

## Üreme Tıbbında Kök Hücrelerin Rolü

Ercan BAŞTU<sup>1</sup>, Mehmet Fırat MUTLU<sup>2</sup>, Cem ÇELİK<sup>3</sup>, Bülent BAYSAL<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İnfertilite Bilim Dalı, İstanbul

<sup>2</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Ankara

<sup>3</sup> Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tekirdağ

### ÖZET:

**Giriş:** Son yıllarda kök hücrelerle ilgili çalışmalar heyecan vericidir. Özellikle reproduktif organlarda, overler ve uterus gibi, kök hücrelerin var olduğunun ispatı, bu hücrelerin tanımlanması ve izole edilebilmesi, reproduktif tıbbın içinde yer alan birçok hastalığın tedavisinde önemli mesafe kat edilmesine yol açabilir. Bu derlememizde amaç kadın reproduktif organlarının kök hücre biyolojisindeki güncel gelişmeleri irdelemektir

**Anahtar kelimeler:** : endometriyozis, endometriyoma, oosit, üreme, kök hücreler.

### İletişim Bilgileri

**İlgili Doktor** : Uzm. Dr. Ercan BAŞTU

**Yazışma Adresi** : İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite Bilim Dalı 34093 Çapa, İstanbul

**E-mail** : ercan.bastu@istanbul.edu.tr

### ABSTRACT :

#### **Role of Stem Cells in Reproductive Medicine**

**Introduction:** Results of the recent studies on stem cells are very promising. Successful identification and isolation of stem cells in human reproductive organs like uterus and ovaries may have a significant impact on how we evaluate and treat several disorders in the field of reproductive medicine. The aim of this review is present the latest developments in reproductive tract stem cell biology.

**Key words:** endometriosis, endometrioma, oocyte, reproduction, stem cells.

## GİRİŞ

Kök hücreler, henüz farklılaşmamış, kendi başlarına üreme yetisine sahip, birçok değişik hücre tipine göre farklılaşabilen ve en az bir ileri seviyede özelleşmiş tip hücre üretebilen yapılar olarak tanımlanırlar. Embriyonik kök hücreler, blastokistlerin iç hücre yoğunluğundan türerler. İlk defa 1981 yılında farelerden izole edilmişlerdir (1). Kök hücreler, in vitro olarak, trofoblast ve tüm germ tabakasının türevlerini oluşturma potansiyeline sahiptirler (2). Embriyonik kök hücrelerin bu özellikleri, 'dizayn' doku ve organ mühendisliği araştırmalarına olanak sağlamıştır. Ancak, yardımcı üreme teknolojileri (YÜT) tedavileri sonrası embriyoların atık sayılanlarının bile kök hücre izolasyonu için kullanması beraberinde etik sorunlar da getirebilmektedir. Bu sorunları giderebilmek için alternatif olarak yetişkinlerdeki kök hücreler araştırılabilir. Öte yandan, bu kök hücrelerin tedavi amaçlı potansiyeli halen belirsizdir. Bu derlememizde amaç kadın reproduktif organlarının kök hücre biyolojisindeki güncel gelişmelerini irdelemektir.

## Yetişkinlerde Kök Hücreler

Yetişkin bir insandaki hemen hemen tüm organlar ve dokular içlerinde kök hücre bulundurmaktadır. Bu hücreler hasar sonrasında yaşa bağlı olarak yenilenme yetisine sahiptirler. Son yıllarda, yetişkinlerdeki kök hücreler üzerine yapılan araştırmalar, bu hücrelerin kendi buldukları ortamda çoğalma yetilerinin yanı sıra yeni ortamlarda başka hücre tiplerine farklılaşabildiklerini de kanıtlamıştır (3,4). Örneğin kemik iliğinden elde edilen kök hücreler, iskelet miyoblastlarına, endotel yuma, kardiyak miyoblastlara, renal parenkime, hepatik ve bilier kanal epitelyumuna, akciğer, bağırsak ve deri epitelyasına ve nöroektodermal hücrelere farklılaşabilirler (5). Bu araştırmaların sonuçları, kemik iliğinden elde edilen kök hücrelerin hasarlı dokunun rejenerasyonunda rol oynayabileceğini göstermektedir. Kök hücre birçok organa farklılaşabilme yetisi, bireyin yetersizlik gösteren organlarının tamir edilme seçeneğini de ortaya çıkarmaktadır. Yetişkinlerdeki kök hücreler birçok dokunun büyümesi, yenilenmesi ve tamiirinden sorumludur. O halde, bu hücreler ye-

