



Kök Hücrelerin Dermatolojide Kullanımı

Dr. Burcu Beksaç*, Prof. Dr. Nilsel İlter

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara

Yazışma Adresi: : Dr. Burcu Beksaç, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara
E-posta: burcubeksac@gmail.com

Özet

Kök Hücrelerin Dermatolojide Kullanımı

Kök hücreler, kendini yenileyebilen, uzun ömürlü, bölünüp farklılaşarak daha olgun hücreler üretebilen hücrelerdir. Vücutun en büyük organı olan derinin, pek çok önemli görevi bulunmaktadır. Dış dünyayla devamlı olarak etkileşim halinde bulunan, devamlı olarak yenilenmesi gerek. Derinin ve deri eklerinin rejenerasyon yeteneği, erişkin kök hücreler sayesinde korunabilmektedir. Günümüzde kök hücrelerin, kronik ülserler, yanıklar, genodermatozlar, vitiligo, alopesiler gibi deri hastalıklarının tedavisinde ve deri gençleştirilmesinde kullanımıyla ilgili pek çok çalışma gerçekleştirilmektedir. Bu derlemede, deride bulunan kök hücreler ve bunların kullanım alanlarından bahsedilecektir.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre, epidermal kök hücre, kronik ülser, deri gençleştirilmesi

Beksaç B, İlter N. Kök Hücrelerin Dermatolojide Kullanımı Dermatoz 2018; 9 (4): dermatoz18094d2

Abstract

The Use of Stem Cells in Dermatology

Stem cells are self-renewing cells with a long life span that can proliferate and differentiate into more mature cell types. The skin, which is the largest organ in the body, has numerous functions and is in continuous interaction with the environment. It is therefore continuously regenerated, along with its appendages, through the actions of adult stem cells. Many studies involving the use of stem cells for the treatment of conditions such as chronic ulcers, burns, genodermatoses, vitiligo and for skin rejuvenation are being performed. In this review, stem cells in the skin and their uses will be covered.

Keywords: Stem cell, epidermal stem cell, chronic ulcer, skin rejuvenation

Giriş

Vücutun en büyük organı olan derinin, bariyer fonksiyonu ve su kaybını önlemesi yanında duyuların alınması, immün gözetim, D vitamini sentezi, sıcaklık dengesinin düzenlenmesi gibi çok önemli işlevleri bulunmaktadır (1). Ayrıca deri, bireyin dış dünyayla arasındaki katman olduğundan ve dış görünümde önemli rolü oynadığından sosyal ilişkilerin sağlanması, üreme davranışı ve sosyal konumun belirlenmesinde de önem taşımaktadır (2). Derinin bu kadar önemli bir organ olması nedeniyle deri bütünlüğünün bozulması ve bozulmuş deri bütünlüğünün yeniden sağlanması, yaşlanma belirtilerinin geri döndürülmesi, kaybolan deri eklerinin yeniden oluşturulması, kalıtsal deri hastalıklarının tedavisi gibi pek çok alanda çalışmalar yapılmaktadır.

Deri epidermis ve dermisten oluşur. Epidermis ve kıl folikülü, fizyolojik olarak devamlı dökülüp yeniden oluşturulması gereken ve dış etkenlerle en çok karşı karşıya kalan dokular olduğundan, organizmanın yaşamı boyunca erişkin kök hücreler sayesinde rejenerasyon yeteneğini korur (3, 4). Morfolojik olarak epidermiste keratinositlerin farklılaşma düzeylerine göre farklı tabakalar bulunmaktadır. Farklılaşmanın başlangıcında bazal tabakada yer alan hücreler korneum tabakasına doğru ilerledikçe proliferasyon yeteneklerini kaybederler. Korneum tabakasına ulaşmış hücreler çekirdeğini kaybetmiş, temel görevleri kornifiye olarak su geçirmez bir mekanik koruma tabakası oluşturmak olan ve önceden belirlenmiş bir sürenin sonunda (21 gün) dökülerek yerini yeni hücrelere bırakacak olan hücrelerdir (3).

Normal epidermal döngünün yanında herhangi bir yaralanma durumunda, deri kendini iyileştirme ye-

teneğine sahiptir. Yara iyileşmesinin bozulması duurumunda kronik ülserler ortaya çıkar. Venöz ya da arteriyel yetmezlik, diyabet, renal hastalık, travma, ileri yaş, lokal bası, doku hipoksi ve iskemisi, yabancı cisimler, doku maserasyonu, eksudalar, enfeksiyonlar, beslenme yetersizliği, immün baskılanma gibi pek çok lokal ve sistemik etken inflamatuvar sürecin bozulması yara iyileşmesinin gecikmesine yol açabilir (5). Diyabet, obezite ve periferik vasküler hastalık gibi hastalıkların prevalansının artması, kronik ülser sıklığının da artmasına yol açmıştır. Ayrıca ortalama yaşam süresinin uzamasıyla birlikte ortaya çıkan sistemik ve metabolik hastalıkların yanında doku hasarına yanıt verme yetisinin azalması, oksidatif stres ve hücre heterojenitesinin düzenlenmesinde bozulma kronik ülser riskinin artmasına neden olur. İyileşmeyen ülserler, kişiye ve ailesine getirdiği psikososyal sorunların yanında toplumun ve sağlık sisteminin de önemli maddi yük altında kalmasına neden olmaktadır (6). Diyabetli hastaların yaklaşık %15'inde diyabetik ayak ülserleri ortaya çıkar ve bunların önemli bir kısmı alt ekstremité ampütasyonu ile sonuçlanır (5, 7). Kronik ülser tedavisinde farklı başarı düzeyleri gösteren tedavi yöntemleri bulunmakla birlikte günümüzde kök hücre tedavisi gittikçe önem kazanmaktadır (8). Kök hücre temelli tedavilerin trofik ve parakrin aktiviteyle kutanöz rejenerasyonu sağlayabileceği düşünülmektedir. Kronik ülserlerin iyileştirilmesinin yanında yanık tedavisi, kaybedilen deri eklerinin yeniden oluşturulması, skar tedavisi, kalıtsal deri hastalıklarının tedavisi ve derinin gençleştirilmesi gibi pek çok alanda kök hücre temelli çalışmalar bulunmakta ve bu araştırmaların sayısı her geçen gün artmaktadır.

