



# Rejeneratif Tıbbın Kısa Tanımı, Kapsamı ve Nöroşirürjikal Bakış Açısı

## The Brief Definition of Regenerative Medicine and Neurosurgical Perspectives

Pınar KIRGIZ

Bitlis Tatvan Devlet Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Bitlis, Türkiye

**Yazışma adresi:** Pınar KIRGIZ ✉ drpinarkirgiz@gmail.com

### ÖZ

İnsan vücudu en gelişmiş organizma olup kendini yenileyebilme potansiyeli sınırlıdır. Rejeneratif tıp geri dönüşümsüz doku ve organ hasarlarında tam iyileşmeyi sağlamayı amaçlamaktadır. Rejeneratif tıbbi hücre ile beraber değerlendirmek gerekir. Bu yüzden kök hücre tedavileri ile göbekten bağımlıdır. Aynı zamanda kök hücre tedavilerini gen tedavileri ve doku mühendisliği ile entegre etmektedir. Bu entegrasyon tedavi düzenlemelerinde karşımıza çıkan sorunların aşılmasını kolaylaştıracaktır. Ancak bütün bu tedavi modaliteleri hâlâ gelişmeye devam etmekte olup henüz hematopoetik hastalıklar haricinde güncel tıbbi yaklaşımlarda ana tedavi edici unsur olarak tam kullanılamamaktadır. Nöroşirürji özelinde ise özellikle beyin ve spinal kord yaralanmaları üzerinde çalışmalar devam etmektedir ve gelecek için umut verici sonuçlar alınmaktadır.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Rejeneratif tıp, Kök hücre, Doku mühendisliği, Gen tedavisi

### ABSTRACT

The human body is the most developed organism and its self-renewal potential is limited. Regenerative medicine aims to provide full recovery of the tissue and organ damages. Regenerative medicine must be evaluated together with the cell. It is fully connected to stem cell therapies. It also integrates stem cell therapies with gene therapies and tissue engineering. This integration will make it easier to overcome the problems that we encounter in treatment arrangements. All these treatment modalities are still developing and they cannot be used as the main treatment in current medical approaches except for hematopoietic diseases. Within the scope of Neurosurgery, the studies continue especially on brain and spinal cord injury and encouraging results are obtained for the future.

**KEYWORDS:** Regenerative medicine, Stem cell, Tissue engineering, Gene therapy

### ■ GİRİŞ

Canlının yaşam savaşında aldığı yaralarda metabolizması bunu düzeltmek için bir tepki gösterir. Rejenerasyon zarar görmüş hücrenin, dokunun veya organın kendini yenileyebilme kapasitesidir. Bakterilerden insanlara her canlının bir yenilenme kapasitesi vardır ve bu kapasite büyük oranda organizmanın gelişmişlik düzeyi ile ters orantılıdır. En gelişmiş organizma olan insanda meydana gelen hasarlar organ

kayıplarına varabilmektedir (51). Rejenerasyon organın normal yapı ve fonksiyonunu korur ancak tamir mekanizmalarında bu böyle değildir. Rejeneratif tıbbın ana hedefi belli şartları oluşturarak hastayı tam sağlıklı hâle getirmektir.

Rejeneratif tıbbın ana odak noktası insan hücresidir. Rejeneratif tıbbi kök hücreden bağımsız olarak düşünemeyiz. Bu iki teknoloji birbiri ile temelden bağlıdır. Bunlar somatik, erişkin kök hücreler, embriyo kaynaklı kök hücreler ya da erişkin

hücrelerden yeniden programlanan pluripotent kök hücreleri içermektedir (74,88). İndüklenmiş pluripotent kök hücrelerin eldesinde viral ajanların kullanılması gen tedavilerinin elini kuvvetlendirmiştir. Bu durum rejeneratif tıp ve gen tedavisini birbirine yaklaştırmıştır (81).

Modern tıp tarihinde ilk hücresele tedavi donörden alıcıya tam kanın intravenöz transfüzyonudur. 1900 yılında Carl Landsteiner tarafından kan grubu tayininin tanımlanmasıyla bu mümkün olmuştur. Birinci dünya savaşında, akut kan kayıplarına bağlı kan volümünü yerine koymak için kan transfüzyonu tıbbi uygulamada yerini almıştır (43,47) (Şekil 1).

Hücresele tedavilerde bir sonraki adım ise kemik iliği naklidir. Yine dünya savaşında atom bombaları ve nükleer radyasyon saçılımı ile sivil halkta kemik iliklerinde aplaziden kansere uzanan hasarlanmalar gerçekleşmiştir. Bu durum bilimsel olarak iki açıdan önemlidir. Birincisi hastalıklı kemik iliğinin ablasyonu için bir yol bulunmuştur, ikincisi ise kemik iliği transplantasyonu için ihtiyaç ortaya çıkmıştır. Tekrarlayan denemeler sonunda, tüm kemik iliğine ait kök hücrelerin intravenöz verilmesi olumlu sonuçlanmıştır. Hostta donörden verilen kemik iliği kök hücreleri kendine yenilemeye başladığı zaman, kalıcı tedavi edici etki görülmüş olmaktadır (76,77).

Hem kan hem de kemik iliği transferinde alıcı ve donör arasında immünolojik uyuma bakılması gerekmektedir. Hatta kemik iliği nakli için immünolojik tüm alt majör ve minör HLA antijen uyumu gözetilmelidir. İmmünolojik eş olmadığı müddetçe (monozigot ikiz, otolog transfer) immün süpresif tedavi verilmesi zorunludur (33,69). Otolog kemik iliği nakli kanser hastalarında radyoterapi ile masif myeloid ablasyon yapılan hastaların öncesinde hastalısız kemik iliği korunarak yapılabilir (82). Hatta bu prosedür sadece hematolojik hastalıklarda (doğumsal immün yetersizlikler gibi) değil, beynin dejeneratif hastalıklarında da uygulanabilmektedir (11).

Otolog hücre tedavisi klinikte derinin büyük yanıklarında ve kornea tamirinde kullanılabilmektedir. Bu durum epitelden alınan kök hücrelerin hücre kültüründe holoklon denilen kendini yenileyen kolonilerin hastaya nakledilmesi ile mümkün olmuştur (27). Donör azlığı sebebiyle kornea transplantasyonu aksamış olsa bile gözün limbusundan alınan otolog kök hücreden elde edilen korneaların başarı oranı %70'in üzerindedir (58,60). Bu tedavi Avrupa'da pazar izni alan ilk hücresele tedavi ürünüdür.