nilenme veya farklılaşmayı nasıl yönetebilmektedir? Normal yetişkin dokularda, kök hücreler intrinsik (nükleer transkripsiyon faktörleri gibi) ve ekstrinsik (büyüme faktörleri, hücre-hücre kontak veya eksternal etkenler) faktörlerin integrasyonu sayesinde kontrol edilirler. 1978 yılında Schofield, kök hücre niş hipotezini ortaya atmıştır (6). Bu hipoteze göre kök hücreler sabit nişlerde konumlandırılır. Ancak, konuyla ilgili net veriler elde etmek için araştırmalar sürmektedir.

### Yetişkin Overde Germ Hücreler

Yetişkin kadınların overlerinde bulunan oositlerin orijini uzun yıllardır devam eden bir tartışma konusudur. 15 yıl önce, Bukovsky ve arkadaşları; yetişkin kadınlarda, over yüzey epitelyumunun (OYE) kaynağının germ hücreler olduğunu kanıtlamışlardır. Germ kök hücreler, gametogeneze olanak sağlayan ve kendini yenileme yetisine sahip bir grup hücrelerdir. In vitro kültürdeki bulunan OYE hücreler, Bukovsky ve arkadaşlarının in vivo gözlemlerini teyit etmiştir (7). Sonraki yıllarda, yetişkin kadın overlerinde kök hücre bulunup bulunmadığı araştırılmaya devam edilmiş, çeşitli hayvan deneyleri yapılmış ancak net sonuçlara ulaşılamamıştır.

Son olarak, Amerikan ve Japon bilim adamlarından oluşan White ve arkadaşlarının, 2012 yılında Nature Medicine dergisinde yer alan çalışmaları süregelen tartışmalara önemli bulgular eklemiştir (8). Bu araştırmacılar üreme yaşındaki yetişkin kadınların overlerinde nadir görülen mitoz bölünmesi açısından aktif germ hücrelerin in vitro bulunduğunu ve bu hücrelerden hem in vitro hem in vivo oosit elde edilebildiğini kanıtlamıştır. Bu heyecan verici gelişme kadınlarda infertilite tedavisine yaklaşımda çığır açacak niteliktedir. Örneğin, bu hücrelerin rutinde başarılı şekilde izole edilmesi ve saklanması halinde, değişik sebeplerle (kanser tedavileri, primer over yetmezliği v.b.) infertilite riski taşıyan kadınlarda fertilite koruyucu yöntemler açısından çok kapsamlı gelişmeler kaydedebilir.

### Uterusta Kök Hücreler

Uterus endometriyumu insanlardaki en dinamik dokudur. Her ay menstural siklusa tamamen yenilenen glandular epitel ve stroma içermektedir. Endometriyal kök hücrelerin endometriyumun bazal tabakasında buldukları ve farklılaşarak endometriyumu oluşturdıkları düşünülmektedir. Östrojen düzeyinde olan döngüsel artış gibi sistemik hormonal değişimler altında, kök hücrelerin taşınarak, mikro çevrelerde, epitelyal, stromal ve vasküler gibi spesifik hücrelere farklılaştığı hipotezi uzun süredir tartışılmaktadır. Bu hipotezi kanıtlayan veriler ilk olarak 2004 yılında edinilmiştir. Aynı yıl yayınlanan iki farklı gruba ait çalışmalarda döngüsel yenilenmenin orijini kanıtlayan veriler ortaya konmuştur (9,10). Gargett ve arkadaşları, insan endometriyumun ufak epitelyal ve stromal kök hücre topluluğu içerdiği ve bu kök hücrelerin endometriyal bezlerin ve stromanın döngüsel yenilenmesinden sorumlu olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada, serum içeren medyuma konan az sayıda epitelyal (%0,22) ve stromal (%1,25) hücre yüksek proliferatif potansiyel göstererek koloniler yaratmışlardır (9). Sonrasında, Dimitrov ve arkadaşları, mezenkimal kök hücre ailesine ait az sayıda endometriyal stromal kök hücrenin insan endometriyumunda varlığını kanıtlamışlardır (11). 2007 yılında Gargett ve arkadaşları, üreme yaşındaki kadınlardan endometriyal doku toplayarak endometriyal stromal hücre kültürleri hazırlamışlardır. Sonrasında bu hücreler adipogenik, östrojenik ve miyogenik farklılaşmayı indükleyen medyada 4 hafta inkübe edilmiştir. Sonuç olarak bir grup endometriyal stromal hücrenin adipogenik, östrojenik, miyogenik ve kondrogenik hücrelere farklılaştığı görülmüştür (12). Wolff ve arkadaşları gene üreme yaşındaki kadınlardan endometriyal doku toplayarak, endometriyal stromal hücre, miyometriyal fibroid, fallop tüpü ve uterosakral ligament doku kültürleri üretmişlerdir (13). Son olarak Taylor ve arkadaşları, endometriyal stromal hücrelerin, dopamin üreten nöronlara dönüştürülerek Parkinson hastalığını tedavi etme olasılığı üzerine çalışmalar başlatmıştır. Multipotent kök hücreler elde edilmesi kolay bir doku olan endo-