Kök Hücre Kavramı

Kök hücreler, genellikle kendini yenileyebilen, uzun ömürlü, bölünüp farklılaşarak daha olgun hücreler üretebilen hücrelerdir. Çoğunlukla multipotent olan kök hücreler yavaş bölünür ve apoptoza dirençlidirler (9). Bölündükleri zaman ortaya çıkan iki hücreden biri kök hücre özelliklerini taşımaya devam ederken diğeri farklılaşma yolağına girebilir. Kök hücre özelliklerini devam ettiren hücre sayesinde kök hücreler kendini yenileyebildiğinden kök hücre havuzu küçülmeden uzun süre korunabilir. Bu duruma asimetrik bölünme denir ve kök hücrelerin

önemli özelliklerinden biridir. Farklılaşma yolağına giren hücreler “geçici çoğalan hücreler” olarak adlandırılır ve farklılaşarak postmitotik hücreleri oluşturmadan önce çok sayıda bölünme geçirerek çoğalırlar. Kök hücreler ayrıca simetrik bölünme de gerçekleştirebilirler. Bu durumda bölünme sonrasında iki adet kök hücre ya da iki adet geçici çoğalan hücre ortaya çıkar. Kök hücre özelliklerinin devam edebilmesi ve sağlıklı şekilde farklılaşabilmeleri için bu hücrelerin “niş” adı verilen özel bir mikroçevre içinde bulunması gerekir. Kök hücrelerin diğeri hücreler ve ekstraselüler matriks elemanlarıyla olan etkileşimleri bu hücrelerin fonksiyonları açısından büyük önem taşır (10).

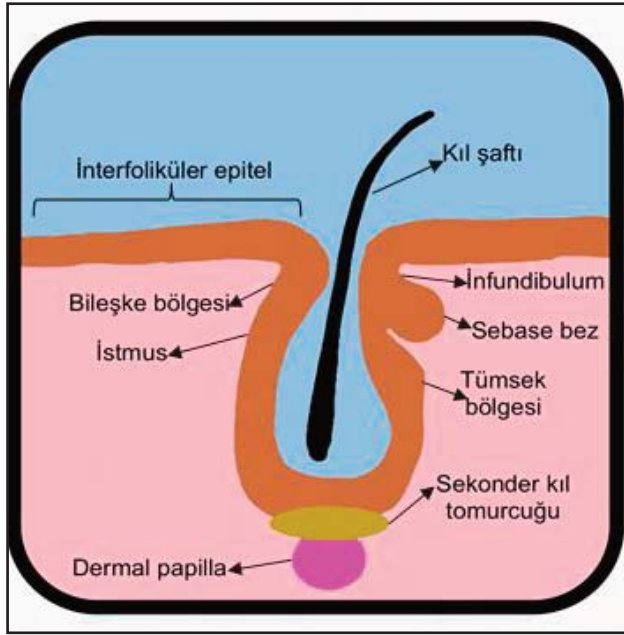
Kök hücreler embriyonik kök hücre ve erişkin/somatik kök hücreler olarak iki grupta incelenir. Embriyodan köken alan embriyonik kök hücreler pluripotenttir; yani erişkin bir organizmadaki tüm hücrelere dönüşebilme yeteneğine sahiptirler. İnsan embriyonik kök hücreleri blastokist aşamasındaki embriyonun iç hücre kütesinde yer alır. Bu hücrelerden her biri yeni bir embriyo oluşturma kapasitesi taşır. Bunun yanında, bu hücrelerin elde edilebilmesi, var olan bir embriyonun yok edilmesi anlamına gelir. Bunun gibi etik kaygılar nedeniyle embriyonik kök hücrelerin araştırmalarda kullanımı pek çok ülkede yasaklanmıştır (9).

Erişkin/somatik kök hücreler ise organizmadaki tüm hücreleri oluşturabilme yeteneğini kaybettiklerinden multipotent olarak tanımlanırlar. Bu hücreler genellikle dokulara özgüdür ve bir dokuda normalde bulunan birden fazla hücre tipine dönüşebilirler (9).

Embriyonik kök hücre çalışmalarıyla ilgili etik sorunlar nedeniyle, somatik kök hücrelerin dediferensiyasyonu sağlanarak pluripotent kök hücreler haline getirilmesi sağlanmış ve bunlara indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPKH) adı verilmiştir (11, 12).

Epidermal Kök Hücreler

Deride üç farklı kök hücre nişi tanımlanmıştır. Bunlar epidermin bazal tabakası, kıl folikülünün “tümsek” bölgesi ve sebace bezlerin taban kısmıdır (Şekil 1). Kıl folikülünün “tümsek” bölgesi farelerde tanımlanmış morfolojik olarak ayrı bir bölgedir, bu bölge insan derisinde gösterilememiştir (8).



Şekil 1. Epidermis ve kıl folikülünün yapısı. İnterfoliküler epitel dış etkenlere karşı mekanik ve kimyasal bir bariyer oluşturan çok katlı epitel yapısındadır. Kıl folikülleri epidermiste dağılmış olarak bulunur. Telogen fazdaki kıl folikülünde dermal papilla sekonder saç tomurcuğunun hemen altında yer alır. Sebase bezler kıl folikülünün komşuluğunda bulunur, salgılarıyla epiderminin bariyer fonksiyonuna katkıda bulunurlar.

İnterfoliküler Epitel Kök Hücreleri

Epiderminin bazal tabakasındaki kök hücreler “interfoliküler epitel” olarak adlandırılan bölgede dermoepidermal bileşkede bulunurlar. İnterfoliküler epitel (IFE), kıl folikülleri arasında yer alan çok katlı yassı epitelidir. Devamlı olarak yüzeyden keratinositler dökülür ve IFE 3-4 haftada bir kendini yeniler (4). Bu yenilenme IFE kök hücreleri sayesinde gerçekleşir. Burada bulunan kök hücreler “geçici çoğalan hücreler”i oluşturur; bu hücreler de çoğalarak keratinosit popülasyonunu (proliferatif birim) oluşturur ve olgunlaştıkça deri yüzeyine doğru ilerlerler (10). Yakın zamanda gerçekleştirilen çalışmalar, bazal tabakadaki kök hücre popülasyonunun heterojen bir popülasyon olduğunu, farklı belirteçleri eksprese eden kök hücrelerin bölünme ve farklılaşma yeteneklerinin farklı olduğunu göstermiştir. Rete sırtlarının tabanında yer alan hücreler yüksek $\alpha 6$ integrin ve keratin 15 ifadenmesi gösterirler. Bu hücreler göreceli olarak yavaş bölünürler ve rete çıkıntılarının üst kısmında bulunan, keratin 15’i düşük düzeyde eksprese eden hücrelerden daha yüksek klonojenik potansiyel gösterirler (13, 14). Ayrıca, yüksek $\beta 1$ integrin, melanom ilişkili kondroitin sülfat proteoglikan (MCSP) ve lösinden zengin tekrarlar ve immünglobulin benzeri bölgeler 1 (LRIG1) ekspresyonu gösteren, yavaş bölünen ve rete çıkıntılarının

üst kısmında bulunan hücrelerin tüm bazal hücreler arasında kök hücre özelliklerini en fazla taşıyan hücreler oldukları gösterilmiştir (15, 16).

