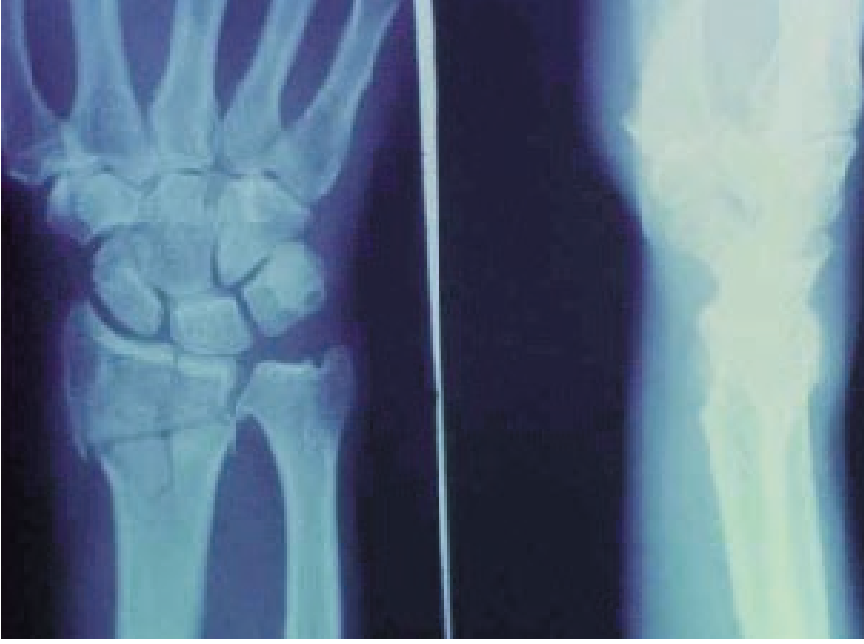


Doku Mühendisleri Kemik Oluşturuyor



DOKU MÜHENDİSLİĞİNİN ilk büyük uygulamalarından biri kemik onarımı. Yeni ara maddeler kullanılarak kemik büyümesi hızlandırılıyor. Gen tedavisi, kemik oluşturma proteinleri ve kök hücreler kemik onarımında yerlerini alıyorlar.

Ortopedik cerrahlar, kırıkları çivileme veya alçı ile tedavi ederken vücudun doğal kemik onarma sürecine destek olurlar. Son yıllarda kemik onarımında vücudun başka bir yerinden alınan kemik grefleri (ek, yama) kullanılmaya başlandı. ABD’de her yıl doktorlar 50 000 kemik grefi uyguluyor. Bazen herşeye rağmen kırık iyileşmiyor. Yeni araştırmalar bu eski yöntemleri bir kenara koyarak kemik onarımında çığır açtı.

Bu yenilikler başlıca 3 grupta toplanabilir. 1) Kırık bölgesine vücudun doğal kemik onarımını uyaracak biyomateryeller konuluyor; 2) Kırık bölgesine kemik, kırık vb. yapıcı

kök hücreler sokuluyor; 3) Kemik onarıcı proteinleri kodlayan genler veriliyor.

Moleküler İskelet

Kırığa kalıp görevi yapacak “özel moleküller” veriliyor. ABD’de Rice Üniversitesinden A. Mikos ve Mayo Kliniğinden M. Yaremski onarım bölgesine plastik bir madde enjekte ediyorlar; bu madde polimerize olarak süngersi bir kalıp oluşturuyor; yeni kemik hücreleri bu kalıbın deliklerinden içeri giriyorlar. Yeni kemik oluşurken plastik kalıp küçük moleküllere ayrışıp vücuttan dışarı atılıyor.

Son zamanlarda plâstik kalıplara kemik büyütme faktörleri eklenmeye başlandı. Bu yaklaşım 1985’de California Üniversitesinden M. Urist tarafından başlatıldı. Tavşan kasına konulan mineralleri alınmış kemik, kas içinde yeni kemik oluşturuyor-

du, kemik ara maddesinde kemik yapıcı bir şey olmalıydı. Bunlara “kemik oluşturma proteinleri” (BMP = bone morphogenesis protein) adı verildi. BMP’leri saflaştırmak 25 yıl aldı.

