



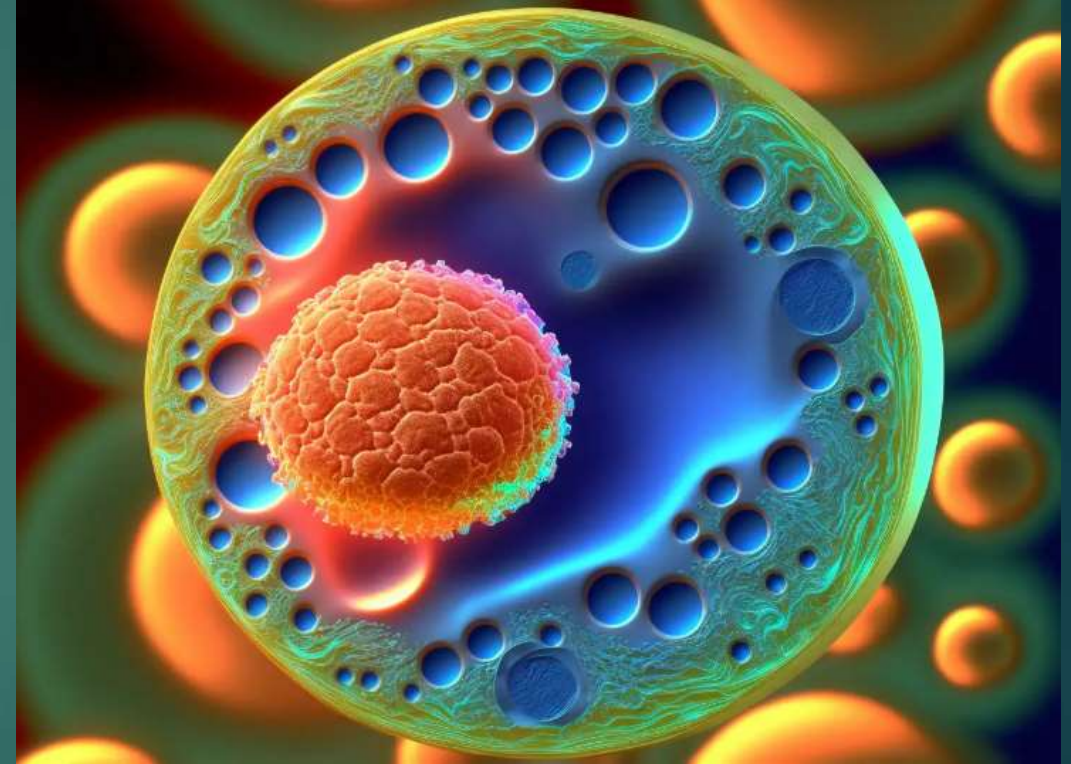
Mezenkimal Kök Hücrelerin Klinikte Kullanımı