Kan ve kemik iliği dışındaki bütün diğer hücresele tedavi ürünlerinde, hastaya nakil için dış ortamda çoğaltmaya kültürler gerekmektedir (10). Ancak bu kültürde çoğaltma durumu, klinik uygulamada oksidatif ve mekanik stres faktörüyle, hücrelerde kromozom anomalileri, mutasyonlar, hücre yaşlanması, enfeksiyonlar gibi potansiyel hasara sebep olabilmektedir (32,53). Bu durum da aşılması gereken zorluklardan biridir.

Rejeneratif tıp özünde hücresele tedavileri içermekte olup alt gruplarında kök hücre tedavilerinde, doku mühendisliği teknolojisinde ve gen tedavilerinde ilerlemelere bağlıdır.

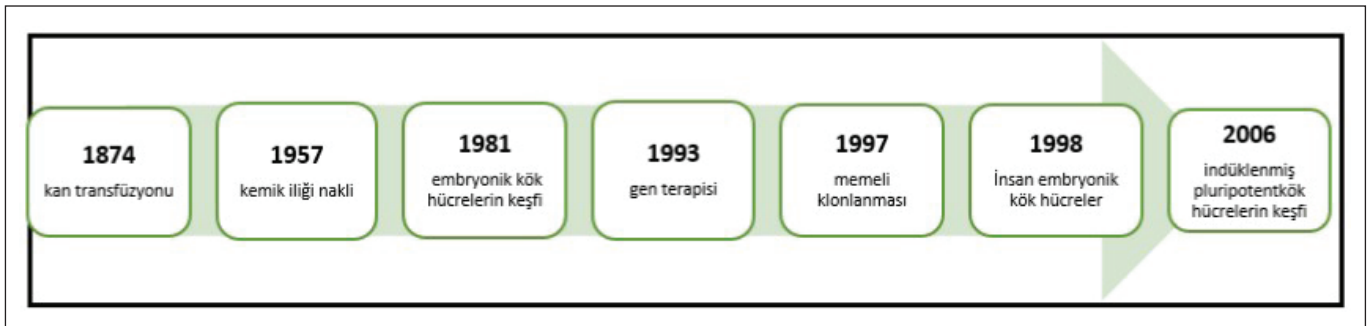
#### A- Kök hücre

Kök hücre çalışmaları iki ana akımla ilerlemektedir; embriyonik kök hücre çalışmaları, somatik hücrelerin yeniden programlanması ile elde edilen kök hücre çalışmalarıdır. 2012 yılında Yamanaka ve arkadaşlarına retroviral gen aktarım metodu ile Oct 3/4, Sox-2, Klf-4, c-Myc genleri kullanılarak cilt fibroblast hücrelerinden pluripotent kök hücre elde etmelerine Nobel ödülü verilmiştir (35,36,74). Elde edilen indüklenmiş pluripotent kök hücreleri (İPK) embriyonik kök hücreler ile aynı özelliklere de sahipti. Etik ve ahlaki endişeler sebebiyle embriyonel kök hücreler ideal bir kök hücre kaynağı değildir. Erişkin hücrelerden yeniden programlama ile kök hücre elde edilmesi bu yüzden ilgi çekicidir. İPK hücrelerini bilimsel çalışmalarda ve hücresele tedavi araştırmalarında kullanılabilecek 3 temel alan bulunmaktadır. Bunlar insan hastalık modellemesi, rejeneratif tıp çalışmaları ve ilaç araştırmalarıdır (2,67).

Hasta spesifik elde edilmiş İPK hücrelerden farklılaşma ile elde edilecek hücre ve dokular hasta ile aynı HLA doku antijeni taşıdığından doku reddi problemi olmamaktadır. Mutasyonlara bağlı tek gen hastalıkları İPK hücreleri kullanılarak tedavi edilmesi hedeflenmektedir. İPK hücreler hedef hücrelere farklılaştırıldıktan sonra hastalık bölgesine nakledilip hatalı hücrelerin görevini yapması amaçlanmaktadır. Rejeneratif tıpta ana hedef hastaya nakledilecek bu hücre ve dokuları yapay olarak elde etmektir. Bu hedefi sınırlayan birçok etken vardır. Bunlardan başlıcaları güvenli ve etkin İPK hücre elde etme tekniklerinin henüz yeterince gelişmemiş olmasıdır (7).

#### B- Doku mühendisliği

Doku mühendisliği hücre biyolojisi ve materyal bilimini birleştirir. Temel amaç ise rejenerasyon ve rekonstrüksiyon için doku ve organ gelişimini sağlamaktır. Bu alanın hızlı



Şekil 1: Rejeneratif Tıpta önemli gelişmelerin kısa tarihi (14).

gelişimi konvansiyonel rekonstrüksiyona uygun olmayan hastaların ihtiyacı olduğu doku ve organlar yüzündendir. Allotransplantasyon (insandan insana doku ve organ nakli) ile uygun greftlere ulaşımın sınırlı olması ve sonrasında immüsupresyon ihtiyacı olması doku mühendisliğini ön plana çıkarmaktadır. Birleşik Krallıkta her gün 13 hastaya organ nakli yapılmaktadır. Aynı zamanda yaklaşık 4 insan ise organ yetersizliğinden ve bekleme listelerinin uzunluğundan ağır şekilde hastalanmakta veya ölmektedir (14). Ayrıca immüsupresyon sebepli hastalar enfeksiyona açık hâle gelmekte, artmış kanser riski ile yüzleşmekte ve beklenen hayat süresi kısalmaktadır (79). Doku mühendisliğinde güvenli ve efektif tedaviler geliştikçe organ nakli bekleyen hasta sayıları ve immüsupresyon ilişkili mortalite ve morbidite sebepleri azalacaktır.