Kıl Folikülündeki Kök Hücreler

Kıl folikülü konsantrik hücre tabakaları şeklinde organize olmuştur. İnterfoliküler epitelin aksine kıl folikülü birbirini takip eden büyüme ve dejenerasyon fazları geçirir (4). Kıl folikülünün dinlenme evresi olan telogen fazda, kıl folikülü dermisten gelen aktive edici sinyallere (kemik morfogenetik protein (BMP) vb.) karşı cevapsızdır (17). İnhibitör sinyaller bastırıldığı zaman folikül kompetan telogen faza girer (18). Kıl folikülünün hemen altında yer alan kıl tomurcuğu, anagen fazda aktive edici sinyallere ilk cevap veren bölgedir (19). Kıl folikülünde farklı kök hücre havuzları bulunmaktadır (10). Bu kök hücreler kıl döngüsünün farklı zamanlarında görev yapar ve foliküllerin farklı bölgelerini oluştururlar.

Bulbus Pili (Tümsek Bölgesi) Kök Hücreleri: Bu hücreler kıl folikülünün anagen fazda döngüye giren kısmını oluşturur. Epidermise transplante edildiklerinde tüm kıl folikülü ve interfoliküler epidermisi oluşturabilirler, yani multipotent hücrelerdir (20, 21). Bulbus bölgesinde heterojen bir hücre popülasyonu bulunur ve farklı hücreler farklı çoğalma kapasitesi gösterirler. Anagen fazda bulbus bölgesindeki kök hücrelerden yalnızca bir bölümü aktive olur. Bazal tabakadan uzaklık ve sirkadian ritm gibi faktörler bu hücrelerin çoğalma kapasitesini belirler (10). Ayrıca bulbusun alt kısımlarında sekonder kıl tomurcuğuna yakın yerleşen hücreler daha hızlı çoğalırken orta ve üst bölgelerdeki hücreler daha sessizdir (22-24).

Bulbusun Üzerinde Kalan Bölgelerdeki Kök Hücreler: Bulbusun üst kısmındaki hücreler CD34 ve keratin 15 ifadenmesi göstermemeleriyle bulbusun diğer hücrelerinden ayrılır. Anagen faz sırasında kıl folikülü hücrelerinin oluşmasına katkıda bulunurlar. Ayrıca bu hücreler yara iyileşmesi sırasında uzun süre ülser alanında kalarak interfoliküler epitelin iyileşmesinde görev yaparlar (25). Bileşke bölgesinde yer alan lösinden zengin tekrar içeren G proteine kenetli reseptör (LGR6)+ hücreler özellikle bileşke bölgesinin ve sebase bezlerin idamesini sağlarlar (26). İnterfundibulumu yakın yerleşen LRIG1+ kök hücreler ise yara iyileşmesi sırasında foliküler, sebase ve interfoliküler hücreleri oluşturabilen multipotent hücreler gibi davranırken normal koşullarda sadece IFE ve sebase bezlere katkıda bulunurlar (27).

Ter Bezlerinde Bulunan Kök Hücreler

Ter bezleri pilosebace ünitenin parçası değildir. Sulu bir çözelti salgılayarak derinin sıcaklığını düzenlerler. Erişkin ha-

yatta kendilerini yenileme kapasiteleri sınırlıdır (28). Duktal, miyoepitelyal ve luminal unipotent öncül hücreler içerirler. Duktal ve miyoepitelyal öncüller doğal mikroçevrelerinden alındıklarında, transplante edildikleri ortama bağlı olarak multipotent kök hücre davranışı gösterebilirler (10). Ekkrin ter bezlerindeki kök hücrelerin interfoliküler epidermis onarımında rezervuar görevi yapabildiği gösterilmiştir (29).

Deride Bulunan Diğer Kök Hücreler Melanositik Kök Hücreler

Melanositik kök hücreler bulbus pilide, kıl tomurcuğunda, interfoliküler epidermisin bazal tabakasında ve dermiste bulunur ve olgun melanositleri oluştururlar. Yaşla birlikte bu hücrelerin kaybı saçın beyazlamasına yol açar (30).

Dermal Kök Hücreler

Dermal kök hücreler özellikle kıl folikülünün altında yer alan dermal papilla ve dermal kılıfta yer alır. Bu hücreler kıl folikülünün oluşumu, büyümesi ve desteklenmesinde önemli rol oynarlar (31-33). Dermisteki multipotent kök hücreler buralardan köken alır ve düz kas, nöron, glial hücreler ve adipositleri oluşturabilirler (34). Ayrıca dermal papilla ve dermal kılıf kök hücreler yara iyileşmesi sırasında dermisen tamirine katkıda bulunurlar (35).

Adiposit Kök Hücreleri

Adiposit kök hücreleri beyaz adipoz doku içinde yerleşmiştir. Olgun adipositlerin yanında osteoblast ve kondrositler gibi diğer mezenkimal kökenli hücre tiplerine de dönüşebilirler (36). Ayrıca bu hücrelerin kıl büyümesini etkilediği de gösterilmiştir (37).