PROF.DR.MUSTAFA SOYÖZ
İKÇÜ TIP FAKÜLTESİ



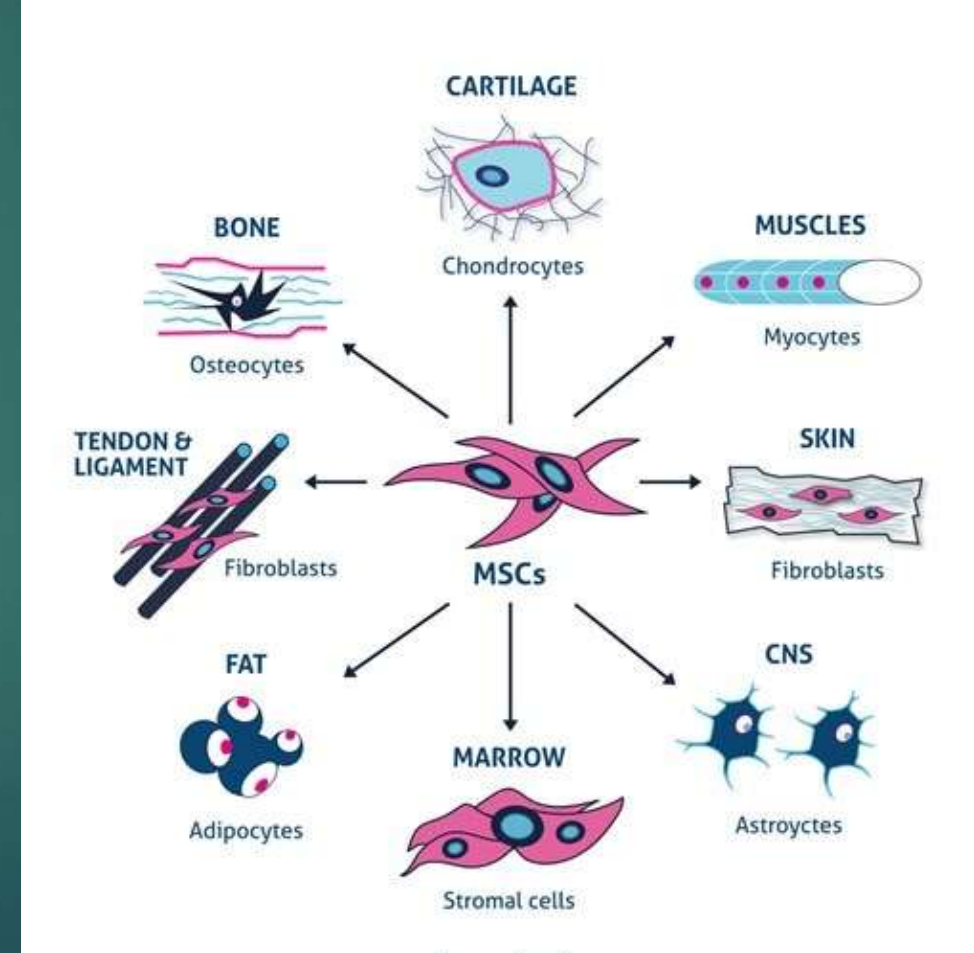
Sunum Planı

- ▶ MKH Nedir? Temel Özellikleri
- ▶ MKH Kaynakları ve Terapötik Potansiyeli
- ▶ Öne Çıkan Klinik Uygulama Alanları
 - ▶ Nörolojik Hastalıklar
 - ▶ Kardiyovasküler Hastalıklar
 - ▶ Solunum Sistemi Hastalıkları
 - ▶ Solid Organ Transplantasyonları
- ▶ Güncel Zorluklar ve Gelecek Perspektifi
- ▶ Sonuç