Langer ve Vacanti, 1993 yılında biyomateryaller, hücreler ve biyolojik aktif faktörlerin kombinasyonu ile doku mühendisliği terimini popülerize etmiştir (44). 1998 yılında allogenik doku mühendisliği ürünü olan Apligraf deri ürünü piyasaya sürülmüştür. Ancak gösterişli biçimde piyasaya çıkan bu ürün teorik olarak yara iyileşmesini düzeltmesi gerekirken doku reaksiyonları ile iyileşmeyen yaralara yol açmıştır. Çıkan ürünlerin beklenen sonuçları vermemesi doku mühendisliği endüstrisini sıkıntıya sokmuştur (39). Kök hücre tarafındaki gelişmeler doku mühendisliği alanına da olumlu yansımıştır. Ancak hastadan alınan hücrelerin kültür ortamında çoğaltılması ile elde edilecek doku mühendisliği ürünlerinin kullanımı için ise büyük bir efor ve organizasyon gerekmektedir.

Doku mühendisliğinde kullanılan biyomateryaller hücrelerin büyümesini destekleyen üç boyutlu iskeleleri oluştururlar. İdeal olarak biyomateryaller immünolojik yanıt oluşturmamalı, yeterli doku büyümesini sağladıktan sonra ise biyolojik olarak çözümlü olmalı ve fizyolojik fonksiyonu sağlayacak biyomekanik şartları sağlamalıdır. Bu iskeleyi oluşturan materyaller doğal materyaller, sentetik materyaller olarak ayrılır. Doğal biyomateryaller olarak hyaluronik asit, kollojen, selüloz, agar-agaroz, dekstran gibi materyaller kullanılır. Sentetik biyomateryaller olarak ise sütürasyonda da kullanılan Poli-laktik asit (PLA), poli-glikolik asit (PGA), poli-laktik-koglikolik asit (PGLA) kullanılır (9). Alternatif bir çözüm olarak biyomateryallerle ve destekleyici maddelerle hücreler için üç boyutlu baskı teknolojisi de kullanılabilir (54). Şu ana kadar trakea parçaları için üç boyutlu biyobaskı kullanılmış olup, kemik, derinin tüm katmanları, vasküler greftler, kıkırdak ve kalp dokusu gibi daha kompleks doku ve organlar için çalışmalar sürmektedir. Küçük dokularda çevreden diffüzyon ile beslenme mümkün olsa da büyük boyutlu dokularda doku beslenmesini sağlayacak vasküler beslenmeyi sağlamak gelişimi sınırlandırmaktadır. Bütün bunlara rağmen doku mühendisliği çalışmaları ile trakea, mesane ve üretrada kısa vadede oluşturulacak yüz güldürücü sonuçlar elde edilebilmiştir (6,20,61).

### C- Gen tedavisi

Gen tedavisi, fonksiyonu korumak veya yeni fonksiyon sağlamak için hücrelerin genetik defektini düzeltmeyi amaçlar. Gen tedavisi erken 1980'lerde, hastalığa sebep olan genin kodlandığı mutasyonlu bölgeye ait normal cDNA kopyasının,

etkilenen doku ve organları düzeltmesi stratejisi ile ortaya çıkmıştır (14). Bu fikir hızlı bir şekilde bilim adamlarınca benimsendi ve özel amaçlarla gen terapisi için hücre tedavileri planlanmaya başlandı. Gene defektini in situ düzeltmenin iki alternatif seçeneği sunulmuştur: genom düzenleme ve mutasyonlu transkripsiyonu düzeltme (48). Transkriptler antisense oligomerler ile ekzon atlama yoluyla, küçük moleküllerle kodonun erken terminasyonu ya da ayrılmanın küçük molekül yardımcı modifikasyonu ile düzeltilebilir (70). Bu stratejiler konvansiyonel ilaç tedavileri ile birleştirilmesi hedeflenmiştir. Özellikle duchenne müsküler distrofi ve spinal müsküler atrofiye hızlıca ilerlemektedir (49,52,57).

Klasik olarak gen tedavisi iki ana kategoriye ayrılır: *in vivo*, ilişkili gen ve gen ürünlerinin hastanın hücrelerinin içinde direkt üretildiği ve *ex vivo*, genetik olarak modifiye edilmiş hastanın hücrelerinin dış bir kültürde üretilip hastaya tekrar verildiği. *Ex-vivo* tedaviler hücresel tedavinin bir formu olarak da kabul edilebilir (14). Zaten bu iki alan sıklıkla uygulamada üst üste binmektedir.

Gen tedavisinin erken dönem gelişiminde genlerin hedef hücreye ulaştırılması büyük bir zorluk oluşturmuştur. Genler (özellikle cDNA) çok büyük yapıda, yüksek oranda hidrofilik, elektrik yüklü moleküller olup hücre membranından kendi kendilerine geçememektedir. Bu yapıları hücre içine taşıyacak vektör ihtiyacı olmuştur. Vektör olarak da ilk olarak viral vektörler kullanılmıştır (özellikle adenovirüsler ve retrovirüsler) (37). Ardından lipozomlar gibi non-viral vektörler denenmiştir. Ancak testlerde viral vektörlere göre daha az efektif olmuştur. Yeni nesil nanopartiküllerin gelişmesi ile daha efektif ve güvenli yol olarak vektör olarak kullanımı araştırılmaya başlanmıştır. Ancak hâlâ preklinik aşamalarda (56).

Hücresel tedaviler ve gen tedavileri alıcı dokuya ablyasyon yapılabilen durumlarda daha başarılı sonuçlar ortaya koyabilmektedir. Örneğin alıcı kemik iliği radyasyon veya sitotoksik ajanlarla yok edilebilir, deri ve epitel dokular cerrahi olarak çıkarılabilirler. Bu durumda donör hücreler ev sahibi hastalıklı hücreler ile yarışmaya girmeyeceği için yaşabileceği bir alana sahip olacaktır (82). Konjenital immün yetmezlik hastaları gen tedavisinin en büyük başarı gösterdiği alanlardandır. (ağır kombine immün yetmezlik sendromu, Wiscott Aldrich sendromu, Adenozin deaminaz eksikliği gibi) Burada tedavi stratejisi olog, genetik olarak düzeltilmiş CD34+ hematopoetik kök hücre naklidir. Hastadan alınan olog kemik iliğine virüs vektörleri ile *ex-vivo* olarak düzeltilmiş genetik materyal verilmekte ve hastaya bu düzeltilmiş kemik iliği tekrar nakil edilmektedir (1,64,69). Yine benzer strateji ile X-bağımlı Adrenolökodistrofi ve Metakromatik lökodistrofi de olog genetiği düzeltilmiş CD34- pozitif hücreler ile düzeltilmektedir (13,66).

