

## Nöro-Onkolojide Kök Hücreleri ve Tedavisi

*Stem-cells and Therapies in Neuro-Oncology*

Nöral Transplantasyonda Yaşanan Sorunlar

*Existence Matters in Neural Transplantation*

# Nöral Transplantasyonda Yaşanan Sorunlar

Dr. Ender KORFALI, Dr. Bülent GÖREN\*

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroşirürji ve Fizyoloji\* Anabilim Dalı, Bursa

Yirminci yüzyılın başlarında Elizabeth H. Dunn (1917) immatür nöronların erişkin sıçan beyinlerine transplante edildiklerinde alıcı dokuda yaşayabildiklerini göstermiştir. Ramon y Cajal (1928) travmaya uğramış periferik sinir aksonlarının daha önceden zedelenmiş sinir dokusu içine yeniden büyüyebileceklerini saptamıştır. Bu reinnervasyon oluşumu, 1980'lerin sonunda doğrulanmış ve eğer uygun çevre koşulları yaratılabilirse santral sinir sistemi (SSS) nöron ve aksonlarının rejenere olabilecekleri gösterilmiştir. 1960'larda, erişkin sıçan beyinlerine greftlenen nöronların uygun hedef nöronlarla fonksiyonel bağlantılar kurabileceği demonstre edilmiştir. Das ve Altman, sıçanlarda erişkin serebelluma transplante edilen indifferansiye serebellar hücrelerin genç alıcı serebellumlarının yapısı ile bir dereceye kadar yapısal benzerlik gösterdiğini bulmuşlardır. Björklund ve ark., yaptıkları deneysel çalışmalarda nöronal greftlerin alıcı beyinle geniş aksonal bağlantılar yaptıklarını histokimyasal yöntemlerle göstermiş ve implante edilen noradrenerjik nöronların, 1-3 ay içinde normal lokus seruleus yapısına çok yakın bir adrenerjik terminal pleksus oluşturduğunu bulmuşlardır. Ayrıca yeni oluşan innervasyonun da girişimden bir yıl sonra bile değişmeden kaldığını tesbit etmişlerdir. Yapılan çalışmalarda, greft dokusunun alıcı beyindeki lezyonlu aksonların rejenerasyonunu uyardıkları, aksonal uzantılarında greft dokusundan geçerek alıcı beynin denerve edilmiş bölgelerinde afferent ve efferent liflerini oluşturdukları histolojik olarak gösterilmiştir. Elektronmikroskopik çalışmalarda da, beyin sapı greftlerinden alıcı hipokampusu doğru büyüyen aksonların, ultrastrüktürel olarak daha önceden denerve edilmiş dentate moleküler tabakadaki dendritlerle normal sinapslar yaptığı ve greft-hipokampus bağlantılarının fonksiyonel

olduğu da saptanmıştır. Bu durum elektrofizyolojik olarak retrosplenial kortekste lokus seruleus greftleri içeren sıçanlarda da test edilmiş ve denerve edilen bölgede, doğru fonksiyonel reinnervasyonun olduğu gösterilmiştir. Striyatal ve hipokampal implantların dopaminerjik ve kolinerjik sistemlerde fonksiyon yaptıkları, biyokimyasal ve farmakolojik yöntemlerle de saptanmıştır.

SSS'nin nörodejeneratif hastalıklarında nöral greftlerin potansiyelleri, ilk defa 1980'lerde Björklund ve Stenevi, Perlow ve ark., Korfalı gibi araştırmacıların nigrostriyatal yolların harabiyeti ile ortaya çıkarılan fonksiyonel bozuklukların sıçan korpus striyatularına (KS) dopamin (DA) içeren nöronların greftlenmesiyle iyileşebileceğini göstermeleriyle başlamıştır. Greft çalışmalarında deneyimlerin artmasıyla, greft alınan embriyonun yaşı ile greft yaşaması arasında ters bir bağlantı olduğu gösterilmiştir. İmmatür beyinlerden elde edilen greftlerin daha iyi sonuç verdiği, hatta embriyonun yaşı azaldıkça sonuçların daha da iyi olduğu ve greftlerin yaşam süresinin, daha geç evrelerdeki embriyolardan alınanlara göre daha da uzun olduğu saptanmıştır.

Nöral implantlar deneysel modellerde olumlu sonuçların alınmasıyla klinik çalışmalara geçiş göstermiştir. Greft çalışmaları, Parkinson'un hastalığı, Alzheimer'ın hastalığı, Huntington'un hastalığı ve serebral infarktlarda denenmiştir.

Greftlemede önemli hususlardan birisi belkide en önemlisi alıcı dokunun grefte reaksiyonudur. Bazı hastalarda, aylarca hiçbir klinik iyileşme görülmezken hatta diskinezi gibi neden olduğu bilinmeyen, can sıkıcı belirtiler ortaya çıkarken veya ancak birinci yılın sonlarına doğru iyileşme belirtileri görülürken, diğerlerinde greftlemeden hemen sonra belirgin ve giderek artan bilateral iyileşmenin ortaya çıkması, mucizevi bir iyileşmeyi

umutla bekleyen hastaya, bilinmeyeni çok ve yeni bir konsept olan *nörorestorasyonla* yardımcı olmaya çalışan nöroşirürjiyenin cezalandırılması veya ödüllendirilmesimidir ?

Sonuç olarak; SSS'inde harabiyet sonrası aksonal ve nöronal rejenerasyon olmadığına ait yaygın inanış, son dekatta kısıtlı da olsa, rejenerasyon ve reinnervasyonun olduğunun deneysel ve klinik çalışmalarla gösterilmesi, ve erişkin insan beyinde nöral kök hücrelerinin varlıklarının saptanması ile değişmektedir. SSS'inin nörodejeneratif, travmatik ve vasküler bozuklukları sonucu oluşan hastalıklarının tedavisi; önümüzdeki yıllarda

gereksinim olan hücrelere uygun olarak değişim gösteren fetal veya erişkin nöral kök ve progenitör hücrelerin kullanımı ile yeniden başlayacak ve NF'i üretmek üzere genetik olarak değiştirilmiş hücrelerin birlikte kullanımı da nöral KH'nin yaşamlarını arttırarak, SSS'inde günümüzdeki bilgilerle kısıtlı veya latent olduğu düşünülen rejenerasyon ve reinnervasyonu mümkün hale getirecektir.

*Restoratif nöroşirürji*, nörolojik bozuklukların tedavisinde, yeni kavram ve operatif stratejilerin geliştirilmesiyle geleceğin tedavi yöntemi olacaktır.