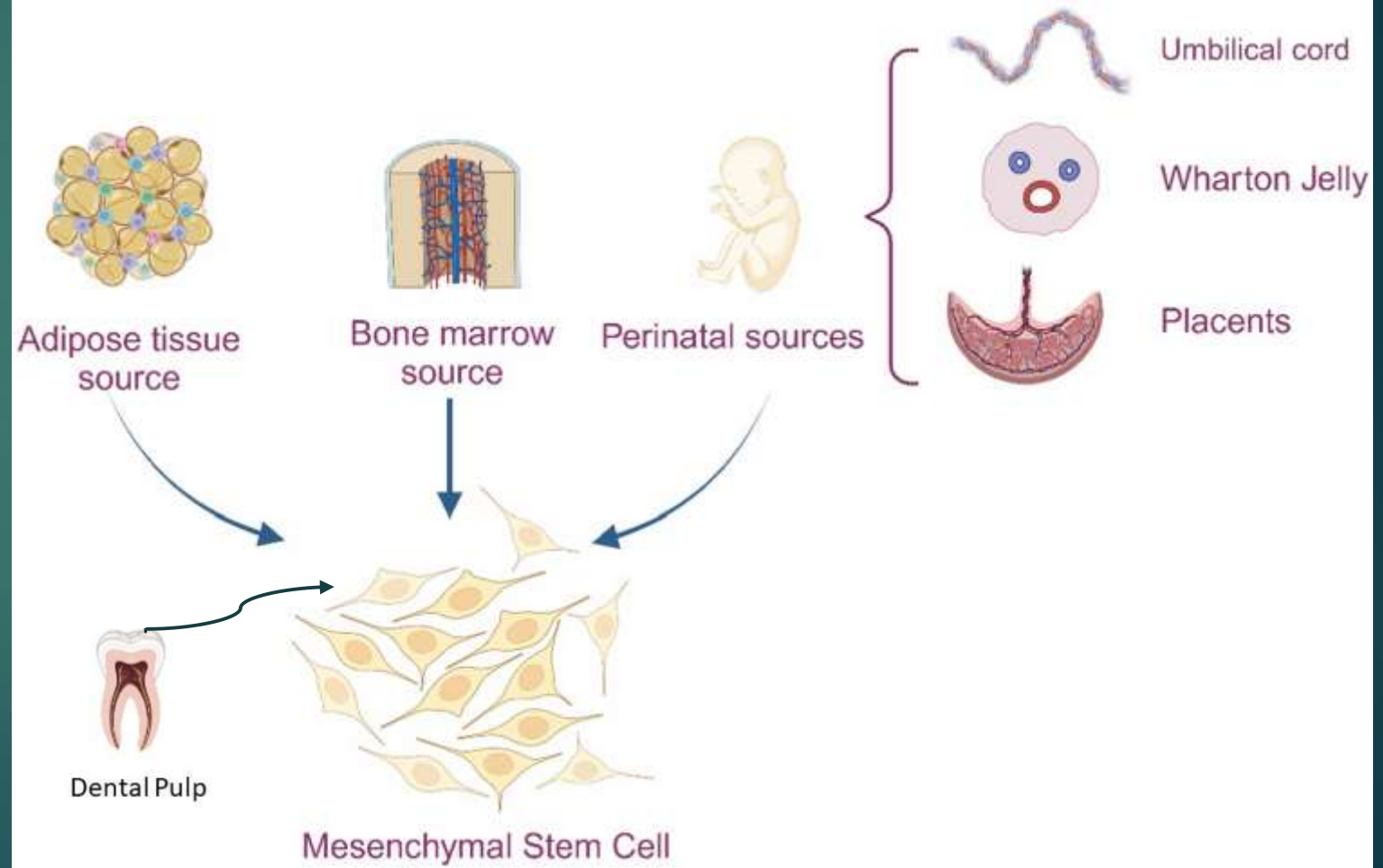
Mezenkimal Kök Hücreler (MKH) Nedir?

- ▶ Kendini yenileyebilen ve çeşitli mezenkimal soylara (kemik, kıkırdak, yağ) farklılaşabilen multipotent progenitör (öncül) hücrelerdir.
- ▶ **Kök hücre tedavisi**, kök hücrelerin farklılaşma ve kendini yenileme gibi ayırt edici özelliklerini kullanarak, insan vücudundaki hasarlı doku ve hücreleri onarmak veya hastaya eksojen hücreler sağlayarak bu hücreleri sağlıklı, yeni ve tamamen işlevsel hücrelerle ikame etmek için kullanılan yenilikçi bir tedavi yöntemidir
- ▶ **Temel Terapötik Yetenekleri:**
 - ▶ Doku yenilenmesi
 - ▶ Bağışıklık sistemini düzenleme
 - ▶ Anti-enflamatuar özellikler
 - ▶ Yara iyileşmesini destekleme
- ▶ Genellikle CD90, CD105 ve CD73 gibi yüzey belirteçlerini eksprese eder; CD19, CD79a, CD34, CD45, CD14 veya CD11b ve HLA-DR'nin yokluğu ile karakterize.



