

Hematopoetik Kök Hücre Biyolojisi

Hematopoietic Stem Cell Biology

Dr. İsmail KOÇYİĞİT^a
Dr. Leylagül KAYNAR^a
Dr. Mustafa ÇETİN^a

^aHematoloji BD,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
KAYSERİ

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. İsmail KOÇYİĞİT
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji BD, KAYSERİ
kocyigit@mynet.com

ÖZET İnsan vücudunda hergün normal hücre döngüsünde kaybolan kan hücrelerini yerine koymak için milyonlarca eritrosit, lökosit ve platelet üretilir. Hemostatik mekanizmalar bir şekilde kanama veya enfeksiyon gibi tetikleyici stres unsurlarına cevap olarak lökosit yapımını artırırken, stres kaybolduğunda bu hücreler normal üretim seviyelerine döner. Kan hücrelerinin üst düzey organizasyonla üretimi ve dengenin sürdürülmesi hematopoez olarak isimlendirilir. Hematopoezin olduğu kadar hematopoetik kök hücrelerin biyolojisinin anlaşılması hematolojik maligniteler, konjenital bozukluklar, kemoterapi ile ilgili sitopeniler ve kan ve kemik iliği transplantasyonunda daha etkin tedavilerin gelişmesinde önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Hematopoetik kök hücreler, hematopoez ve plastisite

ABSTRACT Each day the human body produces billions of new white blood cells, red blood cells, and platelets to replace blood cells lost to normal cell turnover processes. A variety of homeostatic mechanisms allow blood cell production to respond quickly to stresses such as bleeding or infection and then return to normal levels when the stress is resolved. The highly orchestrated process of blood cell production and homeostasis is termed hematopoiesis. Understanding the biology of hematopoietic stem cells as well as hematopoiesis is important to developing improved treatments for hematologic malignancies, congenital disorders, chemotherapy-related cytopenias, and blood and marrow transplants.

Key Words: Hematopoietic stem cells, hematopoiesis and plasticity

Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 2008, 1(2):16-22

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NEDİR ?

Kanın hücresel elemanlarını ve immün hücreleri yapılandırıp şekillendiren hücreler, hematopoetik kök hücreler (HKH) olarak bilinirler. HKH'ler kanın yenilenmesinde rol alan milyarlarca yeni kan hücresinin üretilmesinde görevlidirler. Dolaşımdaki kök hücrelerinin ilk bulunuşu ve bilimsel tanımlanması 1945'te letal doz radyasyona maruz kalan insanlar üzerine yapılan çalışmalarla olmuştur. Özellikle Till ve McCulloch; farelerde letal doz radyasyon çalışmaları ile fareleri ölümden kurtarmak için sağlıklı donör hayvanlardan alınan kemik iliği hücre ekstrelerini kullanarak kanın kendini yenilemesinde görevli olan bileşenleri ortaya çıkardılar. Böylece HKH'deki iki önemli özelliği olan kendisini yenileyebilme (proliferasyon) ve kan hücrelerinin bütün farklı tiplerini üretebilme kabiliyetini (differansiasyon) tanımladılar. HKH, kan yada kemik iliğinden izole edilen, kendini yenileyebilen, özel hücrelerden ayırt edilebilen, ve kemik iliğinden çıkarılarak

dolaşımdaki kana mobilize edilebilen, ayrıca apopitoz olarak adlandırılan programlı hücre ölümüne maruz kalabilen bir hücredir. (apopitoz = hücrelerin zararlı yada gereksiz ise kendi kendine yıkımı olarak adlandırılan bir süreç). Her 10,000-15,000 kemik iliği hücrelerinin ve dolaşan kan hücrelerinin 1/100,000'inin hematopoetik kök hücre olduğu düşünülmektedir (Şekil 1).