Dermatolojide Kök Hücrelerin Kullanım Alanları

Kronik Ülserler

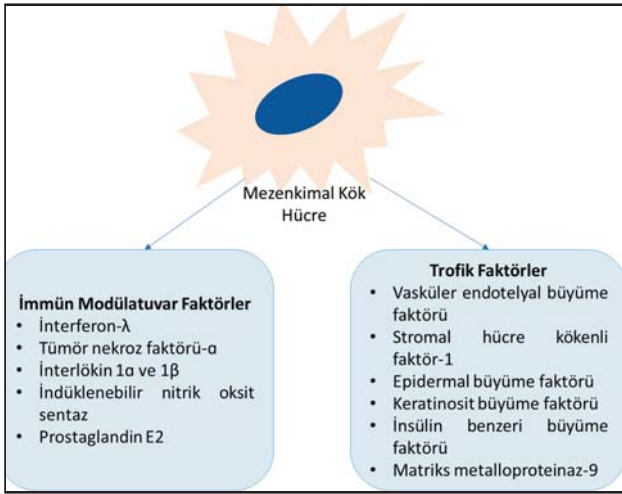
Kronik ülserler günümüzde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Yara mikroçevresi ve uygun inflamasyonun oluşması yara iyileşmesinde büyük önem taşır. Yara mikroçevresindeki faktörlerden bir ya da birkaçındaki bozukluklar kronik ülserlerin ortaya çıkmasına yol açar. Venöz ya da arteriyel yetmezlik, doku hipoksisi, lokal basınç, beslenme yetersizliği,

immünolojik bozukluklar, enfeksiyonlar gibi nedenler kronik ülser etyopatogenezinde rol oynar. Özellikle yaşın ilerlemesiyle birlikte kök hücre fonksiyonları azalır, doku içindeki mikrovaskülarizasyon bozulur ve genel bir kronik sistemik inflamatuvar durum ortaya çıkar (38-40). Buna bağlı olarak yaşlılarda yara iyileşmesi bozulur.

Kronik ülser tedavisinde negatif basınç tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi, antimikrobialler, biyomühendislikle elde edilmiş biyolojik iskeleler, kurtçuk debridman tedavisi ve büyüme faktörleri gibi çeşitli yöntemler denenmiş, ancak sınırlı başarı elde edilmiştir (8, 41). Bu nedenle kronik ülser tedavisinde yeni tedavi yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yöntemlerden kök hücre tedavileri günümüzde yaygın şekilde araştırılmaktadır. Kök hücrelerin yara iyileşmesini hızlandırma, re-epitelizasyonu artırma, anjiyogenezi düzenleme, parakrin sinyal molekülleri salgılama ve plastisite gösterme özellikleri nedeniyle hem akut hem de kronik ülser tedavisinde başarılı olduğu gösterilmiştir (42-44). Bununla birlikte kök hücre tedavilerinde immünojenite (allojen kök hücreler için) gibi problemler bulunmaktadır (45). Ayrıca, ülser tedavisinin etkin olabilmesi için en uygun kök hücre popülasyonunun seçilerek en uygun taşıyıcı ile deriye verilmesi gerekmektedir.

Mezenkimal kök hücreler kronik ülser tedavisinde kullanılabilen hücre tiplerinden biridir. Kemik iliği, adipoz doku, umbilikal kordon kanı, sinir dokusu ve dermis gibi çok çeşitli dokulardan elde edilebilirler. Multipotent olup osteoblast, kondrosit, adiposit, tenosit ve miyosit yönünde farklılaşabilen bu hücreler yara tedavisinde hem sistemik hem de lokal olarak verilebilirler (46-48). Yara iyileşmesine olumlu etkileri yapısal destekten çok salgıladıkları trofik mediatörler ve immün modülatuar moleküller yoluyla olur (Şekil 2). Bu sayede ülser mikroçevresini iyileşmeye uygun hale getirirler, endojen progenitor hücrelerin yara yerine çağırılmasını sağlarlar.

Klinik çalışmaların önemli bir kısmında kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreler kullanılmakla birlikte adipoz doku ve umbilikal kord kökenli mezenkimal kök hücreler de diyabetik ülserlerde etkinlik göstermiştir. Bu hücrelerin lokal olarak yaraya uygulanmasının ülser boyutunu küçülttüğü, vasküleri-



Şekil 2. Mezenkimal kök hücrelerin ülser mikroçevresinde salgılandıkları trofik ve immün modülatuar faktörler.

zasyonu, dermal kalınlığı arttırdığı, ve yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir (49-51). Bu hücreler özellikle hastanın kendisinden elde edildiğinde; yani otolog olarak kullanıldıklarında immünojenisite göstermezler. Ayrıca multipotent ol duklarından malign dönüşüm gösterme olasılıkları düşüktür. Bu nedenle ülser tedavisinde güvenle kullanılabilirler.

İndüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPKH), erişkin fibroblastların yeniden programlanması sonucu üretilmiştir (52). Bu hücreler pluripotent olduklarından embriyonik kök hücrelerin yerine kullanılabilirler. Ayrıca, kişilerin kendi somatik hücreleri kullanılarak üretilebildiklerinden immünojenisite oluşturmazlar. Bu hücrelerden köken almış keratinosit ve fibroblastlar kullanılarak üç boyutlu deri eşdeğerleri oluşturulmuştur (53). iPKH kullanımıyla ilgili en önemli sorunlardan biri c-myc ekspresyonu nedeniyle tümör oluşturmaya yatkın olmalarıdır (54). Bu hücrelerle ilgili bir diğer sorun, üretimlerinin zor ve maliyetli olması nedeniyle klinikte kullanımının kolay olmamasıdır.

Yanıklar

Yanık tedavisinde kök hücreler insanda ilk kez 2004 yılında kullanılmıştır. Rasulov ve arkadaşları, yaygın yanıkları (vücut yüzey alanının %30'unda IIIB) olan bir hastada kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücreleri yanık yüzeyine uygulayarak yara iyileşmesi ve anjioneogenezin hızlandığını göstermiştir (55). Daha sonra iki olguda yara yüzeyine mezenkimal

kök hücre uygulamasının radyasyon yanıklarında yara iyileşmesine katkıda bulunduğu bildirilmiştir (56, 57).

Otolog adiposit kökenli kök hücrelerin radyasyon yanıklarında ağrıyı azalttığı ve nekrozu engelleyerek yara iyileşmesini hızlandırdığı; aynı etkisinin allojen kök hücre kullanılan deneklerde görülmediği saptanmıştır (58). Otolog kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücrelerinin yanık hastalarında greft kontraktürlerini azaltabildiği saptanmıştır (59).

