

Böbrek Kök Hücreleri

Renal Stem Cells

ÖZ

Böbrek hastalıkları yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olan, öncelikli olarak üzerinde çalışılması gereken hastalıklardandır. Akut ve kronik böbrek hastalığının gelişimi renal onarımın işlev gösterememesine bağlıdır. Embriyonik progenitör hücreler nefron epitellerinin çeşitli tiplerine farklılaşabilen ve çoğalan böbrek hücrelerinin öncüsüdür. Fetal renal progenitör hücreler kısmi olarak kendini yenileme özelliğine sahiptir. İnsanda yetişkin böbrekte tam bir nefron rejenerasyonu mümkün değildir. Progenitör benzeri hücreler sürekli olarak bir hasar ya da fizyolojik bir süreç boyunca kaybolan hücrelerin yerini almaktadır. Bu hücreler in vitro olarak epitelyal ve endotelial hücrelere dönüştürülmüştür. Kök hücrenin hasarlı böbreğe uygulanması rejeneratif tedavi seçeneklerinden birisidir. Yapılan çalışmalar ile kronik böbrek hastalığının, greft rejeksiyonunun ve diğer böbrek hastalıklarının kök hücre tedavisi ile geri çevrilebileceği, nefron veya diğer yapıların bu tedavi ile yenilenebileceği gösterilmiştir. Böbrek hastalıklarında, organ naklinde ve işlevsel organ üretmede en iyi aday kök hücrelerdir. Bu yöntemin başarısı hücrenin farklılaşabilme, varolan dokuya girebilme yeteneğine ve renoprotektif faktörleri salgılayabilme kapasitesine bağlıdır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Kök hücreler, Renal progenitör hücreler, Böbrek rejenerasyonu

ABSTRACT

Kidney diseases, related to high morbidity and mortality, are one of the diseases that should be primarily investigated. Development of acute and chronic kidney diseases is due to lack of functioning renal repair mechanisms. Embryonic progenitor cells are precursors of renal cells that are able to differentiate to several types of nephron epithelium. Fetal renal progenitor cells are partially capable of self-renewal. In the adult human kidney, whole nephron regeneration is not possible. Progenitor-like cells continuously replace the cells that are lost physiologically or by damage. These cells have been differentiated to epithelial and endothelial cells in vitro. Transplantation of stem cells to the damaged kidney is one of the regenerative therapy options. In recent studies, it has been shown that chronic kidney disease, graft rejection and other kidney diseases could be treated and nephrons and other structures could be regenerated by stem cell therapy. Stem cells are the best candidates for the treatment of kidney diseases, organ transplantation and producing a functional organ. The success of this method is due to the ability of the cells to differentiate, to penetrate the existing tissue and the capacity of the cells to secrete renoprotective factors.

KEY WORDS: Stem cells, Renal progenitor cells, Kidney regeneration

GİRİŞ

Böbrek hastalıkları, özellikle son yıllarda, dünya çapında artan bir insidansa sahiptir. Yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğundan halk sağlığında öncelikli olarak üzerinde çalışılması ve uygun tedavi yöntemleri geliştirilmesi

gereken hastalıklardandır (1). Akut böbrek hastalığı, iskemik, toksik veya inflamatuvar hasar sonucu kısa sürede böbrek hücre ve fonksiyon kaybı olarak tanımlanan klinik bir tablodur. Nefrotoksik ve iskemik hasarlar akut böbrek yetmezliğine sebep olup sıklıkla akut tübüler nekroz olarak karşımıza çıkar

Egemen KAYA¹
Özgür ŞENOL²
Sevgi MİR³

- 1 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
- 2 Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoteknoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
- 3 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Çocuk Nefroloji BD, İzmir, Türkiye



Geliş Tarihi : 08.08.2016

Kabul Tarihi : 08.12.2016

Yazışma Adresi:

Egemen KAYA

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Fizyoloji Anabilim Dalı,

İzmir, Türkiye

Tel : +90 232 390 18 00

E-posta : egemen-kaya@hotmail.com

(2). Bu durum, destekleyici tedaviye rağmen sıvı-elektrolit, asit-baz ve nitrojen dengesinde bozukluğa neden olur. Bunlara ek olarak nefronların kaybının ilerlediği renal replasman tedavi gerekliliğine yol açar.

