlayan kemik iliği stromal hücrelerinin, farelerde oluşturulan iskemik inmelerde nöral dokunun rejenerasyonunu sağladığı gösterilmiştir (13).

İntraserebral olarak verilen periferik kök hücrelerinin beta-1 integrin yoluyla anjiyogenezis oluşturarak nöroplastisiteyi arttırdığı ortaya konmuştur (14).

Sistemik lupus eritematozuslu bir hastada transvers myelit ve aseptik menenjit gelişmesi üzerine uygulanan olog kök hücre mobilizasyonu ile tam remisyon elde edilmiştir (15).

İnmede kök hücre tedavisi ileri derecede umut vermektedir. Ancak, daha çok bilimsel araştırmaya gereksinim vardır (16). Şu an için tavsiye edilen rehabilitasyon çalışmalarının ihmal edilmemesidir. Çünkü, kök hücre uygulansa da rehabilitasyon her zaman için gerekli olacaktır.

## Kaynaklar

1. Brandstater ME. Stroke rehabilitation. In: DeLisa JA, Gans BM, editor. Rehabilitation Medicine. Third Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1999. p. 1165-89.
2. Reynolds BA, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the mammalian central nervous system. *Science* 1992;255:1707-10.
3. Hess DC, Hill WD, Carroll JE, Borlongan CV. Do bone marrow cells generate neurons? *Arch Neurol* 2004;61:483-5.
4. Haas S, Weidner N, Winkler J. Adult stem cell therapy in stroke. *Curr Opin Neurol* 2005;18:59-64.
5. Nishino H, Borlongan CV. Restoration of function by neural transplantation in the ischemic brain. *Prog Brain Res* 2000;127:461-76.
6. Nelson PT, Kondziolka D, Wechsler L, Goldstein S, Gebel J, DeCesare S, et al. Clonal human (hNT) neuron grafts for stroke therapy: neuropathology in a patient 27 months after implantation. *Am J Pathol* 2002;160:1201-6.
7. Sun Y, Jin K, Xie L, Childs J, Mao XO, Logvinova A, et al. VEGF induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal ischemia. *J Clin Invest* 2003;111:1843-51.
8. van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nat Neurosci* 1999;2:266-70.
9. Schabitz WR, Kollmar R, Schwanager M, Juettler E, Bardutzky J, ScholzkeMN, et al. Neuroprotective effect of granulocyte colony-stimulating factor after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2003;34:745-51.
10. Shyu WC, Lin SZ, Lee CC, Liu DD, Li H. Granulocyte colony-stimulating factor for acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2006;174:7:927-33.
11. Tsai PT, Ohab JJ, Kertesz N, Groszer M, Matter C, Gao J, et al. A critical role of erythropoietin receptor in neurogenesis and post-stroke recovery. *J Neurosci* 2006;26:1269-74.
12. Kawada H, Takizawa S, Takanashi T, Morita Y, Fujita J, Fukuda K, et al. Administration of hematopoietic cytokines in the subacute phase after cerebral infarction is effective for functional recovery facilitating proliferation of intrinsic neural stem/progenitor cells and transition of bone marrow-derived neuronal cells. *Circulation* 2006;113:701-10.
13. Shichinohe H, Kuroda S, Yano S, Ohnishi H, Tamagami H, Hida K, et al. Improved expression of gamma aminobutyric acid in mice with cerebral infarct and transplanted bone marrow stromal cells: an autoradiographic and histologic analysis. *J Nucl Med* 2006;47:486-91.
14. Shyu WC, Lin SZ, Chiang MF, Su CY, Li H. Intracerebral peripheral blood stem cell (CD34+) implantation induces neuroplasticity by enhancing beta 1 integrin-mediated angiogenesis in chronic stroke rats. *J Neurosci* 2006;26:3444-53.
15. Lehnhardt FG, Scheid C, Holtik U, Burghaus L, Neveling M, Impekoven P, et al. Autologous blood stem cell transplantation in refractory systemic lupus erythematoses with recurrent longitudinal myelitis and cerebral infarction. *Lupus* 2006;15:240-3.
16. Borlongan CV, Hess DC. New hope for stroke patients: mobilization of endogenous stem cells. *CMAJ* 2006;174:954-5.