

Sınırların Ötesindeki Kök Hücre Çalışmaları

Stem Cell Studies Beyond The Borders

¹Tolga Kartal, ²Ranan Gülhan Aktaş

¹Dönem IV, Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul.

²Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kanser ve Kök Hücre Araştırma Merkezi, İstanbul.

İletişim: Ranan Gülhan Aktaş, Maltepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kanser ve Kök Hücre Araştırma Merkezi, Maltepe, İstanbul.

E-posta: ranagulhan@gmail.com

ÖZET

Kök hücre çalışmaları NASA'nın 2013 yılında yaptığı çağrıyla birlikte uzaya taşındı. Bu çağrı; kök hücre çalışmalarıyla ilgilenen tüm bilim insanlarını farklı tipteki kök hücrelerin uzaydaki davranışını incelemeye davet ediyordu. Günümüzde; NASA'nın desteklediği uzayda sürdürülen çalışmaların yanısıra, yerçekimi yokluğunun kök hücre gelişimi ve farklılaşması üzerine etkileri üzerine simülatif ortamda sürdürülen araştırmalar; önemli veriler ortaya çıkarmaya, bilim insanlarının ve doktorlarının vizyonunu bambaşka bir yöne çevirmeye başladı. Bu araştırmaların sonuçlarının; bilimin çok farklı alanlarında ve tıpta çok farklı sorulara cevap olacağı, yeni tedavi şekillerinin gelişmesine katkıda bulunabileceği düşünülmeye başlandı. Öncelikle astronotlarda yerçekimi yokluğu nedeniyle açığa çıkan sağlık problemleri ile savaşılmasında büyük katkıları olması beklenmektedir. Henüz az sayıda olan bu araştırmaların sonuçları yeni yeni ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu derleme; uzayda kök hücrenin davranışı ile ilgili bu az sayıdaki araştırmanın ne aşamada olduğu ve günümüze kadar ne gibi bilgiler elde edildiği konuları üzerine hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre, mikrogravite, uzay, NASA

ABSTRACT

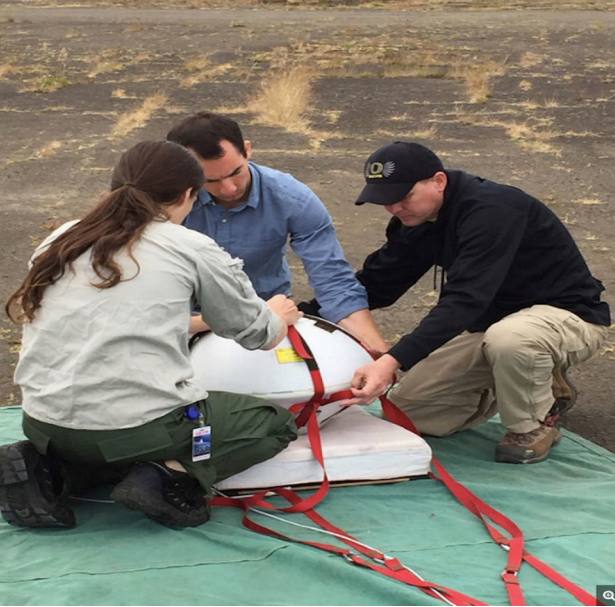
NASA made calls in 2013 and stem cell studies carried out beyond the borders, to the space. Those calls invited all scientists to explore the behavior of different type of stem cells in space. Nowadays; the studies on space supported by NASA and also the researches on earth about the stem cell growth and differentiation under microgravity have been started to release many important results. The vision of scientists and physicians has turned into a totally different area. The results of those studies will probably provide crucial answers to different questions from different areas of sciences as well as from medicine. Additionally, they will be helpful to find new therapies for certain diseases. Especially, the astronauts suffering from some diseases because of the microgravity will get a chance to find resolutions to their problems. Those most recent few study has just started to report conclusions. This review focuses on the topics of those studies related with the behavior of stem cells on space and the most recent information released from the studies.

Keywords: Stem cell, microgravity, space, NASA

GİRİŞ

Kök hücre çalışmaları NASA'nın 2013 yılında yaptığı çağrıyla birlikte uzaya taşındı. Bu çağrı; kök hücre çalışmalarıyla ilgilenen tüm bilim insanlarını farklı tipteki kök hücrelerin uzaydaki davranışını incelemeye davet ediyordu.