Yanık hastalarında yara iyileşmesi ve kontraktürlerin yanında deri eklerinin kaybı hastaların yaşam kalitesine etki eder. Derin yanık hastalarında ter bezi kaybının mezenkimal kök hücrelerle yerine koyu labileceği bildirilmiştir (60). Farelerde LGR6+ epidermal kök hücrelerin yanık tedavisinde kullanıldığı bir çalışmada, kök hücrelerle tedavi edilen hayvanlarda yara iyileşmesinde hızlanmanın yanında yeni kıl folikülü oluşumu da gözlenmiştir (61).

Genodermatozlar

Genodermatozların tedavisinde kök hücrelerin kullanılması konusundaki araştırmalar son zamanlarda önemli mesafe kat etmiştir. Bileşke tipi epidermolizis bülloza tedavisinde hastanın kendi derisinden elde edilen epidermal kök hücreler bu hastada eksik gen olan laminin 5-beta 3 proteininin cDNA'sını taşıyan retrovirüsle transfekte edilerek deri greftleri oluşturulmuştur. Elde edilen greftler hastanın bacaklarına transplante edildiğinde bir yıllık takipte bül oluşumu gözlenmeyen, fonksiyonel ve laminin 5 ekspresyonu gösteren deri alanları oluşmuştur (62). Kök hücreler, 2008'de resesif distrofik epidermolizis bülloza fare modelinde kullanılmıştır. Kongenik, kollajen tip VII mutasyonu taşımayan farelerden alınan kemik iliği hücrelerinin hasarlı deriye yerleşerek derinin hassasiyetini ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (63). Altı distrofik epidermolizis bülloza hastasına allojeneik kemik iliği nakli yapılan bir çalışmada hastaların derisinde tip VII kollajen birikiminin arttığı bildirilmiştir (64).

Distrofik epidermolizis bülloza tedavisinde en önemli aşamalardan biri, bazı hastaların sağlam görünümü derilerinde tip VII kollajen mutasyonu bulunmayan keratinositlerin bulunarak bunların

yeniden programlamayla iPKH davranışı kazanabileceğinin gösterilmiş olmasıdır (65, 66). Bu hücreler hastalıklı derinin düzeltilmesi için keratinosit ve fibroblastlara dönüştürülebileceği gibi kür sağlanabilmesi için hematopoetik kök hücre yönünde dediferansiye olmaları sağlanıp otolog kemik iliği naklinde kullanılabilirler. Bu gen/hücre tedavisi hastaya spesifik olacağından kök hücre tedavisinin en önemli sorunlarından biri olan immünojenisite riski bulunmamaktadır. Yakın zamanda distrofik epidermolizis büllöz 14 hastada gerçekleştirilen bir çalışmada hastaların ebeveynlerinden alınmış kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücreler intravenöz olarak verilmiş, yeni bül çıkışı azalmış ve var olan büllerin iyileşmesi hızlanmıştır(67).

Benzer kök hücre ve gen tedavisi çalışmaları kseroderma pigmentozum ve herediter keratinizasyon bozuklukları için de sürdürülmektedir (68, 69). Kök hücre tedavilerinin ileride ektodermal displaziler, Netherton sendromu, Menkes hastalığı gibi genetik bozuklukların tedavisinde de kullanılabilmesi düşünülmektedir (70).

Kıl Foliküllerinin Rejenerasyonu

Farede dermal papilla fibroblastları bir araya gelerek kendi ekstraselüler matrikslerini yaparlar. İnsanda ise bu oluşum gösterilememiştir. Fareden alınan dermal papilla hücreleri insandan alınan keratinositlerle birlikte fare derisine gerftlendiğinde kıl folikülü benzeri yapılar oluşabildiği gözlenmiştir (71, 72). 2009'da, insan saçlı derisinden elde edilen dermal papilla hücrelerinin kıl folikülü oluşturma yeteneğinin keratinositlerle koşullandırılmış kültür besiyeri kullanıldığında ortaya çıktığı bildirilmiştir; insan dermal papilla hücreleri ile fare embriyosundan elde edilen keratinositlerin olgun ve kalıcı kıl folikülleri oluşturduğu saptanmıştır (73). Yakın zamanda insan dermal papilla hücreleri ve keratinositleri kullanılarak oluşturulan deri eşdeğerlerinin farede kıl shaftı ve sebase bezleri de içeren olgun kıl folikülleri oluşturabildiği bildirilmiştir (74).

İndüklenmiş pluripotent kök hücrelerin de kıl foliküllerinin rejenerasyonunda rol oynayabileceği düşünülmektedir. İnsan iPKH'lerin epidermal kök hücrelere farklılaştırıldığında kıl folikülleri oluşturabildiği gösterilmiştir (75).

Adiposit öncülü hücreler uygun mikroçevrenin sağlanması, kıl folikülündeki epidermal kök hücrelerin aktivasyonu ve kıl döngüsünde rol oynarlar (76). Olgun adipositler ise kıl büyümesini inhibe eder (77). Bu nedenle adiposit kök hücrelerinin kıl rejenerasyonundaki etkileri konusunda çeşitli araştırmalar gerçekleştirilmektedir (78, 79).

Vitiligo

Vitiligo tedavisinde melanosit kök hücreleri kullanılabilir. Bu amaçla dış kök kılıfında bulunan melanosit kök hücrelerini içeren hücre süspansiyonları kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (80, 81).

Derinin Gençleştirilmesi

Son zamanlarda yaşlanma karşıtı tedavilerde kök hücre kullanımı popüler hale gelmeye başlamıştır. "Kök hücre ile yüz gerdirme" yöntemiyle kişinin kendi kök hücreleri yüzüne enjekte edilerek bu hücrelerin fibroblast oluşumu ve kollajen yapımını artırdığı düşünülmektedir (82). Bunun için mini-liposuction yöntemiyle elde edilen adiposit kök hücreleri kullanılmaktadır. Ultraviyole B ile tetiklenmiş kırışıklıkları bulunan farelerde adiposit kök hücre enjeksiyonunun kollajen sentezini artırdığı ve hücre ölümünü azalttığı saptanmıştır (83). Ayrıca, kök hücrelerle koşullandırılmış besiyerleri ve bitki kök hücrelerinden elde edilen maddeler kozmetik ürün yapımında kullanılmaktadır. Günümüzde "kök hücre ile yüz gerdirme" olarak adlandırılan yöntem büyük ölçüde kök hücreden zengin yağ dolgusu enjeksiyonudur. Öte yandan, henüz kök hücre ile yaşlanma karşıtı tedavilerin etkinliği ve güvenliği konusunda yeterli klinik çalışma bulunmadığından hastalara bu konuda yanlış ümit verilmemesi gerekmektedir (84).