Bilim adamları HKH'lerin kendisini yenilediği ve hemostazı sağladığını kanıtlamak için çeşitli testler geliştirdiler. Kendi kan üretim hücrelerini öldürmeye yetecek kadar radyasyon verilen bir fareye bu hücrelerin enjekte edilmesiyle farenin iyileşmesi ve kan hücrelerinin bütün tiplerinin yeniden yapılanması (engraftment), nakledilen hücre komponenti içinde kök hücrelerin varlığının kabul edilmesine esas teşkil eder. Çalışmalar iki tür HKH olabileceğini ortaya çıkardı. Eğer transplantasyon yapılmış fareden alınan kemik iliği hücreleri, bir başka letal dozda radyasyona tabi tutulan fareye transplantasyon yapıp hematopoetik sistemi oluşturup idame ettirebiliyor ise, bu hücreler kendisini yenileyebilen (self-renewal) *Uzun-dönem Kök Hücreler (UD-HKH)* olarak; kemik iliğinden alınan diğer bir kısım hücreler kan hücrelerinin bütün farklı tiplerini hızlıca oluştururlar fakat normal koşullar altında uzun dönem kendilerini yenileyemezler, bunlar ise *Kısa-Dönem Kök Hücreler (KD-HKH)* [bunlar aynı zamanda *projenitör (yada prokürser) hücrelerdir*] olarak tanımlanır. Multipotent projenitör veya prokürser hücreler nispeten olgunlaşmamış hücrelerdir ve alınmış olduğu dokuyu kısıtlı yenileyebilme kabiliyetindedir, dokunun tamamının yapılanmasını (restore ve replase) gerçekleştirirler bile idame edemezler. Örneğin; bir kan projenitör hücresi sadece kırmızı kan hücre yapabilme yeteneğine sahiptir. (Bakınız: Resim 1). Harrison ve ark., farelerden alınan kısa dönem kan-projenitör hücrelerinin 3-4 ay boyunca hematopoezi sağlayabileceğini bildirmişlerdir. İnsanlardaki kısa dönem kök hücrelerin ömür uzunluğu tam olarak belirlenmemiştir. Kendisini yenileme kapasitesi olan gerçek bir kök hücresi bir organizmanın yaşam döngüsüne girdiğinde kendisini yenileyebilmelidir. Bu uzun dönem çoğalma yetenekleri, HKH bazlı hücre terapilerinin gelişmesinde en önemli noktalarlardır.

Irving Weisman ekibi 1988 yılında ilk defa fare HKH'lerini izole etmekle kalmadı, daha sonraki çalışmalarda ilk defa kendi kendini yenileyebilme yeteneği olan UD-HKH, KD-HKH ile birlikte olgunlaşma basamaklarının sonraki süreçlerinde rol alan, kendini

yenileyebilme yeteneği çok az ve önemsiz olan bir grup erken ve geç multipotent projenitör hücrelerin yüzeylerindeki antijenik belirteçleri de tanımladılar. Bunlar,

UD-HKH: CD34⁻, SCA-1⁺, Thy1.1^{+/lo}, C-kit⁺, lin⁻, CD135⁻, Slamf1/CD150⁺

KD-HKH: CD34⁺, SCA-1⁺, Thy1.1^{+/lo}, C-kit⁺, lin⁻, CD135⁻, Slamf1/CD150⁺, Mac-1 (CD11b)^{lo}

Erken MPH: CD34⁺, SCA-1⁺, Thy1.1⁻, C-kit⁺, lin⁻, CD135⁺, Slamf1/CD150⁻, Mac-1 (CD11b)^{lo}, CD4^{lo}

Geç MPH: CD34⁺, SCA-1⁺, Thy1.1⁻, C-kit⁺, lin⁻, CD135^{high}, Slamf1/CD150⁻, Mac-1 (CD11b)^{lo}, CD4^{lo}

HEMATOPOETİK KÖK BELİRTEÇLERİ

HKH'ler fenotipik olarak küçük hücreler olup; sıra belirteçleri olmamakla birlikte vital boyalar ile (örn: rhodamine 123 or Hoechst 33342) soluk boyanır ve yüzeylerinde çeşitli sıra tanımlama grup serilerini (CD: cluster of differantation) gösteren antijenik belirteçleri: CD34, CD38, CD90, CD133, CD105, CD45 yanısıra c-kit- kök hücre faktör reseptörü taşırlar.

HKH'ler oluşturdukları kan hücrelerinin yüzeylerinde farklı olgunlaşma süreçlerinde ortaya çıkan 13-14 farklı sıra tanımlama grup serilerini taşırlar. Bu grup serileri myeloid sıra için; CD13-Cd33, eritroid seri için; CD71, B hücreleri için; CD19, megakaryositleri için; CD61, kapsamaktadır.

Fare HKH: CD34^{lo/-}, SCA-1⁺, Thy1.1^{+/lo}, CD38⁺, C-kit⁺, lin⁻

İnsan HKH: CD34⁺, CD59⁺, Thy1/CD90⁺, CD38^{lo/-}, C-kit^{-/lo}, lin⁻

HKH kolonileri ve dizilerin adlandırılması: 1948 and 1950 arasında, CCNC [The Committee for Clarification of the Nomenclature of Cells] kan ve kan oluşturan dokuların hücrelerini tanımladığı bildirilerinde; erken **evrelerden olgun fonksiyonel hücrelere kadar gelişim basamaklarını tanımlanmasında yararlı bir terminoloji geliştirdiler. Buna göre;**

[root]blast ⇒ kök blast

pro[root]cyte ⇒ öncü hücre

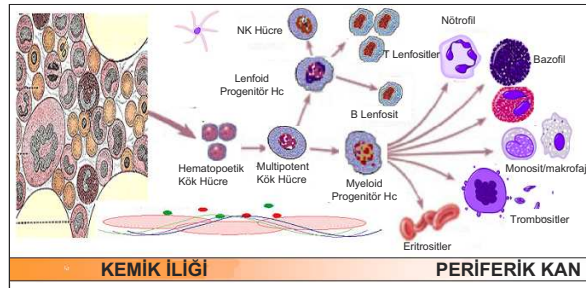
[root]cyte ⇒ erken hücre

meta[root]cyte ⇒ ara hücre

mature cell name ⇒ olgun hücre

TABLO 1: CCNC'e göre HKH kolonileri ve dizileri.