1920’lerde kemik ara maddesindeki doğal proteinlerin kemik iliğinden kök hücreler cezbediği görüldü. Bu kök hücreler çoğalıp, kemik yapıcı “osteoblast” hücreleri haline alıyorlar. Birkaç yıl sonra, Reddi ekibi ilk BMP’yi izole etti: BMP-7. 1989’da da Yaratıcı Biyomoleküller Grubu (Hopkinton, Massachusetts) araştırmacıları BMP-7 genini klonladılar. Az sonra BMP-2 geni klonlandı, böylece bu proteinleri gen mühendisliği yoluyla elde etmek yolu açıldı.

Çok geçmeden BMP’lerin kemik oluşumu başlattığı anlaşıldı. 1990 başlarında Genetik Enstitüsü ve Stryker Biotech adlı özel kuruluş hayvanlarda kollajen kalıbı üzerine konulmuş BMP-7’nin kemik kırıklarını hızla iyileştirdiğini gösterdi. 1992’de kollajen kalıp üzerinde BMP-7 ilk defa insanlarda kullanıldı. Stryker Biotech başkanı J. Kemler bu yöntemin kemik onarımında en az hastaya kendi vücudundan nakledilen grefler (otogref) kadar etkili olduğunu bildirdi. Bu firma şimdi satış için ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA)’dan onay bekliyor.

Gen Tedavisi

1999 Temmuz’unda California Üniversitesi’nden bir grup, BMP-2 geni taşıyan adenovirüsleri kemik iliği hücrelerine sokmayı başardı; daha sonra bu hücreler mineralleri çıkartılmış doğal kemik kalıbına eklendi ve bu yapay kemik sıçanlarda kemik kırığına uygulandı. Bu kemik BMP geni içermeyen kemiklerden daha hızlı iyileşti.

Yeni Hücre Kaynakları

Kemik iliği kök hücreleri kemik kırık-dak, kiriş, kalp, kas ve sinir hücrelerine dönüşebilir. Yaş ilerledikçe kemik iliği kök hücrelerinin sayısı azalır. Bu hücelere mezenkimal kök hücreleri de (MSC = mesenchymal stem cells) denir. MSC sayısı yeni doğmuş kemik iliği hücreleri arasında 10 000'de 1 iken, 80 yaşında 1-2 milyonda 1'e düşer. BMP tedavisi 25 cm'den büyük kemik tahriplerini onaramaz. BMP'lerin rolü, kemik iliği kök hücrelerini kırık yerine çekmektir. Yeteri kadar kök hücre yoksa BMP'ler kemik onarımı yapamaz.

Bu nedenle kök hücrelerin BMP olmadan kırık yerine verilmesi denendi. 1989 ve 1990'da birçok araştırmacı, kalsiyum emdirilmiş süngersi seramiklere MSC eklenmesiyle sıçanlarda kemik onarımının yapılabildiğini gösterdi. Osiris firması bu yöntemi insanlarda uygulamaya hazırlanıyor. Bu yöntemin sakıncası, çok zaman alması ve bu nedenle pahalı olması; acil olarak uygulanamaz. Osiris, bir hayvandan diğerine MSC nakli üzerinde çalışıyor; bu yöntemin başarı şansı büyük; çünkü MSC üzerinde vücudumuza giren yabancı organizmalara ve bu arada greflere de saldıran T hücrelerinin tanıyabileceği işaretler yok; bu nedenle MSC'lerin reddi söz konusu olmuyor.

Osteoblast

Osteoblastlar kemik yapıcı, osteoklastlar ise kemik yıkıcı hücrelerdir. Osteoblast, kemik hücreleri arasındaki ara maddeyi sentez eder. Osteoblast ve osteoklastlar arasında yakın bir ilişki bulunur; osteoblastlar osteoklastları farklılaştırıcı maddeler yaparlar. Kemikler sürekli olarak yıkılıp yeniden yapılırlar.

Osteoblast farklılaşması: Embriyonda köprücük, alt çene ve bazı kafakemikleri hariç, bütün kemikler, kemik bir yakayla çevrili kırık-dak modellerinden oluşurlar. Kırıkdağı damarlar istila eder etmez kırık-dak



Cesaret verici sinyal

Solda 91 yaşındaki kadının 13 yıldır iyileşmeyen kırığı. Sağda bu kırığın BMP-7 ve yeni kemikle 8 ay tedaviden sonraki durumu. Küçük resimde BMP-2 adlı sinyal molekülüyle tedavisinden sonra inatçı bir kırığın iyileşmesi görülüyor.



hücreleri (kondrosit) programlanmış hücre ölümüyle (apoptozis) ölürlür; onların yerini kemik yakadan gelen osteoblastlar alırlar. Bu sürece kırık-dak içi kemikleşme deniliyor. Köprücük, alt çene ve bazı kafa kemiklerinde mezenkim hücreleri dolaysız olarak osteoblastlara dönüşürler; bu süreçte kırık-dak yer almaz; bu "zar içi kemikleşme"dir.