Akut ve kronik böbrek hastalıklarının gelişimi renal onarımın işlev gösterememesine bağlıdır. İnsan böbreğinin kendini tamir etmesi sınırlıdır. Tekrarlayan hasar, fibrozis ve renal fonksiyonların kaybıyla sonuçlanan uyumsuz bir yanıtı tetikleyebilir. Birçok çalışmadan elde edilen kanıtlar, klonal proliferatif potansiyeliyle birlikte kendini yenileyebilme yeteneğine sahip olan nefron hücrelerinin yetişkin böbrekteki onarım sürecine katıldığını gösterir. Fakat, yetişkin böbrek onarımı boyunca bu hücreler fetal renal progenitör hücrelerinde görülen transkripsiyon faktörünün yalnızca bir parçasını ifade eder, nefron rejenerasyonunda görevlidir ama yetişkin dokunun onarımı sınırlıdır. Akut böbrek hastalığı veya subklinik greft rejeksiyonu, hastaları kronik böbrek hastalığına götürür. Kronik böbrek hastalığı, aynı zamanda rejeneratif sürecin kaybı ile de tanımlanan bir durumdur (3-5).

Yapılan birçok çalışma ile kronik böbrek hastalığının, diğer böbrek hastalıklarının ve greft rejeksiyonunun kök hücre tedavisi ile geriye çevrilebileceği, nefron veya diğer yapıların bu tedavi ile yenilenebileceği gösterilmiştir. Böbrek hastalıklarında, organ naklinde ve bunlara ek olarak hasarlı organ yerine işlevsel organ üretmede en iyi aday kök hücredir. Kök hücrenin nakil sonrası tümör oluşturması, hayvan model deneylerinden henüz net sonuç elde edilmemesi ve etik unsurlar dolayısıyla insanlarda tedavi amaçlı kullanılmaya başlanmamıştır.

Bu bilgilerden yola çıkarak bu yazıda kök hücre tiplerini, böbrekte bulunan renal progenitör hücreleri ve böbrek hastalıklarında kullanılabilecek kök hücreler hakkında bilgileri derlemeyi amaçladık.

Kök Hücre ve Tipleri

Kök hücreler, çeşitli dokulara farklanabilme ve kendini yenileyebilme yeteneğine sahip farklanmamış hücrelerdir. Kök hücreler farklanma potansiyelleri açısından, totipotent, pluripotent, multipotent ve unipotent olarak sınıflandırılır. Totipotent kök hücreler, ontogenezin erken evresinde var olurlar ve embriyoyu ve plasentayı oluşturan forma dönüşebilirler.

Pluripotent hücreler, blastokistin iç hücre kitlesinde bulunurlar ve ektoderm, endoderm ve mezoderm tabakasına kaynaklık ederler. Multipotent hücreler, bu özellikleriyle tüm dokularda bulunurlar. Uzun süredir multipotent hücrelerin yalnızca bir germ tabakasına farklanabildiği düşünülmekteydi (örneğin; hepatik kök hücrenin yalnız hepatositlere farklanabilmesi) ama yapılan çalışmalarla bazı multipotent hücrelerin pluripotent hücrelerle benzer potansiyellere sahip oldukları gösterildi. Unipotent kök hücreler, en düşük potansiyelli ve yalnızca bir hücre tipine farklanabilen kök hücrelerdir (örneğin; epidermal kök hücrelerin yalnızca terminal keratinize skuamoz epitel hücrelere farklanması). Kök hücreler aynı zamanda kendi

değişik kökenlerine göre de 4 grupta sınıflandırılır; embriyonik kök hücre, fetal kök hücre, yetişkin kök hücre ve uyarılmış pluripotent kök hücre (6,7).