Leber'in konjenital amarozu nadir görülen genetik bir göz hastalığı olup *in-vivo* gen tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiş hastalığa örnektir. Direkt subretinal olarak retinal pigment epitel spesifik 65kDa geninin cDNA'sı adenovirüs vektörü ile enjekte edilmektedir (8).

Parkinson hastalığında fetal dopaminerjik nöron transplantasyonunun sonuçları değişken olmuştur. Bazı hastalarda uzun

dönemde fonksiyonel düzelme olmasına rağmen çok az hasta gerçek anlamda tedavi edilebilmiştir (19). Parkinson hastalığına diğer nörodejeneratif hastalıklar içerisinde öncelik verilmesinin sebebi de doku hasarının substantia nigra sınırlı olmasındandır (45). Multiple skleroz ve Amyotrofik lateral sklerozda daha yaygın bir nörodejenerasyon söz konusu olduğu için tedavi uygulamaları kısıtlı kalmaktadır. Sinir sisteminde hedefleme zorluğu ve ağır finansal yük hücresele tedavilerde faz 2 çalışmalarında başarısızlık ile sonuçlanmıştır (68).

## ■ REJENERATİF TIBBIN NÖROŞİRÜRJİYE BAKAN YÜZÜ

Sinir dokusu hasarlanmalarında tarihte uzun zamandır rejenerasyon olmayacağı düşünülmekteydi. Santral sinir sistemi hastalıkları rejenerasyona diğer dokulara göre daha dirençli seyretmektedir. Nöronal ve aksonal hasara bağlı kalıcı nörolojik defisitler gelişebilmektedir. Ancak araştırmalarla santral sinir sisteminde de kök hücrelerin varlığının gösterilmesi rejeneratif tıp açısından bir umut ışığı olmuştur (40,62). Hastalara verilecek kök hücre tedavileri ile bu endojen kök hücreleri indükleyerek nörolojik ve fonksiyonel iyileşme sağlanabileceği görüşü artmaktadır (38). Çalışmalar daha çok nörodejeneratif hastalıklar üzerine yoğunlaşmış olsa da, bu konu başlığında daha çok travmalar üzerinde konuşulacaktır.

Travmatik beyin hasarı her yıl dünyada milyonlarca insanı etkilemektedir. Gelişen tıp ile beraber mortalite azalmasına rağmen, kalıcı morbiditeli hastaların sayısı artmaktadır. Travmatik beyin hasarına ve hipoksik iskemik beyin hasarına yönelik rejeneratif tıp ve kök hücre çalışmaları devam etmektedir (24,25). Cox ve ark.nın yaptığı bir klinik çalışmada travmatik beyin hasarı ile müdahaleler sonrası GKS değeri 5-8 arasından olan 10 çocuk üzerinde kemik iliği kökenli kök hücre denenmiştir. 6 aylık takip sonrası her hastada belli oranda nörolojik ilerleme gözlenmiş olup 3 hastada tam nörolojik düzelme izlenmiştir (16). Yine Tian ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ise travmatik beyin hasarı olan subakut dönemde 97 hastaya uygulama yapılmıştır. 27 hastanın motor fonksiyonlarında ilerleme, 24 vejetatif durumda hastanın 11'inde ise bilinç durumunda düzelme izlenmiştir (78). Erken klinik denemeler ilham verici olsa da alınacak çok yol olduğunu da göstermektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) her yıl 250.000-500.000 arasında yeni spinal kord hasarı olgusu olduğunu belirtmiştir (83). Genelde bu olgular kısmen daha genç bir nüfusta görülmekte ve hastalar ciddi morbidite ile yüzleşmektedirler (31). Spinal kord yaralanması için farklı kök hücre tipleriyle birden fazla laboratuvarla prelinik ve klinik çalışmalar yapılmıştır. Spinal kord hasarlanmasında hücresele tedaviler farklı katkılar sağlayarak etki edebilir: 1- trofik destek, 2- immünmodülasyon, 3- anjiyogenezis ve 4- yeni merkezi sinir sistemi (MSS) hücrelerinin üretimi (4). Örneğin oligodentrosit kökenli kök hücre tedavisi ile yapılan çalışmalarda aksonal miyelinizasyonu yenileyerek spinal kanal hasarlanmasında değişen düzeylerde motor fonksiyon sağlandığı gözlemlenmiştir (5,22,80). Spinal kord hasarlanmasına ait tedavi modalitelerinde en önemli zorluk hasarlı bölgede sinir rejenerasyonu için uygun çevre bulunmamasıdır (41,50). Bu sebeple Lai ve ark. rat modelinde

bir deney yapmış, yaptıkları deneyde doku mühendisliği ile ürettikleri spinal ak madde benzeri doku ile nörolojik düzelme izlemişlerdir (42). Spinal kord hasarlanmasına yönelik rejeneratif tıp tedavilerini içeren klinik çalışmaların hepsi hâlâ faz 1 -2 aşamasındadır. Uzun dönem yan etkiler ve yüksek maliyetler sebebiyle sonlandırılan çalışmalar ilerlemeyi yavaşlatmaktadır (15,65,72).