NASA (National Aeronautics and Space Administration) ve CASIS (the Center for the Advancement of Science in Space) kuruluşları sağlıkla ilgili yeni gelişmelere ışık tutmak için uluslararası uzay istasyonunda bilimsel kök hücre çalışmalarına izin verdiler. Verilen bu izinle birlikte; bilim insanlarının embriyonik olmayan kök hücreler üzerindeki çalışmalarını yerçekiminin olmadığı bir ortamda gerçekleştirebilme imkanı doğdu. NASA'nın uzayda kök hücre çalışmalarına önem vermesinin bir nedeni de; astronotlarının yerçekimi olmayan ortamda başta kas atrofisi ve kemik dokusundaki yoğunluk kaybı olmak üzere farklı patolojilerle karşı karşıya kalmasıydı. Bu durumla savaşılabilmek için hücrelerin uzaydaki davranışı ile ilgili daha çok bilgi elde edilmeliydi.



Resim 1. NASA'dan bir fotoğraf. Kök hücreleri bir araştırma için uzaya 20 mil uzaklığa taşıyan RED-4U kapsülü üzerinde çalışan teknisyenler.

Kök hücreler, fonksiyon olarak henüz farklılaşmamış ve kök hücre döngüsü boyunca sınırsız bölünme ve yenilenme yeteneğine sahip hücrelerdir. Dünyada ve uzayda yapılan ilk çalışmalar; kök hücrelerin uzayda yerçekimsiz ortamda büyümesinin, bölünmesinin ve başka bir hücre tipine farklılaşmasının dünyadakine göre farklı bir süreç izlediğini düşündürmektedir. Bu alanda ilk yapılan çalışmalardan birinde, yerçekimi yokluğunda hematopoiesisin yavaşladığı gösterilmiştir (1). Konuya aydınlık getirebilmek için yeni çalışmalar planlanmıştır. Mikrogravite ortamındaki kök hücre biyolojisi; doku mühendisliğinden rejeneratif tıbbı kadar çok geniş bir spekturumda çok önemli bilgiler ortaya koyacaktır. Uzay istasyonunda yapılması planlanan ve çok yakında

başlayacak olan iki kök hücre araştırması vardır. Bu çalışmalardan Kearns-Jonker'in araştırması; kardiak hücre terapisini geliştirmek için yerçekimsiz ortamda neonatal ve kardiak kök hücrelerinin yaşlanması üzerinedir. Dr. Kaunas ise; kök hücreler ile kemik tümör hücrelerinin yerçekimsiz ortamdaki davranışlarını inceleyerek bazı kanser tiplerine spesifik yeni ilaçlar araştırılmasını hedeflemektedir.

NASA'nın çağrısının ardından aşağıdaki araştırmalara ise başlanmıştır:

Yerçekimi yokluğunda hücrelerde şekli değişikliği, anormal bölünmeler, beklenmedik protein üretimi görülmektedir. Bunun nedeni bilinmemektedir. 2016 yılında Prof. Daniela Grimm uluslararası uzay istasyonunda kanser hücreleri ile bir deney yapmayı istediğini bildirmiştir. 2014 yılında dileğini gerçekleştirebilmiştir. 6 milyon tiroid kanserli hücre; uzaydaki SpaceX Dragon kapsülüne yüklenmiştir. Bu çalışma hala devam etmektedir.

Japonya'daki Osaka Üniversitesi'nden Takashi Morita ve arkadaşları, Japan Aerospace Exploration Agency(JAXA) sponsorluğunda devam eden deneyleriyle ilgili 15.12.16 tarihinde yayınladıkları yazılarında yakın gelecekteki insan ırkının uzayda neslini devam ettirebilmesinin en önemli koşulu olan üremeye ilgili fareden alınan embriyonik kök hücreleri ile ilgili deneylere başladıklarını belirtmişlerdir. Bu deneyde fareden alınan embriyonik kök hücreler 'Kibo' adı verilen bir modül aracılığıyla 6 ile 36 ay arasında bir süre zarfında uzay istasyonunda dondurulmuş olarak bırakılmıştır. Ardından dünyaya döndüğünde dişi farenin uterusuna implante edilerek doğum olayı incelenmiştir. Uzaydaki yüksek orandaki radyasyondan dolayı meydana geldiği düşünülen çift sarmallı DNA kırılmaları ve kromozom anomalileri görülmüş ve bunlar üzerinde incelemeler başlatılmıştır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde Stanford Üniversitesi'nden Joseph C.Wu ve arkadaşlarının NASA sponsorluğunda devam ettirdiği bir diğer çalışmada ise; mikrogravitenin kalp üzerinde yaptığı negatif etkiyi azaltmak amacıyla HiPSCs (human induced pluripotent stem cells-indüklenmiş pluripotent kök hücreler) in kullanımı araştırılmaktadır. Kalp kası kasılmasının, büyümesinin ve gen ekspresyonunun mikrograviteden nasıl etkilendiği ortaya çıkarılmaya çalışılmaktadır. Çalışmanın başarılı olması durumunda; ilaç tedavisi veya CRT(cell replacement therapy=hücre yenileme tedavisi) ile mikrogravitenin uzayda negatif etkide bulunduğu kalp kasının tedavi edilebileceği düşünülmektedir.