Yönelim	lenfo	Eritro	Granulo	Monosito	Megakaryo
Diziler	Lenfoid	Myeloid	Myeloid	Myeloid	Myeloid
CFU	CFU-L	CFU-E	CFU-GM	CFU-GM	CFU-Me
Süreç <işlev>	Lenfo <poez>	Eritrosito <poez>	Granulosito <poez>	Monosito <poez>	Megakaryosito <poez>
Kökler <blast>	Lenfo <blast>	ProEritro <blast>	Myelo <blast>	Mono <blast>	Megakaryo <blast>
<pro> Öncüler	<pro> Lenfosit	<romofil> Eritrosit	<pro> Myelosit	<pro> Monosit	<pro> Megakaryosit
Erken Hücre	-	Normo blast	Erken myelosit	-	Erken Megakaryosit
<meta> Araform	İri lenfosit	Retikulosit	<Meta> myelosit	Erken monosit	-
Olgun	lenfosit	Eritrosit	Parçali	Monosit	Trombosit



ŞEKİL 1: HKH'lerde matür kan elemanları gelişimi.

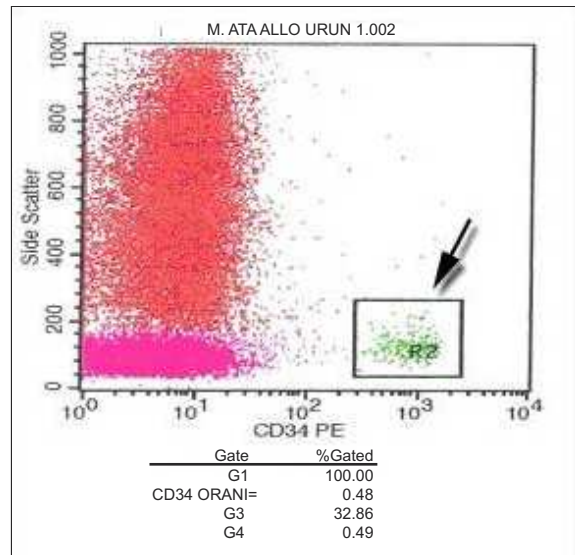
Terminojiye göre hücre dizilerinin gelişim basamakları Tablo 1'de gösterilmiştir.

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE KAYNAKLARI

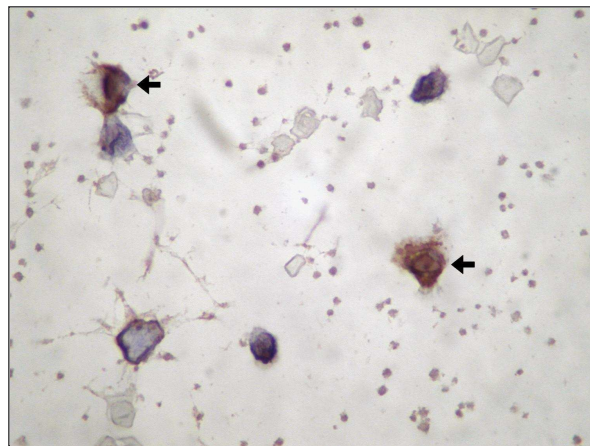
Kemik İliği: HKH'lerin klasik kaynağı kemik iliğidir. 40 yıldan daha fazla süredir doktorlar kemik iliği transplantasyonu için kök hücre donörlerine anestezi uygulayarak kalça kemiğinden bir şırınga ile çekerek kök hücre elde etmeyi gerçekleştirdiler. İlikteki her yüz bin hücreden yaklaşık bir tanesi uzun dönem kan şekillendirme kök hücrelidir. Diğerleri, stromal hücreler, kan progenetör hücreleri yanısıra olgun yada olgunlaşmakta olan beyaz ve kırmızı kan hücrelerinden oluşur.