Embriyonik kök hücreler neredeyse sınırsız olarak çoğalabilirler ve kendilerine özel NANOG ve Oct4 transkripsiyon faktörleri ile tanınırlar. Zigot, totipotent hücre olarak tanımlanır. Gelişiminden 4 gün sonra blastokiste dönüşür. Pluripotent özellikte olan embriyonik kök hücreler blastokistin iç tabakasında bulunur (8). Özel bir kültür ortamı ve büyüme faktörleri ile embriyonik kök hücreler, in vitro kültür ile iskelet kası, endotel hücre, kondrosit, miyokardiyosit ve daha fazla çeşitte hücreye farklanabilir (9,10). Birçok etik ve sosyal nedenlerden dolayı embriyonik ve fetal kök hücre kültürü, deneyleri ve elde edilmesi yasal olarak sınırlandırılmıştır (11). Bunların yanında embriyonik kök hücreler ile yapılan bazı çalışmalarda kanser hücrelerinin ve teratom oluşumunun gözlemlendiği saptanmıştır. Bu da henüz embriyonik kök hücrelerin saf haliyle izole edilemediğinin göstergesidir.

Böbrek Dokusundaki Progenitör Benzeri Hücreler

İnsan böbreğinin gelişimi pronefroz, mezonefroz ve metanefroz olmak üzere 3 embriyonik boşaltım organından kaynaklanan bir süreçtir. Nihai insan böbreği ürogenital sistemin ilk mezenkimal bileşeni olan metanefrik mezenkimden gelişir. Metanefron, üreter tomurcuğu ve metanefrik mezenkim olmak üzere iki kaynaktan gelişir. Tüm memelilerde olgun nefronların gelişimi mezenkimal renal progenitör hücrelerin organizasyonu ve diferansiyasyonunu kapsar. Embriyonik metanefrozda metanefrik mezenkim ve üreter tomurcuğu arasındaki resiprokal uyarıcı etkileşimler böbrek oluşumu için gereklidir. Bu etkileşimler nefron organizasyonuna öncülük eden mezenkimal progenitör hücreleri böbrek yapılarına dönüştürür. Mezenkim boşluğu renal progenitör hücrelerin mezenkimalden epitel hücrelere dönüştüğü yerdir. Bu progenitör hücreler sonra glomerüller ve renal tübül yapılarının oluşmasına yol açacak olan, sırayla peritübüler agregatlar, renal kesecikler, C ve S formlarını oluşturur (12,13).

Böbreğin gelişiminin erişkin dönemde böbrek hastalığı oluşumuyla ilişkisi düşünüldüğünde, gelişimin belli bir zamanında meydana gelen bir sorun, böbrek yapısında ve fonksiyonunda, nefron sayısında, glomerüller volümünde, tübüler hücre fonksiyonlarında değişikliğe yol açabilir (14).

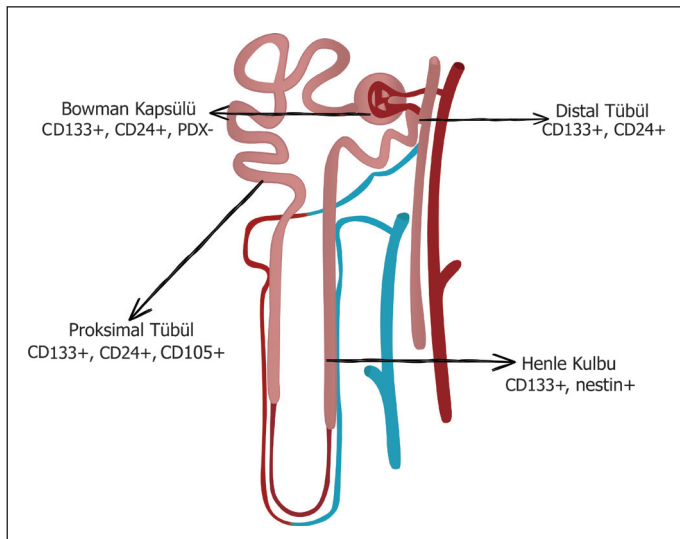
Embriyonik progenitör hücreler, nefron epitellerin farklı tiplerine farklanabilen ve çoğalan böbrek hücrelerinin öncüsüdür. Transkripsiyon faktörleri gibi pek çok renal progenitör hücre belirteçleri, gelişmekte olan böbrekte çoğunlukla fare çalışmalarında tanımlanmıştır. Fare embriyosundaki bu hücreler SIX2 ekspresyonuyla kendini yenileyebilen multipotent popülasyon olarak bilinir. Fare embriyosunda gen haritalama, progenitör hücrelerin devamı ve diferansiyasyonu birçok belirteçin tanımlanmasına olanak sağlar. Bu belirteçler, Pax-2 ve Wt-1'in yanında Eya1, Osr1 ve Cited1'dir (15-19). Tanımlanmış