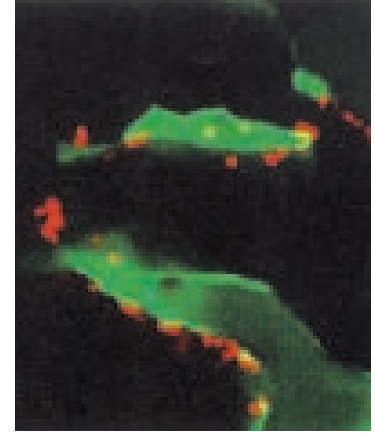
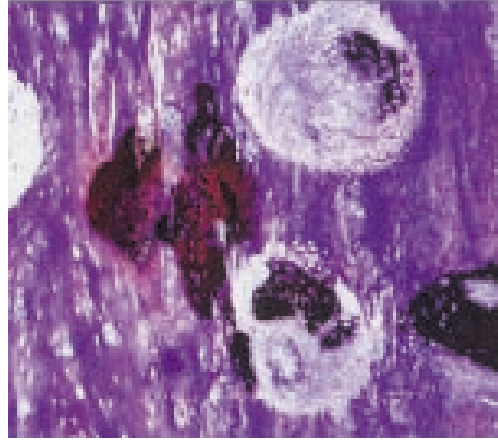
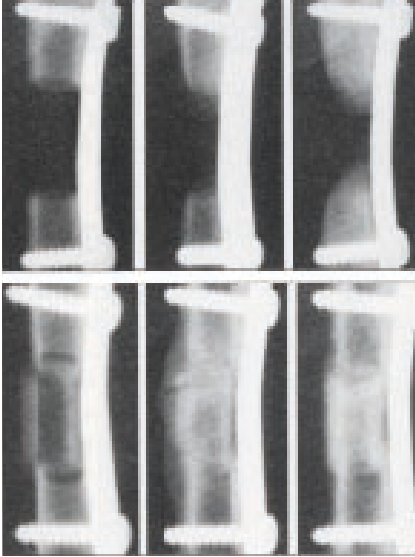
Kemik Oluşmasının Hormonlarla Kontrolü

Kadınlık hormonu östradiol, osteoklast farklılaşmasını kontrol eder. Menopozda bu hormonun eksikliği osteoporozu neden olur. Paratiroid hormonu da kemik yıkımına neden olur. Şişmanlık, kemik kaybını önler; bunda leptin rol oynar. Leptin, yağ hücrelerince yapılır ve beyindeki hi-

potalamusdaki almaçları aracılığıyla şişmanlığı kontrol eder. Leptinden yoksun fareler ve insanlar aşırı şişman olurlar. Leptin kısırlığa da neden olur. Leptinden yoksun farelerde kemik kütlesi 2-3 kat artmıştır. İnsanlarda yağ hücrelerinin ve beyaz yağın hiç olmadığı bir hastalık vardır: lipodistrofi. Bu hastalarda kemik oluşumu artar ve kemik büyümesi hızlanır.

Osteoklastlarca Kemik Yıkımı

Osteoporoz Batı toplumlarında sık rastlanan bir hastalık. Osteoporozda kemik yıkımı kemik yapımından fazla. Osteoklast hücrelerinin tek görevi kemik yıkmak. Osteoporoz tedavisi bu hücreyi baskılamaya yönelik. Osteoklast, vücuda giren yabancı organizmalara sarılıp yutan makrofaj hücrele-



Mezenhimal kök hücreler (MSC) (kırmızı boyalı yukarıda); yeni kemik oluşturan kemik ara maddesi (şarap rengi, sağda); onarım bölgesinde, köpek uyluk kemiğindeki açıklık 16 haftada kapanıyor (alt resim); tedavi edilmeyen kemik onarılmıyor (üst resim).

yaşlılık ve seks hormonlarının azlığı osteoporozla bağlı kırıkları artırıyor. Osteoporoz kırıkları bir zorlama olmadan, kendiliğinden oluşabiliyor.