Kök Hücrelerin Deriye Veriliş Yöntemleri

Kök hücre çalışmalarında hangi kök hücre tipinin hangi hastalıkta kullanılacağı konusu kadar tedavi edilmesi planlanan alana nasıl verileceği de büyük önem taşımaktadır. Kök hücreler sistemik (intravenöz) olarak verildiğinde etkin olabilmekle birlikte tedavi edilecek dokuya hedeflenmesi konusunda sorun yaşanabildiğinden son zamanlarda lokal veri-

liş yöntemleri tercih edilmeye başlanmıştır (45). Yara bölgesindeki hipoksi, oksidatif stres ve inflamasyon gibi faktörler kök hücrelerin sağkalımını olumsuz etkiler. Sprey gibi topikal veriliş yöntemleriyle, yara verilen hücre sayısı ve yoğunluğu tam olarak belirlenemediği gibi hücreler de ülser alanındaki olumsuz faktörlere karşı korunmasız kalırlar. Ayrıca, hücreleri taşıyan sistemin kök hücre farklılaşma hızında kontrol sağlaması, tedavi başarısı açısından önemli bir avantajdır (45). Lokal enjeksiyon yöntemi, hem invazif bir yöntem olması; hem de iğneden geçerken kök hücrelerin zarar görebilmesi nedeniyle ideal olmaktan uzaktır.

Biyomühendislik yöntemleriyle elde edilen, kollajen, hyaluronik asit gibi doğal ve sentetik malzemelerden üretilen biyolojik iskeleler hem ekstraselüler matris benzer şekilde hücrelere destek ve mikroçevre sağlar hem de yara örtüsü görevi yaparlar. Bu nedenle ülser tedavisinde iyi araçlardır. Bu tür yapılar ayrıca kök hücrelerin farklılaşmasının kontrol edilmesini ve hücrelerin kök hücre özelliklerinin korunmasını sağlarlar (50). Biyolojik iskelelerin geliştirilmesi, kök hücre tedavisinin klinik uygulamalara taşınmasında önemli bir basamak olacaktır.

Çıkarımlar

Son zamanlarda kök hücrelerle ilgili önemli miktarda bilgi edinilmiştir. Bu bilgiler ışığında pek çok deri hastalığının tedavisinde kök hücrelerin önemli rol oynayabileceği düşünülmektedir. Kök hücre tedavileri, direkt hücre rejenerasyonunun yanında salgıladıkları büyüme faktörleri ve sitokinler yoluyla da doku iyileşmesini hızlandırmaktadır.

Kök hücre biyolojisinin daha iyi anlaşılması, uygun hastalıkta uygun kök hücre tipinin ve uygun veriliş yöntemlerinin seçilmesini, kök hücre nişinin oluşturulması ve idamesi için gerekli faktörlerin sağlanmasını ve kök hücre farklılaşmasının kontrolünün daha iyi sağlanarak olası advers olayların engellenmesini sağlayarak laboratuvar ortamında elde edilen bulguların klinik uygulamaya taşınmasını mümkün kılacaktır.

Kaynaklar

1. Lee SH, Jeong SK, Ahn SK. An update of the defensive barrier function of skin. *Yonsei Med J* 2006; 47: 293-306.
2. Blanpain C, Fuchs E. Epidermal stem cells of the skin. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2006; 22: 339-373.
3. Blanpain C, Fuchs E. Epidermal homeostasis: a balancing act of stem cells in the skin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009; 10: 207-217.
4. Lapouge G, Blanpain C. Medical applications of epidermal stem cells. *StemBook*. Cambridge (MA)2008;
5. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med* 2014; 6: 265sr6.
6. Sen CK, Gordillo GM, Roy S. ve ark. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen* 2009; 17: 763-771.
7. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; 366: 1719-1724.
8. Ojeh N, Pastar I, Tomic-Canic M, Stojadinovic O. Stem Cells in Skin Regeneration, Wound Healing, and Their Clinical Applications. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 25476-25501.
9. Dahl MV. Stem cells and the skin. *J Cosmet Dermatol* 2012; 11: 297-306.
10. Solanas G, Benitah SA. Regenerating the skin: a task for the heterogeneous stem cell pool and surrounding niche. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013; 14: 737-748.
11. Collins CA, Kretschmar K, Watt FM. Reprogramming adult dermis to a neonatal state through epidermal activation of beta-catenin. *Development* 2011; 138: 5189-5199.
12. Sommer CA, Mostoslavsky G. The evolving field of induced pluripotency: recent progress and future challenges. *J Cell Physiol* 2013; 228: 267-275.
13. Schluter H, Paquet-Fifield S, Gangatirkar P, Li J, Kaur P. Functional characterization of quiescent keratinocyte stem cells and their progeny reveals a hierarchical organization in human skin epidermis. *Stem Cells* 2011; 29: 1256-1268.
14. Webb A, Li A, Kaur P. Location and phenotype of human adult keratinocyte stem cells of the skin. *Differentiation* 2004; 72: 387-395.
15. Jensen UB, Lowell S, Watt FM. The spatial relationship between stem cells and their progeny in the basal layer of human epidermis: a new view based on whole-mount labelling and lineage analysis. *Development* 1999; 126: 2409-2418.
16. Jensen KB, Watt FM. Single-cell expression profiling of human epidermal stem and transit-amplifying cells: Lrig1 is a regulator of stem cell quiescence. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 11958-11963.
17. DasGupta R, Fuchs E. Multiple roles for activated LEF/TCF transcription complexes during hair follicle development and differentiation. *Development* 1999; 126: 4557-4568.
18. Greco V, Chen T, Rendl M. ve ark. A two-step mechanism for stem cell activation during hair regeneration. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 155-169.
19. Panteleyev AA, Jahoda CA, Christiano AM. Hair follicle predetermination. *J Cell Sci* 2001; 114: 3419-3431.