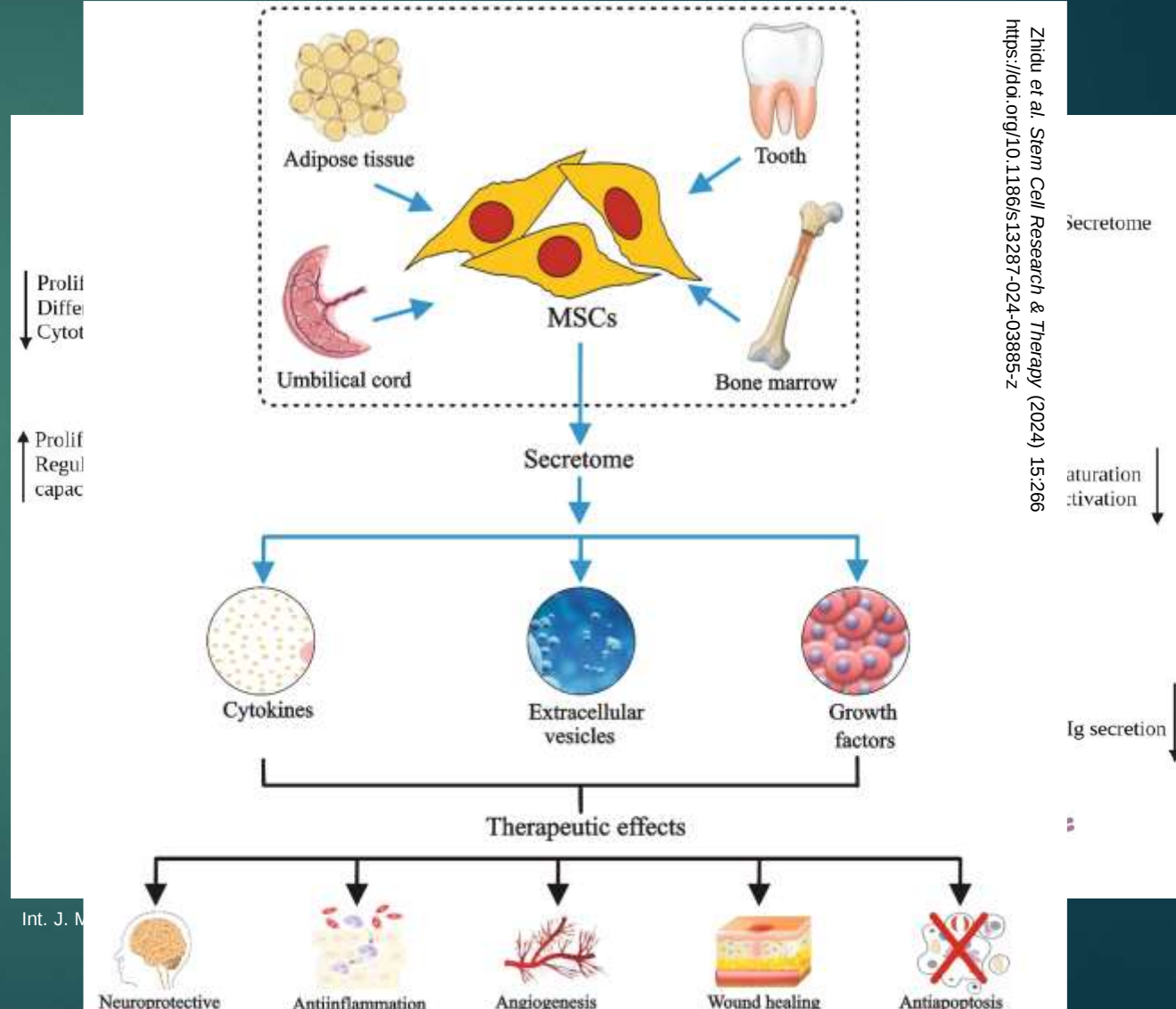
MKH Kaynakları

- Yetişkin
 - Kemik iliği
 - Yağ
 - Diş pulpası
- Perinatal
 - Göbek kordonu
 - Wharton Jeli
 - Amniyon sıvısı