Periferik sinir hasarlanmasında da güncel tedavilerde amaç sinir dokusunun ve çevre destek dokunun rejenerasyonunu sağlamaktır. Otolog sinir gefti nakli standart tedavilerden birini oluşturmaktadır. Ancak sağlıklı bir dokuya ait sinir hücrelerinin bu iş için feda edilmesi ve sınırlı donör sinir varlığı bu tedavileri kısıtlamaktadır (30). Bu noktada doku mühendisliği ürünleri ile greft olacak sinir dokusu çalışmaları yapılmaktadır. Bu ürünler miyomateryal temelli bir iskeleden, hücrelerden ve nörotrofik faktörlerden oluşmaktadır (29,85). Periferik sinir sisteminde özellikle schwann hücreleri miyelinizasyonu ve iyileşmeyi sağladığı için ilk hedef hücre olmaktadır. Schwann hücreleri aynı zamanda nörotrofik faktörler ve sitokinler ile nöron büyümesini sağlar (34,75). Ancak schwann hücrelerini saflaştırmak ve yeterli miktarlarda çoğaltmak ciddi bir sorun oluşturmaktadır (18). Yine burada kök hücreler potansiyel olarak devreye girmektedir. Hücresele tedaviler çevre dokuyu destekleyerek sinir rejenerasyonunu artırılabilir (21). Prelinik çalışmalarda farklı kök hücre tipleri ile deneyler yapılmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (17,86). Klinik çalışmalar çok olmamakla beraber örnekleri mevcuttur. Median ve Ulnar sinir yaralanmalı 23 yaş kadın hastaya içinde deri kökenli kök hücre bulunan Neuragen® transplantasyonu yapılmıştır. Üç yıllık kontrolde sinir uyarımı aktarımlarında elektrofizyolojik ve muayene ile düzelme görülmüştür (28). Yine başka bir çalışmada median veya ulnar sinir hasarı olan 22 hastaya silikon tüp ile kemik iliği kökenli kök hücreler verilmiştir. Kontrol grubundaki 22 hastaya göre motor ve duyu fonksiyonlarında 1 yıllık takipte daha olumlu gelişmeler izlenmiştir (12). Kök hücre kökenli tümör gelişme ihtimali büyük popülasyonlara tedavi uygulanmasını sınırlandırmaktadır (73).

İntervertebral disk dejenerasyonu ilerleyen yaş ile görülme sıklığı artan bir süreç olup toplumda görülme sıklığı %30'a çıkabilmektedir (23). Çevresel ve genetik faktörler ise bu süreci hızlandırabilmektedir. Günümüzdeki uygulanan tedaviler semptomlara yönelik olup altta yatan dejeneratif süreç devam etmektedir (71). Son yıllarda bu konuda disk rejenerasyonunu sağlamaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Disk yükseklüğünü artırmak için doku mühendisliği ile elde edilen iskele implantları denenmiştir. Ghorbani ve ark.nın oluşturduğu hidrojel ideal bir nükleus pulposusun kompleks içeriğini içermektedir (26). Yang ve ark.nın fareler üzerine yaptığı total disk implantasyonu olumlu sonuçlar vermiştir (84). Ancak insan ve farenin biyomekanik özelliklerinin farklı olması insan üzerine uygulanabilirliği sorgulatmaktadır. Viral vektörlerle tavşanlar üzerinde yapılan gen terapilerinde intervertebral diskte agregan ve kollojen sentezinde artış olduğu izlenmiştir (46). Yine tavşanlar üzerinde yapılan çalışmada TIMP-1 geni ile enfekte edilen mezenkimal kök hücrelerinde TIMP-1 ekspresyonun arttığı ve disk dejenerasyonun azaldığı gösterilmiştir (87). Bu çalışma gen terapisinin ve hücresele tedavilerin kombinasyonunun güzel bir örneğidir. İntervertebral diske kök hücre uygulamalarının klinik

çalışmaları da mevcuttur. Pettine ve ark.nın 26 hasta üzerinde intervertebral diske otolog mezenkimal kök hücre nakli yapılmış olup, takipte 21 hastada ağrı da düzelme izlenmiştir (59). Yine 10 hasta ile yapılan bir faz-1 çalışmasında %85 klinik düzelme izlenmiştir (55). Amirdelfan ve ark.nın 100 olguluk bir çalışmasında intervertebral disk dejenerasyonuna bağlı bel ağrısı olan hastalara mezenkimal kök hücre ile beraber hyaluronik asit verilmiştir ve 36 aylık takipte kontrol gruplarına göre ağrı skalalarında anlamlı düzelme izlenmiştir (3). Henüz intervertebral disk dejenerasyonuna yönelik tedaviler de klinik gelişiminin erken fazlarındadır (63).

## ■ SONUÇ

Tam kan nakli ile başlayan hücresele tedavi yöntemleri bugün hücresele tedavilerle, gen terapileriyle ve yapay doku teknolojisiyle beraber seyretmektedir. Embriyonik kök hücrelerin etik sıkıntıları, mezenkimal kök hücrelerinin belli hücre gruplarına sınırlı dönüşümü, indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin keşfiyle farklı bir boyuta taşınmıştır. Biyomateryallerde oluşturulan üç boyutlu iskelelerin kök hücreler ile desteklenmesi ile doku mühendisliğinde daha yüz güldürücü sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Genetik bilimindeki ilerlemelerle beraber gen tedavilerinin hücresele tedavilerle birleştirilmesi farklı tedavi kombinasyonları oluşturmaktadır. Yine diğer tüm alanlarda olduğu gibi nöroşirürjikal hastalıkların tedavisinde de klinik ve preklinik rejeneratif tıp çalışmaları devam etmektedir. Önümüzdeki son 10 yılı tahmin etmek güç olmakla beraber, gelecekte bu tedavi modalitelerinin günlük tıbbi uygulamamıza gireceğini öngörmek mümkündür.