olan diğer belirteçler, segment özelleşmesiyle ilgilidir ki Wnt sinyalinin hedefi olan Lgr-5, henle kulbunun yukarı çıkan kolunu ve distal dalgali kanalı oluşturma görevindedir. Notch-2 kendini yenilemeden farklanmaya geçiş sürecindedir ve böylece proksimal tübül özelleşmesini kontrol eder (20,21).

Fetal insan renal progenitor hücreleri henüz net olarak karakterize edilmemişlerdir. Terminal progenitor diferansiyasyon eksikliğiyle karakterize edilen Wilms tümöründeki gen ekspresyonunun incelenmesi progenitor diferansiyasyon ile ilgili birçok genin tanımlanmasına yol açmıştır. Erişkin insan böbreği kaynaklı CD 133+ hücreler hematopoetik belirteçleri ifade etmezken, embriyonik renal belirteç olan PAX-2'yi ifade ederler (Şekil 1). Bu hücreler kısmi olarak kendini yenileme özelliğine sahipken, in vitro olarak epitelyal ve endotelyal hücrelere dönüştürülmüştür (22).

Böbrekte yapılan çalışmalar, tek bir kök hücre nişi (mikroçevre) olmadığını, fetal ve preterm böbrekte birçok kök hücre nişinin olabileceğini düşündürmektedir. Değişik nişlerdeki progenitor hücreler morfolojik ve immünohistokimyasal olarak farklılık göstermektedir. Hücre soylarının kaynaklandığı kök hücre nişine bağlı olarak, her niş özel moleküllerin ekspresyonu ile karakterizedir.

Son yıllarda yapılan çalışmalar fetal ve preterm böbrekte çok miktarda bulunan progenitor hücrelere odaklanmıştır. Glomerulogenezin gerçekleştiği bölgeler olan kapsüller ve subkapsüler alanlar ilk tanımlanan kök hücre nişleridir. Kapsüldeki progenitor hücreler büyük, düzensiz şekle sahip ve hızlı büyüyen ve nükleusu olan hücrelerdir. Preterm böbrekte renal kapsülün altında mavi şerit olarak adlandırılan bölgede de nefron progenitor renal hücreler bulunmaktadır. Yenidoğan böbreğinde yuvarlak veya uzun nükleusa ve kısıtlı sitoplazmaya sahip küçük hücrelerdir. Mavi şeridin genişliğinin neonatal böbreğin rezidüel nefrojenik potansiyelini gösterdiği tahmin edilmektedir (Şekil 2) (23).



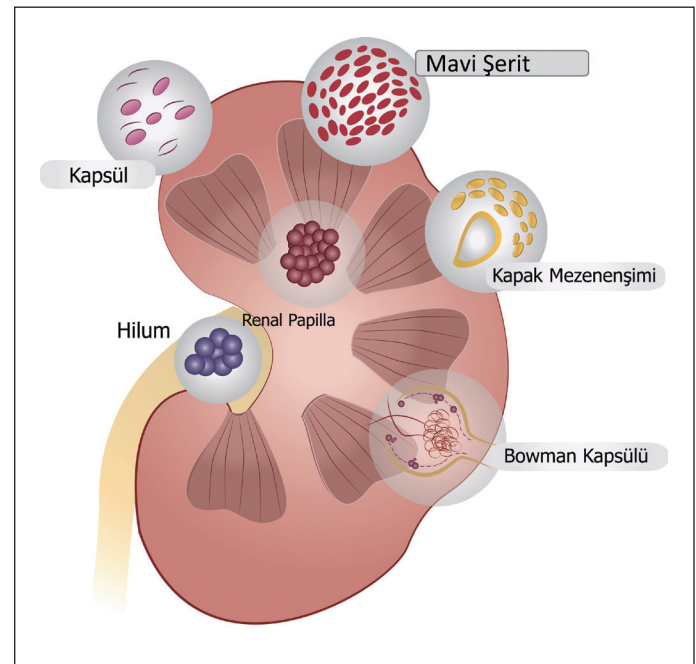
Şekil 1: CD 133+ progenitor hücrelerin nefron yapılarında yerleşimi.