metriyumun üretimi için önemli bir kaynak olabilir. Bu sayede uterus dışındaki kök hücre kaynağından faydalanarak rezeksiyon veya ablasyon sonrası endometriyumun rejenerasyonu sağlanabilir. Endometriyal patolojilerin sıklığı ve bu patolojilerin anormal uterin kanama, infertilite, gebelik komplikasyonları, düşük, endometriyozis ve kanser gibi komplikasyonlara yol açabildiği göz önünde bulunduğunda, kök hücre tedavisinin potansiyel implikasyonları ortadır. Ayrıca endometriyal biyopsiyle elde edilecek kök hücreler sayesinde birçok hastalığın rejeneratif (yenileyici) tedavisi sağlanabilir.

### Plasenta ve Kök Hücreler

Son 35 yıldır kolonizasyon teorisi büyük ölçüde kabul görmüştür. Bu teoriye göre yolk sak, memeli embriyolarında tek hematopoiezis kaynağıdır. 2004 yılında, üç farklı araştırmacı grup, insan plasentasında mezenkimal kök hücreleri bularak izole etmişlerdir (14-16). Birkaç yıl önce, Huang ve arkadaşları plasentadan elde edilen multipotent hücrelerin, uygun koşullarda in vitro kültürü sonrası, hepatosit benzeri hücreler ile beraber, nöronal ve gilyal hücrelere farklılaşabildiklerini bulmuşlardır (17,18). Bu sebeplerden dolayı, plasenta multipotent kök hücreler için alternatif bir kaynak olabilir.

### Reproduktif Organlardaki Kanser Kök Hücreleri

Kanser kök hücreleri, kendini sınırsız olarak yenileme yetisine sahip, tümör oluşumuna sebep olan kanser başlatıcı hücreler olarak tanımlanmaktadır. Son yıllarda çok sayıda kanserde, kanser kök hücreleri başarıyla tanımlanmış ve izole edilebilmiştir (19). Over kanseri oldukça agresif bir hastalıktır. Agresif olmasıyla ilintili olarak over kanser progresyonuna yol açan hücresel mekanizmalar halen tam anlaşılammıştır. Kök hücre transformasyonu over kanserine yol açan mekanizma olabilir (20). Bapat ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında, ileri over kanserli hastaların asit sıvısından elde edilen karışık hücre popülasyonunun kültür ortamında spontan olarak transformasyon geçirdiğini gözlemlemiştir

lerdir (20). Bu gelişme hastalığın progresyon gösterme mekanizması ile ilgili önemli ve yeni veriler sağlamıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre, rastlantısal kök hücre gelişmeleri ve hücre transformasyonu, over kanseriyle ilintili agresif süreci açıklamada yardımcı olabilir. Başka bir çalışmada, endometriyozis ve endometriyal karsinomada, yetişkin kök hücre belirteci olan Musashi-1 ekspresyonuna rastlanmıştır (21). Musashi-1, nöral kök hücrelerin asimetric bölünmesi ve korunmasıyla ilintili aRNA-binding bir proteindir. Bu sonuç, endometriyozis ve endometriyal karsinomanın kök hücre orijinli olduğu hipotezini doğrular niteliktedir.