20. Tumber T, Guasch G, Greco V. ve ark. Defining the epithelial stem cell niche in skin. *Science* 2004; 303: 359-363.
21. Morris RJ, Liu Y, Marles L. ve ark. Capturing and profiling adult hair follicle stem cells. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 411-417.
22. Waghmare SK, Bansal R, Lee J, Zhang YV, McDermitt DJ, Tumber T. Quantitative proliferation dynamics and random chromosome segregation of hair follicle stem cells. *EMBO J* 2008; 27: 1309-1320.
23. Zhang YV, Cheong J, Ciapurin N, McDermitt DJ, Tumber T. Distinct self-renewal and differentiation phases in the niche of infrequently dividing hair follicle stem cells. *Cell Stem Cell* 2009; 5: 267-278.
24. Jaks V, Barker N, Kasper M. ve ark. Lgr5 marks cycling, yet long-lived, hair follicle stem cells. *Nat Genet* 2008; 40: 1291-1299.
25. Brownell I, Guevara E, Bai CB, Loomis CA, Joyner AL. Nerve-derived sonic hedgehog defines a niche for hair follicle stem cells capable of becoming epidermal stem cells. *Cell Stem Cell* 2011; 8: 552-565.
26. Snippert HJ, Haegerbarth A, Kasper M. ve ark.. Lgr6 marks stem cells in the hair follicle that generate all cell lineages of the skin. *Science* 2010; 327: 1385-1389.
27. Jensen KB, Collins CA, Nascimento E. ve ark. Lrig1 expression defines a distinct multipotent stem cell population in mammalian epidermis. *Cell Stem Cell* 2009; 4: 427-439.
28. Lu CP, Polak L, Rocha AS. ve ark. Identification of stem cell populations in sweat glands and ducts reveals roles in homeostasis and wound repair. *Cell* 2012; 150: 136-150.
29. Rittie L, Sachs DL, Orringer JS, Voorhees JJ, Fisher GJ. Eccrine sweat glands are major contributors to reepithelialization of human wounds. *Am J Pathol* 2013; 182: 163-171.
30. Nishimura EK, Jordan SA, Oshima H. ve ark. Dominant role of the niche in melanocyte stem-cell fate determination. *Nature* 2002; 416: 854-860.
31. Jahoda CA, Horne KA, Oliver RF. Induction of hair growth by implantation of cultured dermal papilla cells. *Nature* 1984; 311: 560-562.
32. Xing L, Kobayashi K. Ability of transplanted cultured epithelium to respond to dermal papillae. *Tissue Eng* 2001; 7: 535-544.
33. Reynolds AJ, Jahoda CA. Cultured dermal papilla cells induce follicle formation and hair growth by transdifferentiation of an adult epidermis. *Development* 1992; 115: 587-593.
34. Toma JG, Akhavan M, Fernandes KJ. ve ark. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nat Cell Biol* 2001; 3: 778-784.
35. Jahoda CA, Reynolds AJ. Hair follicle dermal sheath cells: unsung participants in wound healing. *Lancet* 2001; 358: 1445-1448.
36. Zhang P, Kling RE, Ravuri SK. ve ark. A review of adipocyte lineage cells and dermal papilla cells in hair follicle regeneration. *J Tissue Eng* 2014; 5: 2041731414556850.
37. Hansen LS, Coggle JE, Wells J, Charles MW. The influence of the hair cycle on the thickness of mouse skin. *Anat Rec* 1984; 210: 569-573.
38. Lahtenvuo J, Rosenzweig A. Effects of aging on angiogenesis. *Circ Res* 2012; 110: 1252-1264.
39. Donato AJ, Black AD, Jablonski KL, Gano LB, Seals DR. Aging is associated with greater nuclear NF kappa B, reduced I kappa B alpha, and increased expression of proinflammatory cytokines in vascular endothelial cells of healthy humans. *Aging Cell* 2008; 7: 805-812.
40. Sharpless NE, DePinho RA. How stem cells age and why this makes us grow old. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2007; 8: 703-713.
41. Fonder MA, Lazarus GS, Cowan DA, Aronson-Cook B, Kohli AR, Mamelak AJ. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 185-206.
42. Teng M, Huang Y, Zhang H. Application of stems cells in wound healing--an update. *Wound Repair Regen* 2014; 22: 151-160.
43. Heublein H, Bader A, Giri S. Preclinical and clinical evidence for stem cell therapies as treatment for diabetic wounds. *Drug Discov Today* 2015; 20: 703-717.
44. Sun BK, Siprashvili Z, Khavari PA. Advances in skin grafting and treatment of cutaneous wounds. *Science* 2014; 346: 941-945.
45. Duscher D, Barrera J, Wong VW. ve ark.. Stem Cells in Wound Healing: The Future of Regenerative Medicine? A Mini-Review. *Gerontology* 2016; 62: 216-225.
46. Caplan AI, Dennis JE. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. *J Cell Biochem* 2006; 98: 1076-1084.
47. Garg RK, Rennert RC, Duscher D. ve ark. Capillary force seeding of hydrogels for adipose-derived stem cell delivery in wounds. *Stem Cells Transl Med* 2014; 3: 1079-1089.
48. Falanga V, Iwamoto S, Chartier M. ve ark. Autologous bone marrow-derived cultured mesenchymal stem cells delivered in a fibrin spray accelerate healing in murine and human cutaneous wounds. *Tissue Eng* 2007; 13: 1299-1312.
49. Badiavas EV, Falanga V. Treatment of chronic wounds with bone marrow-derived cells. *Arch Dermatol* 2003; 139: 510-516.
50. Rustad KC, Wong VW, Sorkin M. ve ark. Enhancement of mesenchymal stem cell angiogenic capacity and stemness by a biomimetic hydrogel scaffold. *Biomaterials* 2012; 33: 80-90.
51. Kolle SF, Fischer-Nielsen A, Mathiasen AB. ve ark. Enrichment of autologous fat grafts with ex-vivo expanded adipose tissue-derived stem cells for graft survival: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2013; 382: 1113-1120.
52. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M. ve ark. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007; 131: 861-872.