Preterm doğan bir habes maymununda yapılan çalışmada, perinatal ibuprofen uygulamasının nefrojenik bölgenin azalmasına, histolojik olarak mavi şeridin genişliğinin kaybına yol açtığı gösterilmiş ve bu glomerulogenezin erken sonlanmasıyla ilişkilendirilmiştir (24).

Kapak mezenkim kısmı, subkapsüler alanın metanefrik mezenkim kısmından kaynaklanır. İmmünohistokimyasal olarak kapak mezenkim hücreleri mavi şeridin progenitor hücreleri tarafından yıkılan, antiapoptotik bir protein olan BCL-2 (B hücre lenfoma-2) için güçlü immünreaktivite gösteren hücrelerdir. Kapak mezenkim bölgesindeki renal progenitor hücreler, birkaç mitokondri, büyük bir nükleus ve belirgin nükleolus içeren kısıtlı sitoplazmaya sahip hücrelerdir (22,25).

Kortikal interstisyel renal hücrelerin bir kısmının, renal kök hücrelerin önemli bir kaynağını oluşturduğu düşünülmektedir. Glomerülde Bowman kapsülünde mezenkimal progenitor hücreler tanımlanmıştır. Bu mezenkimal progenitor hücrelerin epitelyal mezenkimal transisyon sonucu glomerüler pariyetal epitelyal hücrelerden kaynaklandığı düşünülmektedir (26).

Renal papillanın böbrek kök hücreleri için olası bir niş olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Preterm infantların renal papillası, erişkin böbrek papillasıyla karşılaştırıldığında yoğun hücre içeriği ile bilinir. Son yıllarda CD 133 renal papilladaki progenitor hücrelerin belirteci olduğu, aynı zamanda gelişen böbrek tübüllerine katılma yeteneğini gösterdiği düşünülmektedir (27). Organa özel kök hücrelerin yavaş siklus zamanları tanımalarını kolaylaştırmıştır. Nükleotid işaretleyicisi olan bromodeoxyridine (BrdU) uygulanarak yapılan çalışmalarda renal papillada bulunan bu hücreler, renal



Şekil 2: Yenidoğan böbreğinde varsayılan progenitor hücre nişleri.

iskeminin tamir aşamasında prolifer olup kayboldukları için olasılıkla renal tamirde fonksiyon gördüğü düşünülmüştür. Papiller hücre proliferasyonu diğer bölgelerden farklı olarak, geçici iskemiden sonra renal papillada apoptozis olmasa bile görülür. Renal papiller hücrelerin izolasyonu, in vitro olarak hücrelerin multipotent ve erişkin kök hücrenin diğer özelliklerini taşıdığını ve renal kortekse enjekte edildiğinde böbrek parankime dahil olduğunu göstermiştir (28).

Nefrolojik mezenkimal progenitör hücre popülasyonu nişlerini kaybetmelerinden dolayı yetişkin böbrekte bulunmamaktadırlar. İnsanlarda renal progenitör hücreler sadece gestasyonun 34. Haftasına kadar nefrojenik yolakta uyarılırlar ve yetişkin böbrekte bunlara benzer hiçbir hücre yoktur (29).

Yetişkin Böbrekte Renal Progenitör Hücreler

Yetişkin kök hücreler kendilerini yenileme özelliğine sahip, doku ve organların tamirini, yenilenmelerini ve yaşamlarını devam ettirmelerini sağlayan farklılaşmamış hücrelerdir. Kemik iliği, kıkırdak ve yağ gibi dokulardan izole edilebilen mezenkimal kök hücreler bu grupta bulunmaktadır (30).

İnsanda yetişkin böbrekte tam bir nefron rejenerasyonu mümkün değildir, oysa organ homeostasisi ve onarımında progenitör hücreye gerek vardır. Sürekli olarak değişik nefron segmentlerinden hücreler idrarla atılmaktadır. Progenitör benzeri hücreler sürekli olarak bir hasar ya da fizyolojik bir süreç boyunca kaybolan hücrelerin yerini almaktadır (31).