## ■ KAYNAKLAR

1. Aiuti A, Brigida I, Ferrua F, Cappelli B, Chiesa R, Marktel S, Roncarolo MG: Hematopoietic stem cell gene therapy for adenosine deaminase deficient-SCID. *Immunol Res* 44:150-159, 2009
2. Akyuva Y, Diren F, Bulduk EB, Sarac ME, Kabataş S: Nöroşirürjide kök hücre uygulamaları ve kök hücre tedavisinde yenilikler. *Türk Nöroşir Derg* 28(3):366-371, 2018
3. Amirdelfan K, Bae H, McJunkin T, DePalma M, Kim K, Beckworth WJ, Ghiselli G, Bainbridge JS, Dryer R, Deer TR, Brown RD: Allogeneic mesenchymal precursor cells treatment for chronic low back pain associated with degenerative disc disease: A prospective randomized, placebo-controlled 36-month study of safety and efficacy. *Spine J* 21(2):212-230, 2021
4. Ashammakhi N, Kim HJ, Ehsanipour A, Bierman RD, Kaarela O, Xue C, Khademhosseini A, Seidlits SK: Regenerative therapies for spinal cord injury. *Tissue Eng Part B Rev* 25(6):471-491, 2019
5. Assinck P, Duncan GJ, Hilton BJ, Plemel JR, Tetzlaff W: Cell transplantation therapy for spinal cord injury. *Nat Neurosci* 20(5):637-647, 2017
6. Atala A: New methods of bladder augmentation. *BJU International* 85 Suppl 3:24-34, 2000
7. Avçılar H, Saraymen B, Özturan O, Özgür, Köker MY: Embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells. *AAI [Internet]* 16(1):1-10, 2018
8. Bainbridge JWB, Smith AJ, Barker SS, Robbie S, Henderson R, Balaggan K, Viswanathan A, Holder GE, Stockman A, Tyler N, Petersen-Jones S, Bhattacharya SS, Thrasher AJ, Fitzke FW, Carter BJ, Rubin GS, Moore AT, Ali RR: Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. *N Engl J Med* 358: 2231-2239, 2008
9. Bakhshandeh B, Zarrintaj P, Oftadeh MO, Keramati F, Fouladiha H, Sohrabi-Jahromi S, Ziraksaz Z: Tissue engineering; strategies, tissues, and biomaterials. *Biotechnol Genet Eng Rev* 33(2):144-172, 2017
10. Ben-David U: Genomic instability, driver genes and cell selection: Projections from cancer to stem cells. *Biochim Biophys Acta* 1849: 427-435, 2015
11. Biffi A, Montini E, Loricoli L, Cesani M, Fumagalli F, Plati T, Baldoli C, Martino S, Calabria A, Canale S, Benedicenti F, Vallanti G, Biasco L, Leo S, Kabbara N, Zanetti G, Rizzo WB, Mehta NAL, Cicalese MP, Casiraghi M, Boelens JJ, Del Carro U, Dow DJ, Schmidt M, Assanelli A, Neduva V, Di Serio C, Stupka E, Gardner J, von Kalle C, Bordignon C, Ciceri F, Rovelli A, Roncarolo MG, Aiuti A, Sessa M, Naldini L: Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science* 341:1233158, 2013
12. Braga-Silva J, Gehlen D, Padoin AV, Machado DC, Garicochea B, Costa da Costa J: Can local supply of bone marrow mononuclear cells improve the outcome from late tubular repair of human median and ulnar nerves? *J Hand Surg Eur Vol* 33:488-493, 2008
13. Cartier N, Hacein-Bey-Abina S, Bartholomae CC, Veres G, Schmidt M, Kutschera I, Vidaud M, Abel U, Dal-Cortivo L, Caccavelli L, Mahlaoui N, Kiermer V, Mittelstaedt D, Bellesme C, Lahlou N, Lefrère F, Blanche S, Audit M, Payen E, Leboulch P, l'Homme B, Bougnères P, Von Kalle C, Fischer A, Cavazzana-Calvo M, Aubourg P: Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. *Science* 326:818-823, 2009
14. Cossu G, Birchall M, Brown T, De Coppi P, Culme-Seymour E, Gibbon S, Hitchcock J, Mason C, Montgomery J, Morris S, Muntoni F, Napier D, Owji N, Prasad A, Round J, Saprai P, Stilgoe J, Thrasher A, Wilson J: Lancet commission: Stem cells and regenerative medicine. *Lancet* 391(10123):883-910, 2018
15. Cox CS Jr: Cellular therapy for traumatic neurological injury. *Pediatr Res* 83(1-2):325-332, 2018
16. Cox CS Jr, Baumgartner JE, Harting MT, Worth LL, Walker PA, Shah SK, Ewing-Cobbs L, Hasan KM, Day MC, Lee D, Jimenez F, Gee A: Autologous bone marrow mononuclear cell therapy for severe traumatic brain injury in children. *Neurosurgery* 68: 588-600, 2011
17. De la Rosa MB, Kozik EM, Sakaguchi DS: Adult stem cell-based strategies for peripheral nerve regeneration. *Adv Exp Med Biol* 1119:41-71, 2018
18. Dilwali S, Patel PB, Roberts DS, Basinsky GM, Harris GJ, Emerick KS, Stankovic KM: Primary culture of human Schwann and schwannoma cells: Improved and simplified protocol. *Hear Res* 315:25-33, 2014
19. Dunnett SB, Bjorklund A, Lindvall O: Cell therapy in Parkinson's disease—stop or go? *Nat Rev Neuro* 2:365-369, 2001
20. Elliott MJ, De Coppi P, Speggorin S, Roebuck D, Butler CR, Samuel E, Crowley C, McLaren C, Fierens A, Vondrys D,