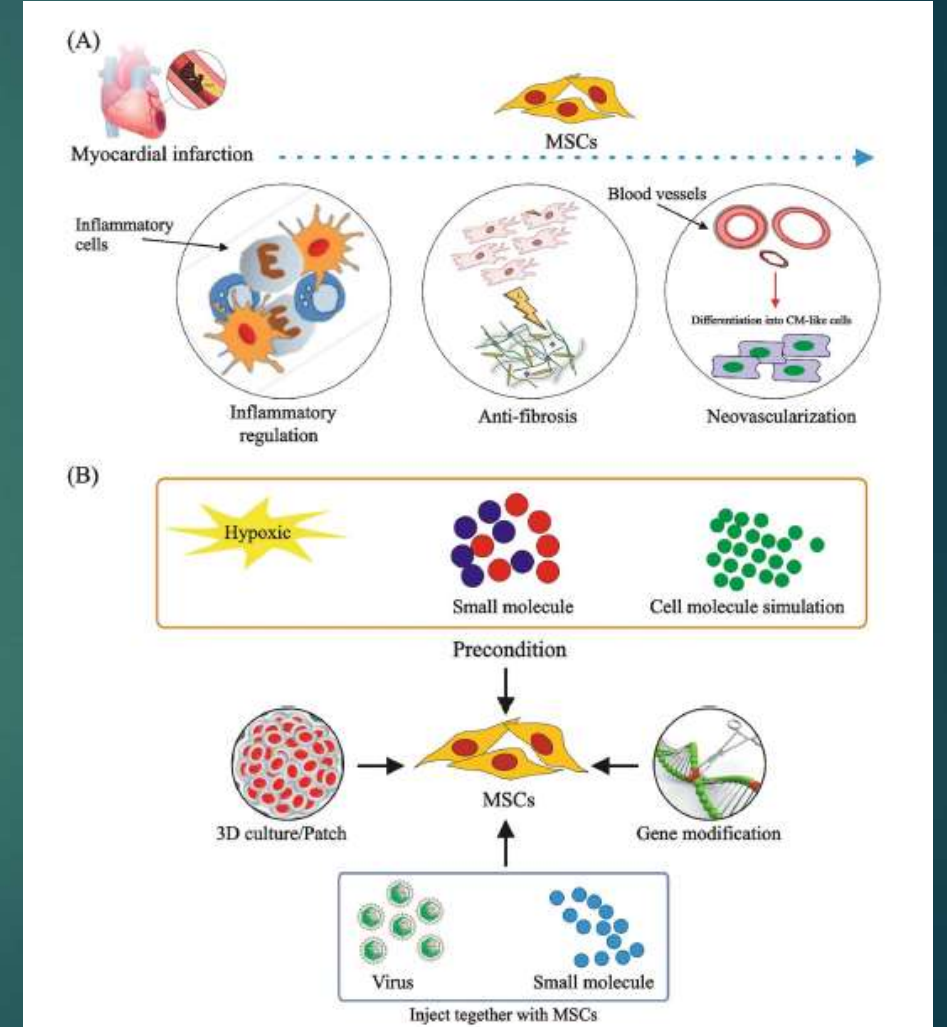
Terapötik Etki Mekanizmaları

- **Parakrin Etki:** Hücrelerin kendisinden çok, salgıladıkları biyoaktif moleküller (sitokinler, büyüme faktörleri, ekstraselüler veziküller) ile etki gösterirler.
- **İmmünomodülasyon:** T hücrelerinin aktivasyonunu baskılayabilir, makrofajları M_1 'den (pro-enflamatuar) M_2 'ye (anti-enflamatuar) dönüştürebilirler.
- **Hasarlı Dokuya Göç:** Hasarlı dokudan salgılanan sinyaller ile hasarlı bölgeye yönelebilirler.



Kardiyovasküler Hastalıklar

- Miyokard Enfarktüsü (MI), Kronik Kalp Yetmezliği
- Neovaskülarizasyon, anti-fibrotik etki, enflamasyonun azaltılması ve kardiyomiyosit benzeri hücrelere farklılaşma
- MSC'ler matriks metaloproteinaz aktivitesini modüle edebilir, fibroblast aktivasyonunu baskılayabilir, hücre dışı matriks birikimini azaltabilir ve miyokardiyal fonksiyonu geliştirebilir.
- **Klinik Çalışma Örnekleri:**
 - **POSEIDON ve C-CURE:** Bu çalışmalarda allojenik BM-MKH'lerin kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağladığı rapor edilmiştir
 - **RIMECARD (30 Hasta):** Göbek kordonu (UC-MKH) infüzyonunun kalp yetmezliği hastalarında sol ventrikül fonksiyonunu ve yaşam kalitesini artırdığı gösterilmiştir
- Farklı kaynakların etkinliği konusunda çalışmalar devam etse de, sonuçlar umut vericidir