İnsan dokusunda CD133 eksprese eden hücre popülasyonu, bowman kapsülde, proksimal ve distal tübülde, henle kulbunda ve S3 kolu segmentiyle ilişkili olan iç medüller papilla bölgesinde bulunur. Proksimal tübülde CD133+ hücreler, genelde tübüler

bölgede lokalize olmuştur. Distal nefronda glomerülün vasküler bölgesi ile iletişimi sağlayan distal kıvrım parçasında da küçük bir topluluk bulunur (Şekil 1) (26-29).

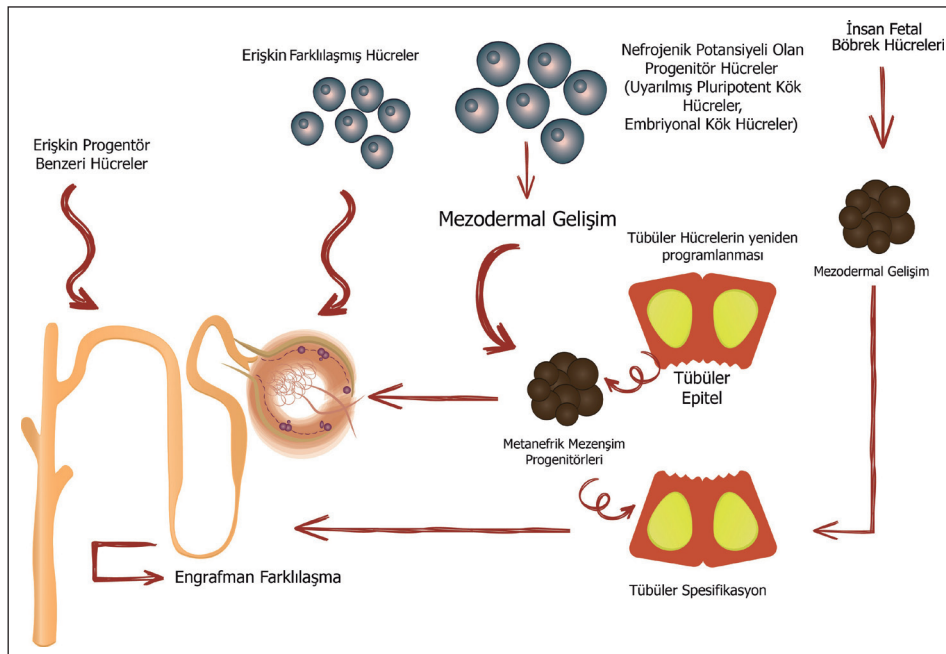
İmmün boyama kullanılarak yapılan çalışmalarda CD 133+ hücrelerin normal renal doku korteksinde de seyrek olarak bulunduğu saptanmış, renal doku kaynaklı CD 133+ hücrelerin multipotent progenitör hücreler olduğu ve ekspansiyon, kendini yenileme özelliklerinin olduğu gösterilmiştir (27,29).

Hilum da renal kök hücrelerin bir kısmı için olası bir niş olarak düşünülmektedir. Renal pelvisin progenitör hücrelerinin gelişim sırasında bütün üriner sisteme uzanan üreteral duvarı oluşturan pacemaker hücreleri meydana getirdiği düşünülmektedir (32). İmmunohistokimyasal çalışmalar bu pacemaker hücrelerin üriner sistemin peristaltizmini başlatan hiperpolarizasyonla aktive olan katyon kanalları ile nitelendirildiğini göstermiştir. Renal pelvisteki farklılaşmamış hücreler, idrarı böbrekten mesaneye ileten üriner pacemaker hücreleri oluşturur (32,33).

Böbrek Hastalıklarında Kök Hücre Tedavisi

Renal hastalıklar için rejeneratif hücre bazlı çeşitli tedavi yöntemleri gelişmekte ve gittikçe önem kazanmaktadır. Bunlardan ilki kök hücrenin hasarlı böbreğe direkt uygulanmasıdır. Bu yöntemin tedavi edici başarısı kök hücrenin farklılaşabilme, diğer hücrelerle iletişimde olma, varolan dokuya girebilme yeteneklerine ve kök hücrenin renoprotektif faktörleri salgılayabilme kapasitesine bağlıdır.