Östrojen ve androjen eksikliği dışında kemik iliğinin multipl miyelom kanseri, paratiroid ve tiroid bezlerinin aşırı salgı yapması ve glukokortikoidler de kemik kaybına neden olur.

Paget hastalığı: 40 yaşın üstündeki insanların %3'ünde Paget hastalığı vardır. Paget hastalığında osteoklast etkinliği ve kemik yıkımını onarmak için osteoblastlar artırıyor; böylece kemik örülmüş gibi bir hal alıyor, kemikler kalın, eğri ve zayıf oluyor, kırıklar sıklaşıyor. Bu hastalıkta osteoklastların çekirdeği içinde paramikrovirüs sınıfından bazı virüsler bulunmuştur: kızamık solunum sinsiyal virüsü, köpek gençlik hastalığı virüsü vb.

Kemikte kanser metastazları: Kanserlerin çoğu kemiklerde osteoklast etkinliğini artırır; bunun sonucu kan kalsiyumu yükselebilir veya kanser kemikte de yuvalanır (metastaz).

Kanser hücreleri kemikte yuvalanmak için osteoklast etkinliğini artırıyor. Kemik metastazlarının oluşmasında kemik mikroçevresi de rol oynuyor. Büyüme faktörleri ve özellikle TGF- β kanser hücrelerinin büyümesini ve kemik yıkıcı sitokinler oluşturmasını etkiliyor. Prostat kanserleri çok sık olarak kemiğe metastaz yapıyorlar (ekseri osteoblastik, yani kemik arttırıcı cinsten); bu kanserlerde osteoklastları etkileyen bir molekül olduğu düşünülüyor.

Kemik iltihapları: Romatoid artrit eklemler kıkırdak ve kıkırdak altı ke-

mik tahrip olur. Bu hastalıkta eklemler içinde (sinovya) makrofajlar birikir; bunlar osteoklastları çoğaltıcı sitokinler yaparlar.

Tedaviler

Kemik yıkımını baskılayan ilaçlar: Kemik yıkımı östrojenlerle osteoklast oluşmasını engelleyerek veya bifosfonatlarla (BP) osteoklast etkinliğini azaltarak önlenir.

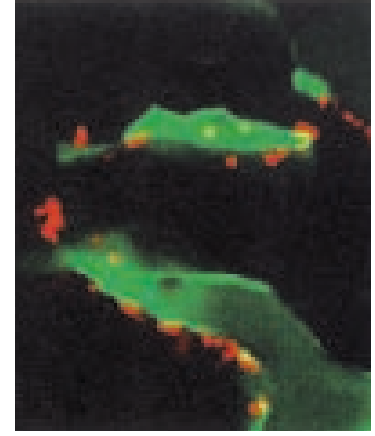
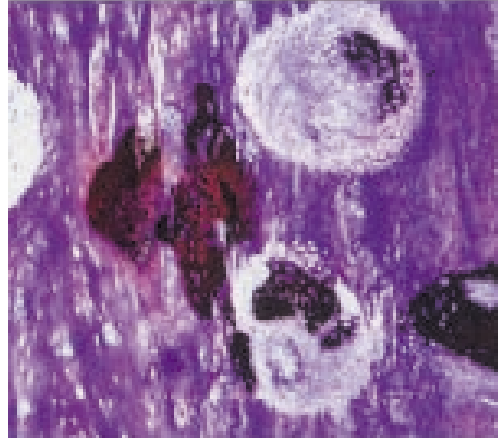
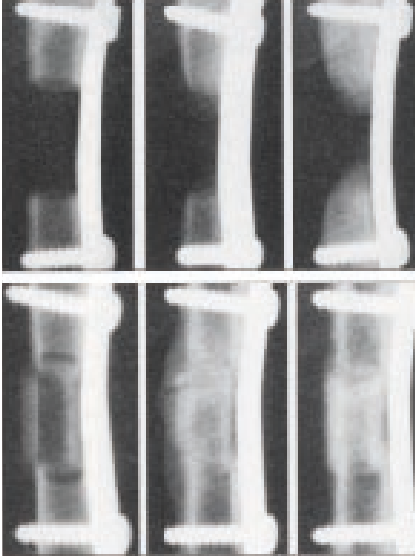
Östrojenler ve östrojen alanlarını etkileyen ilaçlar:

Menopoz sonrası kadınlarda östrojen tedavisi osteoporozu durduruyor. Östrojenlerin çeşitli şekilleri kullanılıyor: gebe kırsak idrarından elde edilen östrojenler (Premarin vb) veya flaster gibi deriye yapıştırılan sentetik 17 β -östradiol vb. Östrojen tedavisi kemik kaybını durduruyor ve kemik mineral yoğunluğunu %3-4 artırıyor. Bu etkisi BP'ninkine benziyor (alendronat). Tedavi erken başlanırsa daha etkili oluyor. Östrojenler kalça kırığı riskini %50 azaltıyor. Östrojen tedavisinin istenmeyen yan etkileri var: uzun süre östrojen verilmesi döllyatağı kanserini artırıyor; bunu önlemek için östrojenin progestinle birlikte verilmesi şart; döllyatağı alınmış kadınlarda bu önleme gerek yok. Östrojen alanlarda damarlarda pıhtı oluşması riski 3 kat artıyor. Postmenopozik kadınlarda kalp-damar hastalıkları riski artıyor. Fakat östrojen tedavisinin bunu önlediği kesinleşmiş değil. Bazı çalışmalar östrojenlerin kırık oluşmasını

da önleyemediğini gösterdi. Ancak bu da kesin değil. Östrojen tedavisi deriyi, vajinayı ve apışarası dokularını gençleştiriyor, sıcak basmalarını önüyor. Östrojen tedavisi kanser korkusu, memelerde duyarlılık ve vaginal kanama nedeniyle ekseri 3 yıldan az sürüyor. Meme kanserini önlemede östrojen antagonisti tamoksifen denendi; bu da döllyatağı kanserini arttırıyordu. Şekil 1'de östrojen yerine verilebilen ilaçlar görülüyor. 1980 başlarında meme kanseri tedavisinde ramoksifen verilmeye başlandı. Bu ilaç östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybını önüyor, döllyatağı kanserini arttırıyor; meme kanserini azaltıyor. Osteoporotik kırıkları %40 oranında önüyor. Ramoksifen ve benzerleri de östrojenler gibi osteoblast farklılaşması yapan sitokinleri bloke ediyor.

Bifosfonatlar (BP), (Şekil 2). Bu sınıf ilaçlar osteoklastları baskılıyorlar Alendronat ve risedronat omurga ve kalça kırıklarını azaltıyor. BP'ler Paget hastalığında ve diğer bazı kemik hastalıklarında da (kemik iltihapları, kansere bağlı kan kalsiyum artışı, osteogenesis imperfecta, fibrodizplazi, hareket azlığına bağlı kemik erimesi vb) kullanılıyor.

Kalsitonin: Osteoklast etkinliğini azaltan bir tiroid hormonudur. Tedavide domuz, insan, som balığı ve yılan balığı kalsitoninleri kullanılıyor. Osteoporozda som balığı kalsitonini enjeksiyon veya burun yoluyla veriliyor. Az kullanılmaktadır.



Mezenhimal kök hücreler (MSC) (kırmızı boyalı yukarıda); yeni kemik oluşturan kemik ara maddesi (şarap rengi, sağda); onarım bölgesinde, köpek uyluk kemiğindeki açıklık 16 haftada kapanıyor (alt resim); tedavi edilmeyen kemik onarılmıyor (üst resim).

yaşlılık ve seks hormonlarının azlığı osteoporozla bağlı kırıkları artırıyor. Osteoporoz kırıkları bir zorlama olmadan, kendiliğinden oluşabiliyor.

Östrojen ve androjen eksikliği dışında kemik iliğinin multipl miyelom kanseri, paratiroid ve tiroid bezlerinin aşırı salgı yapması ve glukokortikoidler de kemik kaybına neden olur.

Paget hastalığı: 40 yaşın üstündeki insanların %3'ünde Paget hastalığı vardır. Paget hastalığında osteoklast etkinliği ve kemik yıkımını onarmak için osteoblastlar artırıyor; böylece kemik örülmüş gibi bir hal alıyor, kemikler kalın, eğri ve zayıf oluyor, kırıklar sıklaşıyor. Bu hastalıkta osteoklastların çekirdeği içinde paramikrovirüs sınıfından bazı virüsler bulunmuştur: kızamık solunum sinsiyal virüsü, köpek gençlik hastalığı virüsü vb.