### **SONUÇ**

Kök hücreleri yeni yeni tanımaya başladığımız bu dönem birçok yeni soruyu da beraberinde getirmektedir. Reprodüktif tıpta kök hücrelerin potansiyel avantajları ortadadır. Kök hücrelerin uterus ve over fizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu dokuların, hasara ve hastalığa karşı oluşan cevaplarının kök hücrelerle ilişkili olması muhtemeldir. Bu proseslerin tıbbi tedaviler için kullanılması, halen tedavi edilemeyen reprodüktif hastalıkların yönetiminde çığır açacak yaklaşımlar ortaya koyabilir. Bunun yanında, kök hücreler reprodüktif organların patolojisinde de rol oynar gözükmektedir. Kök hücreler büyük ihtimalle kanserlere ve endometriyozise yol açmaktadır. Bu hastalıkların tedavisinde kök hücre biyolojisini daha iyi anlamak çok faydalı olabilir. Son olarak, fetüs, plasenta, endometriyum ve son verilere göre overler kök hücre kaynağıdır. Doku mühendisliği ve rejeneratif tıp için bu kaynaklardan elde edilecek multipotent kök hücreler önemli tedavi yaklaşımları sunabilirler.

### **KAYNAKLAR**

1. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981; 292:154-156.
2. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998; 282:1145-1147.

3. Bjornson CR, Rietze RL, Reynolds BA, et al. Turning brain into blood: a hematopoietic fate adopted by adult neural stem cells in vivo. *Science*. 1999; 283:534–537.
4. Toma JG, Akhavan M, Fernandes KJ, et al. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat Cell Biol*. 2001; 3:778–784.
5. Grove JE, Bruscia E, Krause DS. Plasticity of bone marrow-derived stem cells. *Stem Cells*. 2004; 22:487–500.
6. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells*. 1978; 4:7–25.
7. Bukovsky A, Svetlikova M, Caudle MR. Oogenesis in cultures derived from adult human ovaries. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005; 3:17.
8. White YA, Woods DC, Takai Y, Ishihara O, Seki H, Tilly JL. Oocyte formation by mitotically active germ cells purified from ovaries of reproductive-age women. *Nat Med*. 2012;18(3):413-21.
9. Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod*. 2004; 70:1738–1750.
10. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *J Am Med Assoc*. 2004; 292:81–85.
11. Dimitrov R, Timeva T, Kyurkchiev D, et al. Characterization of clonogenic stromal cells isolated from human endometrium. *Reproduction*. 2008; 135:551–558.
12. Schwab KE, Gargett. CECo-expression of two perivascular cell markers isolates mesenchymal stem-like cells from human endometrium. *Hum Reprod*. 2007; 22:2903–2911.
13. Wolff EF, Wolff AB, Du H, Taylor HS. Demonstration of multipotent stem cells in the adult human endometrium by in vitro chondrogenesis. *Reprod Sci*. 2007; 14:524–533.
14. Zhang Y, Li CD, Jiang XX, et al. Comparison of mesenchymal stem cells from human placenta and bone marrow. *Chin Med J (Engl)*. 2004; 117:882–887.
15. Fukuchi Y, Nakajima H, Sugiyama D, et al. Human placenta-derived cells have mesenchymal stem/progenitor cell potential. *Stem Cells*. 2004; 22:649–658.
16. In't Anker PS, Scherjon SA, Kleijburg-van der Keur C, et al. Isolation of mesenchymal stem cells of fetal or maternal origin from human placenta. *Stem Cells*. 2004; 22:1338–1345.
17. Chien CC, Yen BL, Lee FK, et al. In vitro differentiation of human placenta-derived multipotent cells into hepatocyte-like cells. *Stem Cells*. 2006; 24:1759–1768.
18. Yen BL, Chien CC, Chen YC, et al. Placenta-derived multipotent cells differentiate into neuronal and glial cells in vitro. *Tissue Eng (Part A)*. 2008; 14:9–17.
19. O'Brien CA, Kreso A, Dick JE. Cancer stem cells in solid tumors: an overview. *Semin Radiat Oncol*. 2009; 19:1–7.
20. Bapat SA, Mali AM, Koppikar CB, Kurrey NK. Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res*. 2005; 65:3025–3029.
21. Götte M, Wolf M, Staebler A, et al. Increased expression of the adult stem cell marker *Musashi-1* in endometriosis and endometrial carcinoma. *J Pathol*. 2008; 215:317–329.