Eduardo A. C Almedia'nın başında bulunduğu bilim insanlarından oluşan ve NASA tarafından sponsor desteği bulunan bir diğer araştırma ekibi ise, kök hücre rejenerasyonu ile ilgili çalışmasını başarıyla tamamlamıştır. Bu araştırmanın sonucunda; yer çekiminin sağlıklı bir doku için gerekli olduğu anlaşılmıştır (2,3). Fare embriyonik kök hücrelerinin mikrogravitede gelişmesinin ve rejenerasyonun yavaşladığı görülmüştür. Bunun sonucunda; dünyadaki yer çekiminin

kök hücre rejerasyonunu stimule ettiği ispatlanmıştır.

Blaber ve arkadaşları; yerçekiminin olmamasının kök hücre sağlığı ve doku yenilenmesi üzerine etkilerini özetleyen makalelerinde; mikrograviteye maruz kalmanın memeli bir canlının vücut dokusunda önemli derecede değişikliklere sebep olduğu belirtilmektedirler. Mikrograviteye bağlı olarak fizyolojik değişimler ortaya çıkmaktadır. Bu da uzun süren uzay yolculuklarında önemli bir risk anlamına gelmektedir. Kısa süreli uzay yolculuklarında da, kemik ve kas kaybı, kardiyovasküler kapasitede azalış, yara iyileşmesinde ve kemik kırığı iyileşmesinde defektler, immün fonksiyonlarda bozulmalar söz konusu olmaktadır. Uzun süreli uzay seyahatlerinde ise; osteogenez, hematopoietik ve lenfatik sistemler üzerine önemli hasarlar ortaya çıkmaktadır. Bu hasarların devamında kök hücre dejenarasyonu da görülebilmektedir (2, 3). Kök hücrenin mikrogravite ortamında farklılaşmaya başladığını, ancak nedeni tam olarak bilinmeyen başka etkiler sonucunda farklılaşmanın inhibe edildiği ni gözlemlemişlerdir (3).

İtalya, Hollanda ve Amerika Birleşik Devletleri'nden bilim insanları (Jeanette Maier, Jenneke Klein, Hollanda, Jack J.W.A van Loon, Millie Hughes-Fulford) biraraya gelerek kök hücrelerinin farklılaşması deneylerine başlamışlardır. İki hafta yerçekimsiz ortamdaki mezenkimal hücrelerin davranışını incelemişlerdir. Sonuçların astronotlar ve gelecekte uzayda yaşayacak insanlar için osteoblast ve osteoklast aktivitelerinin kontrol altına alınarak kemik dokusu kaybının en aza indirgenebilmesi üzerine odaklandığını bildirmişlerdir (4).

Uzay mühendisliğinin hızla gelişmesiyle birlikte özellikle hücresel ve moleküler çalışmalar uzay tıbbi alanında hızlı gelişmelere sebep olmuştur. Zang ve ark.; uzayda yüksek oranda bulunan radyasyonun fare embriyonik kök hücresi üzerindeki farklılaşma ve rejenerasyon potansiyeli üzerine etkilerini araştırmışlardır (5). Onbeş gün boyunca mikrogravitede yapılan bu araştırmada yüksek orandaki radyasyonun mikrogravite ortamında bulunan; kemik, kas, immün sistem, renal sistem, karaciğer, akciğer ve pankreas başta olmak üzere birçok organda primer üçlü germ katmanını etkilediği ve inhibisyona sebep olduğunu ortaya çıkarmışlardır.

Mikrogravite ortamında bulunan kemik ve mezenkimal kök hücrelerle yapılan çalışmalarda kondrositlerin farklılaşabileceği ve zarar görmüş dokunun yerini alabileceği yönünde veriler elde edilmiştir. Kök hücrelerin uzay uçuşu sırasındaki mikrogravite ortamındaki durumları ve hareketsiz haldeki mikrogravite çalışmalarında kök hücrelerin morfolojisi, bölünmeleri, göç etmeleri ve farklılaşmaları arasında bariz farklar olduğu görülmüştür (5).