Nörolojik Hastalıklar

- ▶ İnme, Multipl Skleroz (MS), Omurilik Yaralanması (SCI), Alzheimer ve Parkinson
- ▶ Nöroprotektif (sinir koruyucu), nörojenik (yeni sinir hücresi oluşumunu destekleyici) ve güçlü immünomodülatör etkiler
- ▶ **Klinik Çalışma Örnekleri:**
 - ▶ **İnme:** Bazı çalışmalarda motor fonksiyonlarda ve Barthel İndeksi gibi skorlarda iyileşmeler gözlenmiştir
 - ▶ **MS:** Özellikle MESEMS çalışmasında (Faz 2), otolog BM-MKH kullanımının güvenli olduğu ve yeni lezyon sayısını azaltabileceği gösterilmiştir
- ▶ Özellikle Kemik İliği kaynaklı hücreler bu alanda umut vaat etmektedir

Solunum Sistemi Hastalıkları

- ▶ KOAH, Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu (ARDS), Bronkopulmoner Displazi (BPD)
- ▶ Güçlü anti-enflamatuar etki, hasarlı alveol epitelinin onarımı ve akciğer fibrozisinin engellenmesi
- ▶ **Klinik Çalışma Örnekleri:**
 - ▶ **COVID-19'a bağlı ARDS:** MKH tedavisinin sitokin fırtınasını baskılayarak ve akciğer mikroçevresini restore ederek olumlu sonuçlar verdiği vaka çalışmaları ve Faz 2 denemeleri mevcuttur
 - ▶ **BPD:** Prematüre bebeklerde UC-MKH kullanımının BPD gelişimini önlediği veya şiddetini azalttığı gösterilmiştir
- ▶ Özellikle Göbek Kordonu (UC-MKH), invaziv olmayan izolasyonu ve güçlü immün düzenleyici özellikleri nedeniyle akciğer hastalıkları için öne çıkan bir alternatiftir