Periferik Kan: Uzun süredir, dolaşımda kök ve progenetör hücrelerinin küçük bir miktarda var olduğu da bilinmektedir. Fakat son 20 yılda araştırmacılar G-CSF gibi bir sitokinin donöre enjekte edilmesi ile hücrelerin ilikten kana geçerek büyük miktarlarda dolaşımda bulunabileceklerini göstermişlerdir. G-CSF hücre toplanmasından birkaç gün önce donöre enjekte edilir. Mobilize hücreleri toplamak için donörün damarına intravenöz bir kateter yerleştirilir ve verici kanı filtreleme sistemine alınarak CD 34 pozitif beyaz kan hücreleri içeren mononükleer hücre komponenti alınır ve geri kalan kısım ise donöre kırmızı kan hücreleri olarak geri döner (Şekil 2, 3). Toplanan hücrelerin %1,5-10'u gerçek HKH'lerdir. Geçen 20 yılda otolog ve

allogeneik kemik iliği transplantasyonları tercihlen kemik iliğinden değil periferik dolaşımdan alınan kök hücreler ile gerçekleştirilmiştir.



ŞEKİL 2: Periferik kan kaynaklı hematopoietik kök hücreler, Akım sitometride işaretlenmiş CD34+ hücre mevcut (Kapedokya KIT Merkezi Arşiv No: DM0843 a)



ŞEKİL 3: Periferik kan kaynaklı hematopoietik kök hücreler; immünohistokimyasal olarak CD34 ile boyanmış iki adet CD34 (+) hücre. (Kapedokya KIT Merkezi Arşiv No: DM0843 b).

Yapılan çalışmalarda hücrelerin periferel toplanmasının donör için hem daha az ağrı oluşturmaması, anestezi gerektirmemesi ve hastanede yatışa gerek olmayışı nedeniyle daha kullanışlı olduğu düşünülmüştür. Periferel yolla toplanmış hücreleri alan hastaların direkt kemik iliği alanlara göre daha uzun sağ kalıma sahip olduklarına ve daha çabuk engraftman olduklarına dikkat çekilmiştir. Bu hastaların beyaz kürelerinin, plateletlerinin, immün ve pıhtılaşma ajanlarının ortaya çıkışının kemik iliği greftına göre daha hızlı olabileceği gösterilmiştir.

Son dönemde yapılan çalışmalarda kemik iliğinden toplanmış kök hücre nakillerinde özellikle kronik GVHD fazla olabileceği rapor edilmiştir.

Kordon Kanı: 1990'ların başında hekimler insan göbek kordonu ve plasentasından alınan kanın zengin bir HKH kaynağı olduğunu anlamaya başladılar. Bu doku hamilelik süresince fetusun gelişimini destekler ve doğum sırasında bebekle birlikte alınıp genellikle atılır. Fanconi anemili çocuklarda başarılı ilk umbilikal kordon kanı transplantından sonra bu hücrelerin toplanması ve terapötik olarak kullanımı hızlı bir biçimde gelişmiştir. 1992'de umbilikal kordon kanının toplanmaya başlanmasından beri kordon kanı kaynaklı HKH'ler binlerce hastaya transplant amacıyla uygulanmıştır.

Fetal Hematopoetik Sistem: Klinik kullanıma henüz girmese de araştırmalarda gösterilen önemli bir HKH kaynağı fetal kan üreten dokulardır. HKH'ler bütün omurgalıların erken dönem gelişiminde görülür. Fareler üzerine yapılan bir çalışmada HKH üretiminin embriyonun gelişiminde ve fetus organizasyonunda önemli bir rol oynadığı gözlenmiştir. En erken hematopoetik aktivite fare embriyo hayatının 7. gününde yolk kesesinde görülür. Hematopoetik kök hücre üretiminin diğer bölgesi AGM (AGM =aort, gonatlar ve fetal böbreğin gelişmeye başladığı bölge) de ortaya çıkar. AGM'deki HKH'ler kan damarları hattındaki endotelial hücrelerde de artış olmasını sağlar. Bu HKH artışı fare embriyosunda 10 ile 11. günlerde (insanlarda 4-6.haftalarda) bölünme gerçekleşir ve daha sonrasındaki birkaç gün içerisinde karaciğere geçerler. Doğum yaklaştıkça, karaciğerdeki HKH'ler bölünmeye başlar ve dalağa, timusa, oradan da kemik iliğine yerleşirler.

HKH BİYOLOJİSİ VE HEMATOPOEZ

Hematopoez işlevi, kan hücrelerinin kendi içindeki genetik yapılanma ve buldukları çevre arasındaki kar-

