

Pankreas Adacıklarında Kök Hücre

Diyabet, kandaki şekerin anormal şekilde yüksek olduğu bir hastalıklar grubu olarak tanımlanıyor. Günümüzde tüm dünyada yaklaşık 350 milyon insanı etkiliyor ve bu sayı artmaya devam ediyor. Tip 1 diyabette, vücudun bağışıklık sistemi hücreleri, pankreasın % 2'sini oluşturan “endokrin pankreas” olarak da isimlendirilen “Langerhans adacığı” veya kısaca “adacık” dediğimiz hücre kümelerinde yerleşik insülin üreten beta hücrelerini bir şekilde yabancı olarak algılayıp tahrip eder. Sonuçta, pankreasın insülin üreten hücrelerinin kaybı söz konusu olduğu için, insülin yetersizliği nedeniyle glikoz hücrelere giremez, kanda birikir ve zamanla tip 1 diyabetin klinik sonuçlarıyla karşılaşılır.



Tip 1 diyabetin kesin tedavisi için, Uluslararası Juvenil Diyabet Araştırma Vakfı'nın (JDRF) da belirttiği gibi iki önemli husus var; bunlardan birincisi, harap olmuş adacık hücrelerinin yerine konması ve bu amaçla alternatif kaynakların bulunması. İkincisi ise, bu nakil işleminin sonradan yaşam boyunca bağışıklık sistemini basılayan ilaçlar kullanılmaksızın tedavinin sağlanması. Günümüze kadar, beta hücrelerinin yerine konmasını amaçlayan üç farklı yol geliştirilmiştir; pankreas nakli, adacık nakli ve hücre esaslı tedavi (hücrelerin kök hücre kaynaklardan sağlanması ve adacıkların iç dinamiklerle çoğaltılması). Pankreas ve adacık nakilleri için yeterince verici bulunamaması, bu alanda çalışan araştırmacıların farklı kaynaklardan adacık hücrelerinin üretilmesine yönelik çalışmalar üzerine yoğunlaşmalarına neden olmuştur. Dünyanın farklı laboratuvarlarında çeşitli kök hücre kaynaklarından (embriyonik, erişkin ve fetal) adacık ya da beta hücrelerini laboratuvar koşullarında üretilen tip 1 diyabetin tedavisinde kullanmaya yönelik çabalar devam ediyor.

Bununla birlikte, son yıllarda diyabetin beta hücresi yıkımı ile yapımı arasındaki dengesizlikten kaynaklanabileceği görüşü üzerinde odaklanıldı. Bu görüşü savunanlar, adacıklarda beta hücrelerinin pankreas içi kaynaklarla üretilmesiyle otoimmün beta hücresi hasarının karşılayabileceğini ve sonuçta tip 1 diyabetin tedavisi için bir alternatif model olabileceğini düşünüyor. Bu amaçla, deneysel diyabetik hayvan maddelerinde birçok çalışma gerçekleştiriliyor. Farklı stratejiler izleseler de tüm bu çalışmalar ortak üç amaçla ulaşmaya çalışıyor;

A) Diyabetik hayvan maddelerinde pankreasta ya da adacıklarda kök veya öncül hücrelerinin varlığının devam ettiğini göstermek,

B) Bu öncül veya kök hücrelerinin değişen koşullara yanıt olarak pankreasta yeni beta hücresi üretimi sağlayıp sağlamadıklarını test etmek,

C) Beta hücrelerinin bu şekilde üretilmesinin diyabet sorununa olası etkilerini saptamak.

Bu amaçla gerçekleştirilen birçok çalışma sonucunda, pankreas içinde sindirim enzimlerini üreten salgılamaktan sorumlu olan ve pankreasın % 98'ini oluşturan "ekzokrin pankreas" olarak isimlendirilen kısmının esas hücreleri olan "asinar hücreler", üretilen enzimleri duodenuma iletmekten sorumlu olan "kanallar sisteminin hücreleri" ve stromada yerleşik "yıldız hücreler" in gerektiğinde adacık ya da insülin üreten hücreleri yapabildikleri gösterilmiştir. Bunun yanında, ilk defa 2001 yılında Zulewski ve çalışma arkadaşları, pankreatik adacıklarda kök ya da öncül hücrelerin varlığından söz ettiler. Sonradan gerçekleştirilen birkaç çalışma ile bu hücrelerin birçok özellik açısından kemik iliğinde yerleşik mezenkimal kök hücrelerle özdeş oldukları ve adacık içerisinde insülin üreten hücreleri oluşturabilecekleri ileri sürüldü.