53. Itoh M, Umegaki-Arao N, Guo Z, Liu L, Higgins CA, Christiano AM. Generation of 3D skin equivalents fully reconstituted from human induced pluripotent stem cells (iPSCs). *PLoS One* 2013; 8: e77673.
54. Cartwright P, McLean C, Sheppard A, Rivett D, Jones K, Dalton S. LIF/STAT3 controls ES cell self-renewal and pluripotency by a Myc-dependent mechanism. *Development* 2005; 132: 885-896.
55. Rasulov MF, Vasilchenkov AV, Onishchenko NA. ve ark. First experience of the use bone marrow mesenchymal stem cells for the treatment of a patient with deep skin burns. *Bull Exp Biol Med* 2005; 139: 141-144.
56. Lataillade JJ, Doucet C, Bey E. ve ark. New approach to radiation burn treatment by dosimetry-guided surgery combined with autologous mesenchymal stem cell therapy. *Regen Med* 2007; 2: 785-794.
57. Bey E, Prat M, Duhamel P. ve ark. Emerging therapy for improving wound repair of severe radiation burns using local bone marrow-derived stem cell administrations. *Wound Repair Regen* 2010; 18: 50-58.
58. Riccobono D, Agay D, Scherthan H. ve ark. Application of adipocyte-derived stem cells in treatment of cutaneous radiation syndrome. *Health Phys* 2012; 103: 120-126.
59. Xu Y, Huang S, Fu X. Autologous transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells: a promising therapeutic strategy for prevention of skin-graft contraction. *Clin Exp Dermatol* 2012; 37: 497-500.
60. Sheng Z, Fu X, Cai S. ve ark. Regeneration of functional sweat gland-like structures by transplanted differentiated bone marrow mesenchymal stem cells. *Wound Repair Regen* 2009; 17: 427-435.
61. Lough DM, Yang M, Blum A. ve ark. Transplantation of the LGR6+ epithelial stem cell into full-thickness cutaneous wounds results in enhanced healing, nascent hair follicle development, and augmentation of angiogenic analytes. *Plast Reconstr Surg* 2014; 133: 579-590.
62. Mavilio F, Pellegrini G, Ferrari S. ve ark. Correction of junctional epidermolysis bullosa by transplantation of genetically modified epidermal stem cells. *Nat Med* 2006; 12: 1397-1402.
63. Tolar J, Ishida-Yamamoto A, Riddle M. ve ark. Amelioration of epidermolysis bullosa by transfer of wild-type bone marrow cells. *Blood* 2009; 113: 1167-1174.
64. Wagner JE, Ishida-Yamamoto A, McGrath JA. ve ark. Bone marrow transplantation for recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *N Engl J Med* 2010; 363: 629-639.
65. Tolar J, McGrath JA, Xia L. ve ark. Patient-specific naturally gene-reverted induced pluripotent stem cells in recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 1246-1254.
66. Umegaki-Arao N, Pasmooij AM, Itoh M. ve ark. Induced pluripotent stem cells from human revertant keratinocytes for the treatment of epidermolysis bullosa. *Sci Transl Med* 2014; 6: 264ra164.
67. El-Darouti M, Fawzy M, Amin I. ve ark. Treatment of dystrophic epidermolysis bullosa with bone marrow non-hematopoietic stem cells: a randomized controlled trial. *Dermatol Ther* 2016; 29: 96-100.
68. Rouanet S, Warrick E, Gache Y. ve ark. Genetic correction of stem cells in the treatment of inherited diseases and focus on xeroderma pigmentosum. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 20019-20036.
69. Chamcheu JC, Wood GS, Siddiqui IA. ve ark. Progress towards genetic and pharmacological therapies for keratin genodermatoses: current perspective and future promise. *Exp Dermatol* 2012; 21: 481-489.
70. Guo Z, Draheim K, Lyle S. Isolation and culture of adult epithelial stem cells from human skin. *J Vis Exp* 2011 ;49:
71. Sriwiriyant P, Lynch KA, Maier EA, Hahn JM, Supp DM, Boyce ST. Morphogenesis of chimeric hair follicles in engineered skin substitutes with human keratinocytes and murine dermal papilla cells. *Exp Dermatol* 2012; 21: 783-785.
72. Ehama R, Ishimatsu-Tsuji Y, Iriyama S. ve ark. Hair follicle regeneration using grafted rodent and human cells. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2106-2115.
73. Qiao J, Zawadzka A, Philips E. ve ark. Hair follicle neogenesis induced by cultured human scalp dermal papilla cells. *Regen Med* 2009; 4: 667-676.
74. Thangapazham RL, Klover P, Wang JA. ve ark. Dissociated human dermal papilla cells induce hair follicle neogenesis in grafted dermal-epidermal composites. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 538-540.
75. Yang R, Zheng Y, Burrows M. ve ark. Generation of folliculogenic human epithelial stem cells from induced pluripotent stem cells. *Nat Commun* 2014; 5: 3071.
76. Festa E, Fretz J, Berry R. ve ark. Adipocyte lineage cells contribute to the skin stem cell niche to drive hair cycling. *Cell* 2011; 146: 761-771.
77. Misago N, Toda S, Sugihara H, Kohda H, Narisawa Y. Proliferation and differentiation of organoid hair follicle cells co-cultured with fat cells in collagen gel matrix culture. *Br J Dermatol* 1998; 139: 40-48.
78. He J, Duan H, Xiong Y. ve ark. Participation of CD34-enriched mouse adipose cells in hair morphogenesis. *Mol Med Rep* 2013; 7: 1111-1116.
79. Park BS, Kim WS, Choi JS. ve ark. Hair growth stimulated by conditioned medium of adipose-derived stem cells is enhanced by hypoxia: evidence of increased growth factor secretion. *Biomed Res* 2010; 31: 27-34.
80. Vanscheidt W, Hunziker T. Repigmentation by outer-root-sheath-derived melanocytes: proof of concept in vitiligo and leucoderma. *Dermatology* 2009; 218: 342-343.
81. Budania A, Parsad D, Kanwar AJ, Dogra S. Comparison between autologous noncultured epidermal cell suspension and suction blister epidermal grafting in stable vitiligo: a randomized study. *Br J Dermatol* 2012; 167: 1295-1301.
82. Rivers JK. Stem cells for skin rejuvenation: are we there yet? *J Cutan Med Surg* 2014; 18: 75-78.

83. Kim WS, Park BS, Park SH, Kim HK, Sung JH. Antiwrinkle effect of adipose-derived stem cell: activation of dermal fibroblast by secretory factors. *J Dermatol Sc.* 2009; 53: 96-102.
84. Atiyeh BS, Ibrahim AE, Saad DA. Stem cell facelift: between reality and fiction. *Aesthet Surg J* 2013; 33: 334-338.