maşık etkileşimle ilişkilidir. Bu etkileşiminin düzenlenmesinde HKH hücreleri, progenitörler ve matür kan hücrelerinin, proliferasyonu, farklılaşması ve kendini yenileme ya da apoptozise maruz kalıp kalmaması ile belirlenir. Normal şartlar altında HKH'ler ve progenitör hücrelerin çoğu G0 fazında olmakla birlikte çoğalma ve yapım sürecini devam ettirirler. Her hangi bir stresin yokluğunda olgun ve progenitör hücrelerdeki apoptozis oranı ile denge hali sürdürülür. Kanama ya da enfeksiyon gibi stres hallerinin varlığında çeşitli süreçler başlar. Kemik iliği havuzundaki depolanmış hücreler veya endotelde yapışık hücreler hasar bölgesine ulaşmak amacıyla hızlı bir şekilde salınırlar. Az sayıda progenitör ve olgun hücreler apoptoza uğrar. Bununla birlikte durgun progenitör hücreler ve HKH'ler çeşitli büyüme faktörleri ile uyarılarak olgun beyaz kan hücrelerine, kırmızı kan hücrelerine ve plateletlere farklılaşır ve çoğalır. Kanama, enfeksiyon ya da altta yatan stres sonlandığı zaman ve kan hücreleri normale döndüğünde antiapoptotik ve proliferatif süreç yavaşlar ve kan hücreleri depolanma bölgelerine geri dönerler ve hematopoez kinetiği bazal seviyelere döner. Bu süreç kişinin hayatı süresince sayısız kez tekrarlanır ve kemoterapi sonrası ya da kemik iliği nakli sonrası artar. Sitokinler hematopoezin en iyi tanımlanmış çevresel düzenleyicisidir. Sitokinler hücre istirahati, apoptozis, çoğalma ve farklılaşma üzerine olumlu ya da olumsuz etkiler gösterebilen geniş bir protein ailesinden oluşmuştur.

Genel olarak sitokinler, bir takım sinyal yollarının aktivasyonları ve spesifik reseptörlere bağlanması ile fonksiyon görürler. Bu fonksiyonlar, protein kinaz C (PKC), Jun kinaz (JNK), MAD kinaz, C-Abl ve pp60src ve fokal adezyon kinaz gibi tirozin kinazların aktivasyonlarıyla ilişkilidir. Sitokinler aynı zamanda büyüme faktörü aracılıklı sinyal yolağını ve protein kinaz C, fosfoinozidler, c-src gibi hücre büyüme ve farklılaşma mediyatörlerini düzenlerler. IC-3 ve GM-CSF gibi sitokinler hücre proliferasyonuna neden olurken, Plt-3 ligand ve kit ligand da bulunduğu diğer sitokinler apoptozisten hücreleri korur ve büyümeyi uyuracak sitokinlere hassasiyeti artırır. Sitokinler, ekstrasellüler matriksin bileşeni olan mikroçevrede bulunan kök hücre ve elementler arası etkileşimi kolaylaştırırlar. TGF-beta ve TNF-alfa gibi HKH regülatuarları, engraftmanı ve hücre siklus aktivasyonunu düzenler. Wnt ve notch ligand ailesinde bulunan yeni keşfedilmiş sitokinler kök hücre biyolojisi üzerine önemli etkilerde bulunurlar. TNF gibi bazı sitokinlerin etkileri konsantrasyon bağımlı olarak ya da inhibitör ya da aktivatör olabilir.

KİT ligand gibi birkaç sitokinin çözünebilir ve membrana bağlı formları mevcuttur. Buldukları mikroçevrede sitokinin çözünmüş ya da membrana bağlı formda olup olmadıklarıyla ilgili olarak aktiviteleri farklılık göstermektedir. Hematopoetik düzenleyici sitokinler hem oktrin hem de parakrin etkiler ile yapırlar ve birçok durumda kemik iliği stroma ve endoteliumdaki nonhematopoetik hücreler tarafından oluşturulurlar.

Kemokinler hematopoezin diğer düzenleyicisidirler. Bu moleküller, kan hücre trafiğini ve gereken bölgeye yönelişin düzenlenmesini ve aynı zamanda hücrelerin negatif ve pozitif olarak çoğalmalarının düzenlenmesini sağlarlar. Geniş bir protein ailesinden meydana gelen kemokinler; inflamasyon, lökosit göçü ve gelişimi, angiogenesis ile tümör hücre büyümesi ve metazozla ilişkili bir takım süreçlerin aracılığını yaparlar. Kemokinler, quinin protein bağlı transmembran reseptörleri içeren geniş aile yapısının bir ya da daha fazlasına bağlanır. Hematopoezde, kemokinler progenitörlerin büyümesini engelleyebilir. Hematopoetik progenitörlerin migrasyonunu düzenlerler ve timusta T-hücre gelişimine aracılık ederler. Örneğin, kemokin SDF-1 (CXCR4 reseptörüne bağlanır) embriyo gelişimi için gerekli hematopoetik hücrelerin trafiğini düzenler. Transplantasyon sonrasında kemik iliği progenitörlerinin ve HKH'lerin yerine gitmesi için aracılık ederler. Transplantasyon amacıyla periferik kan kök hücresi toplamak için kök hücre mobilizasyonunda da önemlidir. Diğer birkaç kemokinin hematopoezde muhtemelen önemli rol oynadığı düşünülmekte ve araştırmalar devam etmektedir.