Biz de, tamamlanan TÜBİTAK projemiz kapsamında yürüttüğümüz çalışmalar sürecinde, sıçan adacıklarından benzer hücreleri elde ettik ve çoğaltım kapasitelerini, apoptoza dirençlerini, ince yapı-immunofenotipik ve moleküler özelliklerini ve farklılaşma kapasitelerini araştırdık. Çalışma sürecimizde bu hücrelerin yağ, kıkırdak, kemik, kas, sinir, kalp ve insülin üreten hücrelere farklılaşabildiklerini gösterdik. Bunun yanında, bu hücrelerin gerçekten kök hücre olduklarını onaylayabileceğimiz birçok parametreyi de çalıştık ve adacık kaynaklı bu hücrelerin diğer kaynaklardan elde edilen mezenkimal kök hücrelerle büyük oranda benzer olduğuna karar verdik.



Adacık kaynaklı kök hücrelere ilişkin şimdiye kadar gerçekleştirilen çalışmalarda, üzerinde durulan asıl konu, tip 1 diyabetin hücre aracılıklı tedavilerinde endojen kaynak olarak yararlanılması düşüncesidir. Oysa, son zamanlarda özellikle kemik iliği kökenli olmak üzere çeşitli kaynaklardan elde edilmiş mezenkimal kök hücrelerin, hayvan ve insanlarda bağışıklık sistemimizin özgün hücreleri T- ve B-lenfositler ve doğal öldürücü hücreler üzerinde bağışık baskılayıcı etkileri gösterilmiştir. Bu özelliklerinden dolayı, bu hücreler günümüzde kemik iliği nakilleri sonrası ortaya çıkabilen konağa karşı greftin reaksiyonu (GVHD; Graft Versus Host Disease) olarak bilinen vericinin hücrelerinin alıcının hücrelerine saldırması sonucu ortaya çıkan klinik tablonun tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

Mezenkimal kök hücrelerin bilinen bu özelliklerinin sıçan adacık kaynaklı kök hücrelerce de taşınıp taşınmadığı önemlidir. Çünkü, sıçan kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler ve adacık kaynaklı kök hücreler, çok büyük oranda benzer fenotipik, yapısal ve moleküler özellikler gösteriyor. Dolayısıyla, adacık kaynaklı kök hücrelerin kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin sahip olduğu bu bağışık baskılayıcı etkilerine sahip olduğunu gösterebilirsek, gelecekte tip 1 diyabetin gelişiminde beta hücreleri ile adacıktaki kök hücreler arasında immunolojik etkileşimlerin de rolü olabileceğine ilişkin kanıtlara ulaşmış olabileceğiz. Böylece, tip 1 diyabetin tedavisi amacıyla kök hücreleri kullanarak yerine koyma tedavilerinin yanında, adacıktaki insülin salgılayan hücre-kök hücre arasındaki ilişkinin şifrelerini çözerek hastalığın ortaya çıkmasına neden olan mekanizmalar ortaya çıkabilecektir. Sonuçta, tip 1 diyabetin de dahil olduğu tüm otoimmün hastalıkların ortaya çıkmasına neden olan ve şimdiye kadar üzerinde hiç durulmamış yeni mekanizmalar tanımlanabilecektir. Son yıllarda bilim dünyasında çok tartışılan ve büyük bir görüşbirliği ile kabul gören "kanserin bir kök hücre hastalığı" olduğuna ilişkin kanıtlar ve mezenkimal kök hücrelerin bağışıklık yanıtlarındaki rollerine ilişkin sunulan kanıtlar bu öngörümüzü desteklemektedir.

Kaynaklar
Karaöz, E., Aksoy, A., Ayhan, S., Sarıboycu, A.E., Kaymaz, F., Kasap, K., "Characterization of Mesenchymal Stem Cells from Rat Bone Marrow: Ultrastructural Properties, Differentiation Potential and Immunophenotypic Markers", *Histochemistry and Cell Biology*, 132(5):533-546, 2009.
Karaöz, E., Ayhan, S., Gacar, G., Aksoy, A., Duruksu, G., Okçu, A., Demircan, P.Ç., Sarıboycu, A.E., Kaymaz, F., Kasap, M., "Isolation and characterization

of stem cells from pancreatic islet: pluripotency, differentiation potential and ultrastructural characteristics", *Cytotherapy*, 12(3): 288-302, 2010.
Karaöz, E., Genç, Z.S., Demircan, P.Ç., Aksoy, A., Duruksu, G., "Protection of Rat Pancreatic Islet Function and Viability by Coculture with Rat Bone-Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells", *Cell Death and Disease*, 1, e36; doi:10.1038/cddis.2010.



Prof. Dr. Erdal Karaöz
1986'da Dicle Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'nü tamamladı. 1994'te Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimini tamamladı.

2000 yılından beri kök hücre ve doku mühendisliği alanında çalışmalar yapıyor. 2005 yılında ABD Boston'da Harvard Üniversitesi'nde embriyonik kök hücre, adacık transplantasyonu konularında çalışmalarda bulundu. Yayımlanmış 4 adet kitabı, 120 civarında ulusal ve uluslararası makalesi var. Halen Kocaeli Üniversitesi Kök Hücre ve Gen Tedavileri Araştırma ve Uygulama Merkezi'nin kurucu müdürü ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kök Hücre Anabilim Dalı Başkanı olarak görev yapıyor.