Kemikte kanser metastazları: Kanserlerin çoğu kemiklerde osteoklast etkinliğini artırır; bunun sonucu kan kalsiyumu yükselebilir veya kanser kemikte de yuvalanır (metastaz).

Kanser hücreleri kemikte yuvalanmak için osteoklast etkinliğini artırıyor. Kemik metastazlarının oluşmasında kemik mikroçevresi de rol oynuyor. Büyüme faktörleri ve özellikle TGF- β kanser hücrelerinin büyümesini ve kemik yıkıcı sitokinler oluşturmasını etkiliyor. Prostat kanserleri çok sık olarak kemiğe metastaz yapıyorlar (ekseri osteoblastik, yani kemik arttırıcı cinsten); bu kanserlerde osteoklastları etkileyen bir molekül olduğu düşünülüyor.

Kemik iltihapları: Romatoid artrit eklemler kıkırdak ve kıkırdak altı ke-

mik tahrip olur. Bu hastalıkta eklemler içinde (sinovya) makrofajlar birikir; bunlar osteoklastları çoğaltıcı sitokinler yaparlar.

Tedaviler

Kemik yıkımını baskılayan ilaçlar: Kemik yıkımı östrojenlerle osteoklast oluşmasını engelleyerek veya bifosfonatlarla (BP) osteoklast etkinliğini azaltarak önlenir.

Östrojenler ve östrojen alançlarını etkileyen ilaçlar:

Menopoz sonrası kadınlarda östrojen tedavisi osteoporozu durduruyor. Östrojenlerin çeşitli şekilleri kullanılıyor: gebe kısrak idrarından elde edilen östrojenler (Premarin vb) veya flaster gibi deriye yapıştırılan sentetik 17 β -östradiol vb. Östrojen tedavisi kemik kaybını durduruyor ve kemik mineral yoğunluğunu %3-4 artırıyor. Bu etkisi BP'ninkine benziyor (alendronat). Tedavi erken başlanırsa daha etkili oluyor. Östrojenler kalça kırığı riskini %50 azaltıyor. Östrojen tedavisinin istenmeyen yan etkileri var: uzun süre östrojen verilmesi döllyatağı kanserini artırıyor; bunu önlemek için östrojenin progestinle birlikte verilmesi şart; döllyatağı alınmış kadınlarda bu önleme gerek yok. Östrojen alanlarda damarlarda pıhtı oluşması riski 3 kat artıyor. Postmenopozik kadınlarda kalp-damar hastalıkları riski artıyor. Fakat östrojen tedavisinin bunu önlediği kesinleşmiş değil. Bazı çalışmalar östrojenlerin kırık oluşmasını

da önleyemediğini gösterdi. Ancak bu da kesin değil. Östrojen tedavisi deriyi, vaginayı ve apışarası dokularını gençleştiriyor, sıcak basmalarını önüyor. Östrojen tedavisi kanser korkusu, memelerde duyarlılık ve vaginal kanama nedeniyle ekseri 3 yıldan az sürüyor. Meme kanserini önlemede östrojen antagonisti tamoksifen denendi; bu da döllyatağı kanserini arttırıyordu. Şekil 1'de östrojen yerine verilebilen ilaçlar görülüyor. 1980 başlarında meme kanseri tedavisinde ramoksifen verilmeye başlandı. Bu ilaç östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybını önüyor, döllyatağı kanserini arttırıyor; meme kanserini azaltıyor. Osteoporotik kırıkları %40 oranında önüyor. Ramoksifen ve benzerleri de östrojenler gibi osteoblast farklılaşması yapan sitokinleri bloke ediyor.

Bifosfonatlar (BP), (Şekil 2). Bu sınıf ilaçlar osteoklastları baskılıyorlar Alendronat ve risedronat omurga ve kalça kırıklarını azaltıyor. BP'ler Paget hastalığında ve diğer bazı kemik hastalıklarında da (kemik iltihapları, kansere bağlı kan kalsiyum artışı, osteogenesis imperfecta, fibrodizplazi, hareket azlığına bağlı kemik erimesi vb) kullanılıyor.

Kalsitonin: Osteoklast etkinliğini azaltan bir tiroid hormonudur. Tedavide domuz, insan, som balığı ve yılan balığı kalsitoninleri kullanılıyor. Osteoporozda som balığı kalsitonini enjeksiyon veya burun yoluyla veriliyor. Az kullanılmaktadır.