Hematopoesizin diğer önemli çevresel düzenleyicileri arasında ECM (Extracellular matrix) bileşenleri, diğer hematopoetik ve nonhematopoetik hücreler, gıdalar ile vitaminler ve birtakım fizyolojik süreçler rol alır. HKH hücreleri ve progenitörler, heparin sülfat, kemokinler kollajenler, laminin, trombospondin-1, fibronektin ve diğerlerinden oluşan ECM bileşenlerine sıkıca bağlanırlar. Bu moleküller pozitif ve negatif sitokinler ve diğer büyüme faktörlerinin kapsamlı düzenlenmesi ile birlikte progenitörler ve HKH'lerin yapı iskelesinin kurulmasını sağlarlar. Ek olarak ECM ve stromal bileşenler HKH'lerin büyüme aktivasyonunda doğrudan aracılık ederler ve apoptozisten hücrelerin korunması ya da pozitif ve negatif regülatuar faktörler cevabın düzenlenmesinde doğrudan aracılık eder. HKH'lerin ve progenitörlerin üzerindeki adezyon molekülleri, integrin, selektin ve mucinler gibi ECM bileşenlerine bağlanmada aracılık ederler.

Mikroçevre elemanlarına hücrelerin yapışması bir takım sinyal yollarının harekete geçmesine neden olur ve kalsiyum, proton gibi hücre için iyonlarda değişikliklere yol açar. Bununla birlikte araşidonik asit metabolitleri, diaçilgliserid fosfoinozidler gibi lipid mediatörleri yanı sıra küçük GTPaz RHO'da değişim olur. Bu yapışma aynı zamanda retinoblastom proteininin fosforilasyonu ve siklin cdk kompleksinin kinaz aktivasyonu gibi anahtar hücre siklus olayları ve c-Fos gibi çabuk oluşan genlerin ekspresyonunu regüle ederler. Hücre adezyonu AKT, p70rsk ve PI 3 kinazının dâhil olduğu büyüme faktörü sinyal kaskadının komponentlerinin ayarlaması ile büyüme faktörlerine yanıtı potansiyelize olmasını sağlar. Hematopoetik ve nonhematopoetik hücreler, NK hücreler, T hücreler makrofajlar, fibroblastlar, osteoblastlar, adipositler ve belki de nöronlarında içinde bulunduğu hematopoezi regüle ederler. Bu hücreler önemli büyüme faktörleri yaparlar, engraftmanı kolaylaştırırlar ya da apoptozisi uyarırlar. Bazı gıdalar, eser elementler ve vitaminler (Çinko, Selenyum, Bakır, Vitamin A,D,E) de hematopoez için önemlidirler. Retinoidler ve retinoid antagonistleri düşük doz konsantrasyonlarda bile farklılaşmada önemli rol oynarlar. Çeşitli fizyolojik süreçler hematopoezi etkiler. Bunlar hücrelerdeki sıvı akışındaki değişiklikleri ve üç boyutlu mikroçevre ve mikroçevredeki redox durumunu, oksijen konsantrasyonunun yarattığı basınç kuvveti ve mekanik gerginliğiyle hücreler üzerinde oluşturduğu etkilerle değişebilir. Çevresel faktörlerin bu şekilde kapsamlı olarak düzenlenmesi hematopoezin regülasyonunu sağlar. Hematopoezde ek olarak bir takım intrinsik genetik olaylar da önemlidir. Rb ailesinden olan E2Fs, siklinler, SCL, Hox ve diğer gen ailelerinin öncü hematopoetik hücrelerin kendini yenilemesini ve proliferasyonun düzenlenmesinde etkili oldukları görülmüştür. Bcl ailesi ve diğerleri, hematopoetik hücrelerde apoptozisi regüle eder. Eğitsel model olarak isimlendirilen bir hipotezde, HKH'lerin ve progenitörlerin akıbetinin belirlenmesinde çevre primer rol oynamaktadır. Nesil ve gelişimle ilgili sonuçların oluşumunda doğrudan etki eder. Bu hipotezde çevre doğrudan HKH ve progenitör hücrelerin, uygun genetik değişiklikler sayesinde özellikle gelişimine yönelik yolağı yavaşlatır. Bu konu, yani progenitörlerin ve HKH'lerin gelişimsel yolağının idaresinde çevrenin rolünün olup olmadığı, hematopoez alanında güncel tartışma konusudur.

HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE GELİŞİMİ

HKH'ler üzerine yapılan son yıllardaki çalışmalar, bu hücrelerin hematopoetik sisteme olan öncüllüklerinin

hematopoetik hiyerarşik düzenden/süreçten dolayı sınırlanmakta olduğunu göstermektedir. Bazı çalışmalarda bu hücrelerin belirli bir çevrede belirli bir hücre tipine diğer hücre tiplerine oranla daha yüksek olasılıkla dönüşebileceği gösterilmiştir. Örneğin, laboratuvar ortamında progenitör hücreler olgun B hücrelerine dönüşebilirler. Genel olarak diğer lenfoid ve myeloid hücrelere dönüşemeyeceği beklenir. Şaşırtıcı bir şekilde olgun B hücreleri kültür ortamında myeloid hücrelere dönüşebileceği gösterilmiştir. Bu olasılığın uygun koşullarda “yeniden programlanma” özelliği ile birlikte plastisite sürecine bağlı olabileceği düşünülür. Bu heyecan verici özellik bulunduğu beri bilim adamları ve klinisyenler “yeniden programlanma” sinyallerini tanımlayabildikleri takdirde bireysel koşullar ve klinik durumlar için hematopoetik ve immün sistemi yeniden yapılandırabileceklerini düşünmektedirler.

Son dönemde yapılan çalışmalarda elde edilen daha şaşırtıcı sonuçlar ise HKH’lerin uygun çevresel koşullarda plastisite özellikleri sayesinde hepatositler, kas hücreleri, epidermal hücreler, adacık hücreleri, nöronlar, myokardium ve diğer hücre serileri gibi nonhematopoetik hücre serilerine dönüşebileceği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda farelerden, ratlardan hatta insanlardan alınan kemik iliği hücrelerinin nakil sonrası farklı dokulara dönüştüğü gösterilmiştir. Kök hücrelerin plastisite özelliklerinin olasılığı heyecan verici iken, infantlardaki kök hücre plastisitesi üzerindeki çalışmalarda HKH’lerin ve diğer kök hücrelerin dokuları tamamına dönüşüp dönüşmediği ya da dönüşüm olduğu takdirde bunun uygun klinik sıklıkta olup olmadığı konusu net değildir.

Birkaç teknik sorundan dolayı kök hücre plastisite çalışmaları kafa karıştırmakta ve sonuçların yanlış yorumlanmasına yol açmaktadır. Hemen hemen bu çalışmaların tamamında heterojen hücre popülasyonu kullanıldığı için tek bir hücrenin birçok doku tipine dönüşme durumu açık değildir. Ek olarak mezenkimal kök hücreler gibi kemikte bulunan az sayıda nonhematopoetik kök hücre kontaminasyonu ile oluşan nonhematopoetik dokular hematopoetik kök hücrelerden elde edilmiş gibi görünmektedirler. Nonhematopoetik hücreleri işlevleriyle ilgili henüz yeterince veri olmaması nedeniyle bu hücrelerin dokulara yerleşmesi olası olsa bile hangi özelliklere sahip oldukları ve fizyolojik olarak anlamlı rol alıp almadıkları söylenemez. Donör hücrelerinin nakil öncesi vücut dışında uzamış manüplasyon-

larının genetik mutasyonlara neden olabileceği bu durumun aşikâr plastisiteye yol açabileceği gösterilmiştir. Bu endişelerin gelecek yıllarda tek hücre transplantasyonu ve hematopoetik ile nonhematopoetik dokuların klonal analizi ile yapılan kontrollü çalışmalarda üstesinden gelinebileceği düşünülmektedir. Eğer kök hücre çalışmalarındaki bu plastisite özelliği doğrulanabilirse birçok hastalığı tedavisinde ve yaşlanmanın önlenmesinde heyecan verici sonuçlar ortaya çıkabilir.

Kök hücre plastisitesinin farklı formları pluripotent diğer hücreler ve embriyonik hücrelerde bulunmuştur. ESC (Embriyonik stem cell) serileri doku mühendisliği teknikleri ile insanlar, primatlar ve farelerin blastositlerden meydana getirilebilir. ES hücreleri kültür ortamında saklanabilir ve uygun koşullarda hematopoetik hücrelerin değişik tiplerine farklılaşabilirler. Farelerde, ES hücreleri nakil sonrası hematopoetik hücrelere farklılaşabilirler ve değişik derecelerde hematopoezde rol oynarlar. Halen nakil kaynağı olarak kullanılan ES hücreleriyle birlikte teknik nedenlere bağlı olarak hücre sayısında azlığı ve nakil sonrası tümör hücreleri oluşumu nedeniyle kaygılanılmaktadır. Buna ek olarak ES hücrelerin geliştirilmesi ve kullanılmasında önemli etik sonuç olarak totipotent kök hücrelerin diğer kaynakları erişkin dokularda araştırılmaktadır. Son zamanlarda farelerdeki kemik iliğinden elde edilen multipotansiyel erişkin progenitör hücreler (MAPC) mezenkimal hücreler, visseral mezoderm, nöroektoderm ve endoderm içeren birçok dokuya farklılaşabilmektedir. MAPC’ler nakil sonrası alıcı farelerde engraftman oluşturabilmekte ve hematopoetik hücrelere farklılaşabilmektedir. Eğer bu bulgular doğrulanabilirse MAPC’ler hematopoetik yeniden yapılanma için başka kök hücre kaynağı olarak kullanılabilir. Bu hücreler etik ve teknik kısıtlılık oluşturan ES hücreler varlığında kullanılıp potansiyel olarak ilgi çekici kaynak olabilirler.