Yerçekimi olmayan ortamda osteositler ve mezenkimal hücrelerin davranışı üzerine yapılan bir diğer çalışmada; benzer şekilde hücrelerin büyüme, çoğalma ve farklılaşma paternlerinde değişiklikler saptanmış, bunun nedenleri ve mekanizmalarının daha ayrıntılı incelenmesi gerektiği bildirilmiştir (6).



Resim 2. NASA'dan bir fotoğraf. Uzayda kök hücrelerin farklılaşması ile ilgili bir araştırmadan bir görüntü.

Gerek uzayda, gerekse simülasyonla yerçekimi eksikliği yaratılmış ortamlarda mezenkimal kök hücrelerin morfolojileri, çoğalmaları, farklılaşmalarının nasıl gerçekleştiği ve bu hücrelerin dünyada davrandıklarından daha farklı davranmalarına neden olan mekanizmalar üzerine araştırmalar devam etmektedir (7). Astronotlarda görülen kemik kaybının mekanizması tam olarak anlaşılammıştır, mezenkimal kök hücrelerle ilişkisi araştırılmaktadır. Embriyolojik gelişim, morfogenezis, dokuların gelişip normal fonksiyonlarını göstermelerinde genler, kimyasal sinyaller yanında mekanik güçlerin de çok önemli rolü olduğu bu araştırmalardan şimdilik çıkarılmış en önemli sonuçtur. Bu araştırmaların sonuçlarının; astronotların en önemli sorunlarından bir olan kemik kaybının önlenmesinin yanısıra kök hücre tedavileri ile ilgili çok sayıda soruya da cevap olacağı düşünülmektedir.

SONUÇ

Son yıllarda süregelen araştırmalar, yerçekimi yokluğunda kök hücrenin çoğalması ve farklılaşmasının yavaşladığını ve farklı bir işleyiş içerisine girdiğini göstermiştir. Astronotlarda görülen kas ve kemik kaybının bir sebebinin de bu olabileceği bildirilmiştir. Uzayda mikrogravite ve radyasyona bağlı olarak insan vücudunda ortaya çıkabilecek değişikliklerin belirlenmesi; bu değişikliklerinin mekanizmalarının ortaya konulması, neden-sonuç ilişkisinden yola çıkarak başta kanser olmak üzere farklı hastalıkların tedavilerinde yeni yolların çizilmesi, uzayda yaşamın olabilirliğine dair kanıtlar bulunması açısından çok önemlidir ve bu araştırmalar hızla devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Davis TA, Wiesmann W, Kidwell W, Cannon T, Kerns L, Serke C, Delaplaine T, Pranger A, Lee KP. Effect of space-flight on human stem cell hematopoiesis: suppression of erythropoiesis and myelopoiesis. *J Leukoc Biol.* 1996; 60(1):69-76.
2. Blaber E, Kevin Sato, Eduardo A.C. Almeida. Stem Cell Health and Tissue Regeneration in Microgravity. *Stem Cells and Development* . 2014 ; 23 (1) :73-78
3. Blaber EA, Finkelstein H, Dvorochkin N, Sato KY, Yousuf R, Burns BP, Globus RK, Almeida EAC . Microgravity Reduces the Differentiation and Regenerative Potential of Embryonic Stem Cells . *Stem Cells and Development.* 2015; 24 (22) : 2605-2621.
4. Cazzaniga A1, Maier JA1, Castiglioni S2. Impact of simulated microgravity on human bone stem cells: New hints for space medicine. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016 ; 22-473(1):181-6.
5. Zhang C1, Li L1, Chen J1, Wang J1: Behavior of stem cells under outer-space microgravity and ground-based microgravity simulation. *Cell Biol Int.* 2015; 39(6):647-56.
6. Ulbrich C, Wehland M, Pietsch J, Aleshcheva G, Wise P, J Loon J, Magnusson N, Infanger M, Grosse J, Eilles C, Sundaresan A, Grimm D. The Impact of Simulated and Real Microgravity on Bone Cells and Mesenchymal Stem Cells. *BioMed Research International.* 2014; Article ID 928507, 1-16.
7. Bradamante S , Barengi L , Maier JAM. Stem Cells Toward the Future: The Space Challenge. *Life.* 2014; 4: 267-280.