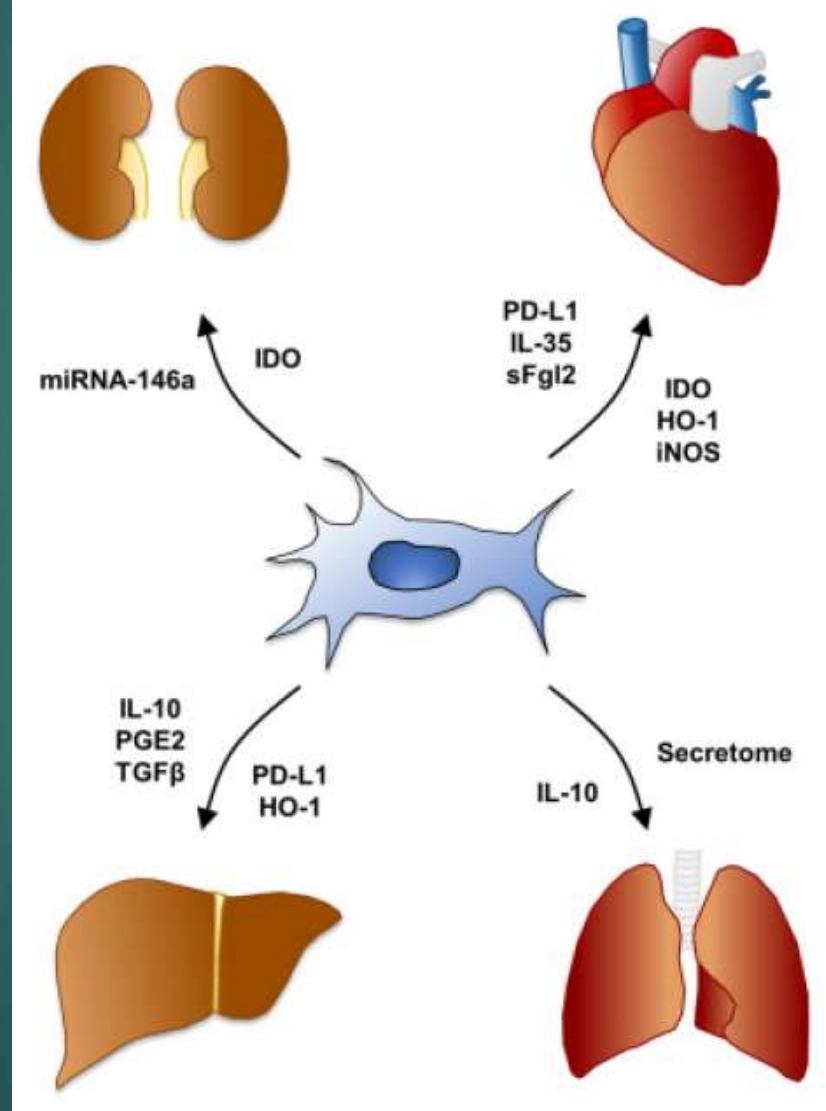
Solid Organ Transplantasyonu

Böbrek

- Greft fonksiyonunun korunması
- Uzun süreli greft fonksiyonu
- Tolerans indüksiyonu
- ↓ Interstitial fibrozis/Tubuler Atrofi
- ↑ Donör-spesifik Treg'ler
- ↑ Tolerejenik Dendritik Hücreler
- ↓ DSA
- ↑ Anti-inflamatuar sitokinler
- ↓ Pro-inflamatuar sitokinler

Karaciğer

- Akut greft rejeksiyonunun zayıflatılması
- Uzun süreli greft fonksiyonu
- ↑ Treg'ler
- ↑ Anti-inflamatuar Kupffer Hücreleri
- ↑ Anti-inflamatuar sitokinler
- ↓ Pro-inflamatuar sitokinler
- ↑ Otofaji



Kalp

- Akut rejeksiyonun önlenmesi
- Uzun süreli greft fonksiyonu
- Tolerans indüksiyonu
- ↑ Donör-spesifik Treg'ler
- ↑ Tolerejenik Dendritik Hücreler
- ↑ Breg'ler
- ↑ Anti-inflamatuar sitokinler
- ↓ Pro-inflamatuar sitokinler
- ↑ Greft M₂ makrofajlar

Akciğer

- Akut greft rejeksiyonunun zayıflatılması

Böbrek Nakli Üzerine Çalışmalar

Çalışma Türü	MSC Kaynak/Yöntem	Temel Bulgular	Böbrek Tx'e Etkisi	Referans
Hayvan Modelleri	Reperfüzyon sırasında infüze edilen alojenik kemik iliği MSC'leri	Azalan CD8+ T lenfosit ve monosit infiltrasyonu; greft reddi riski ↓	Greft sağ kalımında iyileşme	Hara Y. et. al, 2011
Hayvan Modelleri	Transplantasyon sırasında infüze edilen singenik MSC'ler	Greftte azalan inflamatuvar sitokin ekspresyonu	Greft fonksiyonunda artış	Hara Y. et. al, 2011
Hayvan Modelleri	Transplantasyondan 24 saat önce uygulanan intravenöz MSC'ler	Treg'lerin artışıyla greftin hayatta kalma süresi uzamış	Greft sağ kalımında iyileşme	Casiraghi F. et. al, 2012
Hayvan Modelleri	Transplantasyondan dört gün önce intravenöz olarak uygulanan singenik veya donör kaynaklı MSC'ler	Şiddetli hücresel ve humoral ret; daha kötü greft fonksiyonu	Bozulmuş greft fonksiyonu	Seifert M. et. al, 2012
İnsan Klinik	Canlı donörden veya başkasından alınan adipoz MSC'leri	Engellenmiş anti-donör ve anti-üçüncü taraf T lenfosit reaktivitesi	Böbrek fonksiyonunda iyileşme; değişken hasta sonuçları	Crop MJ. et. al, 2009
İnsan Klinik	Transplantasyondan bir hafta veya 24 saat önce uygulanan otolog kemik iliği MSC'leri	Yıllık böbrek fonksiyonu kaybının azalması; değişken hasta sonuçları	Böbrek fonksiyonunda iyileşme; bazı vakalarda greft toleransı	Tan J. et. al, 2012
İnsan Klinik	Greft reperfüzyonunda ve iki hafta sonra uygulanan otolog MSC'ler	Daha hızlı organ yenilenmesi; daha düşük hücresel ret oranı	Greft sağkalımı ve fonksiyonunda artış	Perico N. et. al, 2018
İnsan Klinik	Allojenik adipoz MSC'lerinin greft arterine uygulanması	Kontrollerle karşılaştırıldığında greft fonksiyonunda önemli bir iyileşme yok	İyileşme ile ilgili sonuç yok	Tan J. et. al, 2012
İnsan Klinik	Allojenik göbek kordon kanı MSC'leri intravenöz ve greft arterine	Kontrollerle karşılaştırıldığında sonuçlarda önemli bir fark yok	Etkilenen sonuç yok	Perico N. et. al, 2018