SONUÇLAR

Hematopoez bir çeşit kontrol mekanizmasıdır. Kök hücre plastisite özelliğinin varlığı heyecan verici olmakla birlikte halen hangi kök hücrenin plastisitesinin hematopoeze ya da ilgili olaylara katkı sağladığını belirlemek için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır. Eğer kök hücre plastisitesinin gerçek uygulanabilirliği sağlanabilirse, inflamatuvar, dejeneratif hastalıklar ve bazı malign hastalıkların tedavisinde heyecan verici yaklaşımlara temel oluşturacaktır.

KAYNAKLAR

1. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell* 2000;100:157-68.
2. Eaves C, Miller C, Cashman J, et al. Hematopoietic stem cells: inferences from in vivo assays. *Stem Cells* 1997;15(suppl 1): 1-5.
3. Akashi K, Traver D, Kondo M, et al. Lymphoid development from hematopoietic stem cells. *Int J Hematol* 1999;69:217-26.
4. Kaufman DS, Lewis RL, Auerbach R, Thomson JA. Directed differentiation of human embryonic stem cells into hematopoietic colony forming cells. *Blood* 1999;94 (Supplement part 1),34a.
5. Bhatia M, Bonnet D, Murdoch B, Gan OI, Dick JE. A newly discovered class of human hematopoietic cells with SCID-repopulating activity 1998;4:1038.
6. Sharkis SJ, Collector MI, Barber JP, et al. Phenotypic and functional characterization of the hematopoietic stem cell. *Stem Cells* 1997;15(suppl 1):41-5.
7. Eaves C, Glimm H, Eisterer W, et al. Characterization of human hematopoietic cells with short-lived in vivo repopulating activity. *Ann N Y Acad Sci* 2001;938:63-71.
8. Ogawa M, Tajima F, Ito T, et al. CD34 expression by murine hematopoietic stem cells. Developmental changes and kinetic alterations. *Ann N Y Acad Sci* 2001;938:139-45.
9. Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis and stem cells: plasticity versus developmental heterogeneity. *Nat Immunol* 2002;3:323-8.
10. Zhu J, Emerson SG. Hematopoietic cytokines, transcription factors and lineage commitment. *Oncogene* 2002;21:3295-313.
11. Rane SG, Reddy EP. JAKs, STATs and Src kinases in hematopoiesis. *Oncogene* 2002;21:3334-58.
12. Broxmeyer HE. Regulation of hematopoiesis by chemokine family members. *Int J Hematol* 2001;74:9-17.
13. Taichman RS, Reilly MJ, Emerson SG. The hematopoietic microenvironment: osteoblasts and the hematopoietic microenvironment. *Hematology* 2000;4:421-6.
14. Ivanova NB, Dimos JT, Schaniel C, et al. A stem cell molecular signature. *Science* 2002;298:601-4.
15. Goodell MA, Jackson KA, Majka SM, et al. Stem cell plasticity in muscle and bone marrow. *Ann N Y Acad Sci* 2001;938:208-20.
16. Frisen J. Stem cell plasticity? *Neuron* 2002;35:415-8.
17. Vogel G. Stem cell research. Studies cast doubt on plasticity of adult cells. *Science* 2002;295:1989-91.
18. Kondo M, Weissman IL, Akashi K. Identification of clonogenic common lymphoid progenitors in mouse bone marrow. *Cell* 1997;91:661-72.
19. Orlie D, Bock TA, Kanz L. Hematopoietic stem cells biology and transplantation. *Annals of The New York Academy of Sciences* (New York, NY). 1999.
20. Sudo K, Ema H, Morita Y, Nakauchi H. Age-associated characteristics of murine hematopoietic stem cells. *J Exp Med* 2000;192:1273-80.
21. McCulloch EA, Till JE. Perspectives on the properties of stem cells. *Nat Med*. 2005;11: 1026-8.
22. Carvallo C, Geller N, Kurlander R, et al. Prior chemotherapy and allograft CD34+ dose impact donor engraftment following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in patients with solid tumors. *Blood* 2004;103:1560-3.
23. Harrison DE, Astle CM. Short- and long-term multilineage repopulating hematopoietic stem cells in late fetal and newborn mice: models for human umbilical cord blood. *Blood* 1997;90:174-81.