- Cochrane L, Jephson C, Janes S, Beaumont NJ, Cogan T, Bader A, Seifalian AM, Hsuan JJ, Lowdell MW, Birchall MA: Stem-cell-based, tissue engineered tracheal replacement in a child: A 2-year follow-up study. *Lancet* 380:994-1000, 2012
21. Fathi SS, Zaminy A: Stem cell therapy for nerve injury. *World J Stem Cells* 9(9):144-151, 2017
22. Fischer I, Dulin JN, Lane MA: Transplanting neural progenitor cells to restore connectivity after spinal cord injury. *Nat Rev Neurosci* 21(7):366-383, 2020
23. Frost BA, Camarero-Espinosa S, Foster EJ: Materials for the spine: Anatomy, problems, and solutions. *Materials (Basel)* 12(2): E253, 2019
24. Galgano M, Toshkezi G, Qiu X, Russell T, Chin L, Zhao LR: Traumatic brain injury: Current treatment strategies and future endeavors. *Cell Transplant* 26(7):1118-1130, 2017
25. Gennai S, Monsel A, Hao Q, Liu J, Gudapati V, Barbier EL, Lee JW: Cell-based therapy for traumatic brain injury. *Br J Anaesth* 115(2):203-212, 2015
26. Ghorbani M, Ai J, Nourani MR, Azami M, Beni BH, Asadpour S, Bordbar S: Injectable natural polymer compound for tissue engineering of intervertebral disc: In vitro study. *Mater Sci Eng C Mater* 80:502-508, 2017
27. Green H: Cultured cells for the treatment of disease. *Sci Am* 265:96-102, 1991
28. Grimoldi N, Colleoni F, Tiberio F, Vetrano IG, Cappellari A, Costa A, Costa A, Belicchi M, Razini P, Giordano R, Spagnoli D, Pluderer M, Gatti S, Morbin M, Gaini SM, Rebulli P, Bresolin N, Torrente Y: Stem cell salvage of injured peripheral nerve. *Cell Transplant* 24:213-222, 2015
29. Gu X, Ding F, Williams DF: Neural tissue engineering options for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials* 35:6143-156, 2014
30. Gu X, Ding F, Yang Y, Liu J: Construction of tissue engineered nerve grafts and their application in peripheral nerve regeneration. *Prog in Neurobiol* 93:204-230, 2011
31. Guilcher SJ, Muncie SE, Couris CM, Fung K, Craven BC, Verrier M, Jaglal SB: Health care utilization in non-traumatic and traumatic spinal cord injury: A population-based study. *Spinal Cord* 48(1):45-50, 2010
32. Halliwell B: Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 35:1147-1150, 2007
33. Hoggatt J, Pelus LM: Mobilization of hematopoietic stem cells from the bone marrow niche to the blood compartment. *Stem Cell Res Ther* 2:13, 2011
34. Hsu YC, Chen SL, Wang DY, Chiu IM: Stem cell-based therapy in neural repair. *Biomed J* 36(3):98-105, 2012
35. <https://www.nobelprize.org/prizes/lists/all-nobel-prizes/> Accessed 15 March 2022
36. Johnson MH, Cohen J: Reprogramming rewarded: The 2012 nobel prize for physiology or medicine awarded to john gurdon and shinya yamanaka. *Reprod Biomed Online* 25(6):549-550, 2012
37. Junquera E, Aicart E: Cationic lipids as transfecting agents of DNA in gene therapy. *Curr Top Med Chem* 14:649-663, 2014
38. Kabataş S, Teng YD: Potential roles of the neural stem cell in the restoration of the injured spinal cord: Review of the literature. *Türk Neurosurg* 20:103-110, 2010
39. Kemp P: History of regenerative medicine: Looking backwards to move forwards. *Regen Med* 1(5):653-669, 2006
40. Kim SU, De Vellis J: Stem cell-based cell therapy in neurological diseases: A review. *J Neurosci Res* 87:2183-2200, 2009
41. Koffler J, Zhu W, Qu X, Platoshyn O, Dulin JN, Brock J, Graham L, Lu P, Sakamoto J, Marsala M, Chen S, Tuszynski MH: Biomimetic 3D-printed scaffolds for spinal cord injury repair. *Nat Med* 25(2):263-269, 2019
42. Lai BQ, Bai YR, Han WT, Zhang B, Liu S, Sun JH, Liu JL, Li G, Zeng X, Ding Y, Ma YH, Zhang L, Chen ZH, Wang J, Xiong Y, Wu JH, Quan Q, Xing LY, Zhang HB, Zeng YS: Construction of a niche-specific spinal white matter-like tissue to promote directional axon regeneration and myelination for rat spinal cord injury repair. *Bioact Mater* 11:15-31, 2021
43. Landsteiner K: Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und der Lymphe. *Zbl bakt* 27:357-362, 1900
44. Langer R, Vacanti JP: Tissue engineering. *Science* 260:920-926, 1993
45. Lindvall O: Clinical translation of stem cell transplantation in Parkinson's disease. *J Int Med* 279:30-40, 2016
46. Liu Y, Yu T, Ma XX, Xiang HF, Hu YG, Chen BH: Lentivirus-mediated tgf- $\beta$ 3, ctgf and timp1 gene transduction as a gene therapy for intervertebral disc degeneration in an in vivo rabbit model. *Exp Ther Med* 11:1399-1404, 2016
47. Madge HM: On Transfusion of Blood. *BMJ* 1:42-44, 1874
48. Maeder ML, Gersbach CA: Genome-editing technologies for gene and cell therapy. *Mol Ther* 24:430-446, 2016
49. Malik V, Rodino-Klapac LR, Viollet L, Mendell JR: Aminoglycoside-induced mutation suppression (stop codon readthrough) as a therapeutic strategy for Duchenne muscular dystrophy. *Ther Adv Neurol Dis* 3:379-389, 2010
50. Marquardt LM, Doulames VM, Wang AT, Dubbin K, Suhar RA, Kratochvil MJ, Medress ZA, Plant GW, Heilshorn SC: Designer, injectable gels to prevent transplanted Schwann cell loss during spinal cord injury therapy. *Science Advances* 6(14) eaaz1039, 2020
51. Mason C, Dunnill P: A brief definition of regenerative medicine. *Regenerative Med* 3(1):1-5, 2008
52. Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophy: New challenges and review of the current clinical trials. *Curr Opin Pediatr* 25: 701-707, 2013
53. Mowla SN, Lam EW, Jat PS: Cellular senescence and aging: The role of B-MYB. *Aging Cell* 13:773-779, 2014
54. Murphy SV, Atala A: 3D bioprinting of tissues and organs. *Nat Biotechnol* 32:773-785, 2014
55. Orozco L, Soler R, Morera C, Alberca M, Sanchez A, Garcia-Sancho J: Intervertebral disc repair by autologous mesenchymal bone marrow cells: A pilot study. *Transplantation* 92(7):822-828, 2011
56. Ozpolat B, Sood AK, Lopez-Berestein G: Liposomal sirna nanocarriers for cancer therapy. *Adv Drug Delivery Rev* 66: 110-116, 2014
57. Palacino J, Swalley SE, Song C, Cheung AK, Shu L, Zhang X, Van Hoosear M, Shin Y, Chin DN, Keller CG, Beibel M, Renaud NA, Smith TM, Salcius M, Shi X, Hild M, Servais R, Jain M, Deng L, Bullock C, McLellan M, Schuierer S, Murphy L, Blommers MJJ, Blaustein C, Berenshteyn F, Lacoste A,