Klinik Uygulamadaki Zorluklar

- ▶ **Heterojenite ve Standardizasyon:** MKH'lerin özellikleri donör yaşına, sağlık durumuna ve doku kaynağına göre değişmektedir. İzolasyon ve çoğaltma protokollerinde standartlaşma eksikliği vardır
- ▶ **Hücrelerin Akıbeti ve Güvenliği:** Enjekte edilen hücrelerin vücutta nereye gittiği, ne kadar süre yaşadığı ve uzun vadeli güvenliği tam olarak aydınlatılamamıştır
- ▶ **Hasarlı Dokulara Göç Etme (Homing) Verimsizliği:** Hücrelerin büyük bir kısmının akciğerlerde tutulup hedefe ulaşamaması önemli bir sorundur
- ▶ **Yüksek Maliyet:** Klinik düzeyde üretimin pahalı olması yaygın kullanımı kısıtlamaktadır



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

American Journal of Transplantation

journal homepage: www.amjtransplant.org



92: Endoscopy: no
ction, no inflammation

Day 100

Day 91:
Finished ExoFlo

Case Report

Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles for the treatment of acute rejection in pediatric and adult bowel transplant



Steven Levitte^{1,2,*}, Ke-You Zhang², Alix A. Guevara-Tique¹,
Abantika Ganguly¹, Ben W. Dulken³, Riya Nilkant⁴, Martina Rigmaiden⁵,
Radhika Kumari⁶, Khalil Khlifi⁵, Avnesh S. Thakor^{1,7}, Clark A. Bonham⁸

¹ Interventional Radiology Innovation at Stanford (IRIS), Palo Alto, California, USA

² Division of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Stanford University, Palo Alto, California, USA

³ Department of Pathology, Stanford University, Palo Alto, California, USA

⁴ Department of Cardiothoracic Surgery, Stanford University, Palo Alto, California, USA

⁵ Department of Pharmacy, Lucile Packard Children's Hospital, Palo Alto, California, USA

⁶ Division of Gastroenterology and Hepatology, Stanford University, Palo Alto, California, USA

⁷ Department of Pediatric Radiology, Interventional Radiology, Stanford University, Palo Alto, California, USA

⁸ Division of Abdominal Transplantation, Department of Surgery, Stanford University, Palo Alto, California, USA

38: Endoscopy:
al donor small bowel,
ection

Day 140

Sonuç ve Gelecek Perspektifi

- ▶ MKH'ler, rejeneratif tıpta devrim yaratma potansiyeline sahip çok yönlü hücrelerdir
- ▶ Terapötik etkinlik, MKH'lerin **doku kaynağına** bağlıdır. "Tek tip MKH her hastalığa iyi gelir" yaklaşımı doğru değildir
- ▶ Tedavinin etkinliğini artırmak için hastalığa özgü, kaynağa dayalı "hedefe yönelik" MKH tedavilerinin geliştirilmesi esastır
- ▶ MKH'lerden türetilen hücre dışı veziküllerin kullanımı, bu alandaki zorlukların üstesinden gelebilir.

Sabrınız ve Dikkatiniz için Teşekkür Ederim...