- Thomas JR, Roma G, Michaud GA, Tseng BS, Porter JA, Myer VE, Tallarico JA, Hamann LG, Curtis D, Fishman MC, Dietrich WF, Dales NA, Sivasankaran R: SMN2 splice modulators enhance U1-pre-mRNA association and rescue SMA mice. *Nat Chem Biotechnol* 11: 511-517, 2015
58. Pellegrini G, Rama P, Matuska S, Lambiase A, Bonini S, Pocabelli A, Colabelli RG, Spadea L, Fasciani R, Balestrazzi E, Vinciguerra P, Rosetta P, Tortori A, Nardi M, Gabbriellini G, Traverso CE, Macaluso C, Losi L, Percesepe A, Venturi B, Corradini F, Panaras A, Di Rocco A, Guatelli P, De Luca M: Biological parameters determining the clinical outcome of autologous cultures of limbal stem cells. *Regen Med* 8:553-567, 2013
59. Pettine K, Suzuki R, Sand T, Murphy M: Treatment of discogenic back pain with autologous bone marrow concentrate injection with minimum two year follow-up. *Int Orthop* 40(1):135-140, 2016
60. Rama P, Matuska S, Paganoni G, Spinelli A, De Luca M, Pellegrini G: Limbal stem-cell therapy and long-term corneal regeneration. *N Engl J Med* 363:147-155, 2010
61. Raya-Rivera A, Esquiliano DR, Yoo JJ, Lopez-Bayghen E, Soker S, Atala A: Tissue-engineered autologous urethras for patients who need reconstruction: An observational study. *Lancet* 377:1175-1182, 2011
62. Rosser AE, Zietlow R, Dunnett SB: Nörodejeneratif hastalıklar için kök hücre transplantasyonu. *Türkiye Klinikleri Journal of Neurology* 3:29-36, 2008
63. Sakai D, Schol J, Watanabe M: Clinical development of regenerative medicine targeted for intervertebral disc disease. *Medicina* 58:267, 2022
64. Sauer AV, Di Lorenzo B, Carriglio N, Aiuti A: Progress in gene therapy for primary immunodeficiencies using lentiviral vectors. *Curr Op Allergy Clin Immunol* 14:527-534, 2014
65. Scott CT, Magnus D: Wrongful termination: Lessons from the Geron clinical trial. *Stem Cells Transl Med* 3:1398, 2014
66. Sessa M, Lorioli L, Fumagalli F, Acquati S, Redaelli D, Baldoli C, Canale S, Lopez ID, Morena F, Calabria A, Fiori R, Silvani P, Rancoita PMV, Gabaldo M, Benedicenti F, Antonioli G, Assanelli A, Cicalese MP, Del Carro U, Natali Sora MG, Martino S, Quattrini A, Montini E, Di Serio C, Ciceri F, Roncarolo MG, Aiuti A, Naldini L, Biffi A: Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy: An ad-hoc analysis of a non-randomised, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 388:476-487, 2016
67. Sevim H, Gürpınar ÖA: İndüklenmiş pluripotent kök hücreler ve uygulamaları. *Marmara Medical Journal* 25:5-9, 2012
68. Smalley E: Neural stem cell trailblazer StemCells folds. *Nat Biotech* 34:677-678, 2016
69. Sokolic R, Kesslerwan C, Candotti F: Recent advances in gene therapy for severe congenital immunodeficiency diseases. *Curr Op Hematol* 15:375-380, 2008
70. Song M, Kim YH, Kim JS, Kim H: Genome engineering in human cells. *Methods Enzymol* 546:93-118, 2014
71. Sönmez Ö, Güvenç Y, Harman F: İntervertebral Diskin Rejenerasyon Çalışmaları ve Gelecek Tedavideki Yeri. *Yaşlanan Omurga*, cilt 1, birinci baskı. Ankara: Türk Nöroşirürji Derneği 2019:27-33
72. StemCells, Inc. Study of human central nervous system (CNS) stem cell transplantation in cervical spinal cord injury. 2016. Available at: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163876> (accessed March 14, 2022)
73. Sullivan R, Dailey T, Duncan K, Abel N, Borlongan CV: Peripheral nerve injury: Stem cell therapy and peripheral nerve transfer. *Int J Mol Sci* 17:2101, 2016
74. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 131(5):861-872, 2007
75. Terenghi G: Peripheral nerve regeneration and neurotrophic factors. *J Anat* 194(1):1-14, 1999
77. Thomas ED: Bone marrow transplantation: A review. *Semin Hematol* 36 (4 Suppl 7):95-103, 1999
76. Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, Ferrebee JW: Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 257:491-496, 1957
78. Tian C, Wang X, Wang X, Wang L, Wang X, Wu S, Wan Z: Autologous bone marrow mesenchymal stem cell therapy in the subacute stage of traumatic brain injury by lumbar puncture. *Exp Clin Transplant* 11:176-181, 2013
79. NHS Blood and Transplant Annual Review 2012–2013. Saving and improving lives. Available at: [https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/1881/nhsbt\\_annual\\_review\\_2012-13.pdf](https://nhsbt.dbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/1881/nhsbt_annual_review_2012-13.pdf)
80. Vancamp P, Butruille L, Demeneix BA, Remaud S: Thyroid hormone and neural stem cells: Repair potential following brain and spinal cord injury. *Front Neurosci* 14:875, 2020
81. Wernig M, Meissner A, Foreman R, Brambrink T, Ku M, Hochedlinger K, Bernstein BE, Jaenisch R: In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature* 448(7151):318-324, 2007
82. Williams DA, Thrasher AJ: Concise review: Lessons learned from clinical trials of gene therapy in monogenic immunodeficiency diseases. *Stem Cells Trans Med* 3:636-642, 2014
83. World Health Organization; The International Spinal Cord Society. *International Perspectives on Spinal Cord Injury*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2013
84. Yang J, Yang XL, Wang L, Zhang W, Yu WB, Wang NX, Peng BA, Zheng WF, Yang G, Jiang XY: Biomimetic nanofibers can construct effective tissue-engineered intervertebral discs for therapeutic implantation. *Nanoscale* 9:13095-13103, 2017
85. Yi S, Xu L, Gu X: Scaffolds for peripheral nerve repair and reconstruction. *Exp Neurol* 319:112761, 2019
86. Yi S, Zhang Y, Gu X, Huang L, Zhang K, Qian T, Gu X: Application of stem cells in peripheral nerve regeneration. *Burns Trauma* 8:tkaa002, 2020
87. Yi Z, Guanjun T, Lin C, Zifeng P: Effects of transplantation of hTIMP1-expressing bone marrow mesenchymal stem cells on the extracellular matrix of degenerative intervertebral discs in an in vivo rabbit model. *Spine* 39:E669-675, 2014
88. Yu J, Vodyanik MA, Smuga-Otto K, Antosiewicz-Bourget J, Frane JL, Tian S, Nie J, Jonsdottir GA, Ruotti V, Stewart R, Slukvin II, Thomson JA: Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science* 318(5858):1917-1920, 2007