Kemik iliği kökenli kök hücreleri, endoteliyal progenitör hücreleri ve renal progenitör hücreleri içeren geniş bir çeşitliliğe sahip yetişkin kök hücre ve progenitör hücre tipleri böbrek hastalıklarında deneysel olarak kullanılıp tedavi edici kapasitesi



Şekil 3: Böbrek rejenerasyonu için hücre tedavisi stratejileri.

test edilmektedir. Bunlara ek olarak, embriyonik kök hücre ve uyarılmış kök hücreler de son zamanlarda bu tip deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır. Bazı klinik denemelerden elde edilen veriler, kronik böbrek hastalarına kök hücre uygulanmasının başarılı ve tedavi edici olduğunu destekler niteliktedir. Ancak kök hücre tipinin seçimi, uygulama zamanı ve uygulama metodu gibi birçok nedenden dolayı henüz insanlar üzerinde kullanılmaya başlanmamıştır (Şekil 3).

Kök Hücrenin Direkt Uygulanması

Hasar görmüş yetişkin bir böbrekte tamir ve yenilenmeyi uyarmak için kök hücre tedavisi ile ilgili stratejilerin başlıca güçlüğü, bunların doğal iyileşme sürecinde görevli olmalarıdır. Birçok çalışmada, akut böbrek hastalığını takip eden böbrek hücresi onarımı ve rejenerasyonunun yeniden farklanma, migrasyon, çoğalma ve farklanma sonrası fonksiyonun artmasının izlendiği gösterilmiştir (34,35). Bu işlemi doğrudan hücrenel takviyeyle hızlandırmak ve artırmak akut böbrek hasarının tedavisi için umut verici bir yaklaşımdır. Uygulanan hücrelerin iyileşmekte olan renal tübüllere kalıcı olarak dahil edilmiş olmasına bakılmaksızın, etki mekanizması ve engeli meselesi birçok kök hücre temelli yaklaşımlar ile karşı karşıya kalmaktadır; bununla birlikte, direkt uygulama kolaylığı ve böbrek hastalığını tedavi etmek için terapötik etkinliliğin olumlu olarak gösterildiği çok sayıda yayının oluşu kök hücrelerin tedavide kullanılmasını odak haline getirmiştir. Uyarılmış pluripotent kök hücreler ve embriyonik kök hücreler ile yapılan çalışmalarla elde edilen yeni gelişmeler gelecekteki tedaviler için umut vaad etmektedir.

Böbrek Hastalıklarında Kullanılabilecek Kök Hücre Tipleri

1. Embriyonik Kök Hücreler

Embriyonik Kök hücre, pluripotensi göz önüne alındığında renal rejenerasyon için büyük potansiyel taşır. Bununla birlikte, etik hususlar nedeniyle embriyonal kök hücre araştırması sınırlı ilerleme kaydetmiştir. Fare embriyonik kök hücrelerinin renal tübüller hücrelere fonksiyonel olarak farkedirildiği az sayıda çalışma bulunmaktadır (36,37). Morizane ve ark., Oct 3/4 Blastocidin dirençli gen ile transfekte edilmiş EB3 fare EK hücresini kullanmış, böylece farklılaşmış hücreler, kültür ortamına Blastocidin eklenmesiyle elimine edilebilir. Oct 3/4'ün ekspresyonu farklılaşma ile azalmış ve metanefrik mezenkim belirteçleri Six2, WT-1 ve Pax2, farklılaşma progresyonunda artış göstermiştir. Podosit belirteçleri, WT-1 ve Nephrin ve tübüler spesifik belirteç KSP, farklılaşmış hücrelerde eksprese edilmiş ve podositlerin ve tübüler hücrelerin olgun renal soylarının EK hücrelerinden üretilebileceğini düşündürmüştür (38).

Yapılan çalışmalarla, embriyonal kök hücrelerin, embriyonik böbrek mikro ortamına yerleştirildiğinde böbrek yapılarına farkedirip farkedirilmeyeceği araştırılmıştır. Embriyonik böbreklere β -galaktosidaz eksprese eden embriyonal kök hücrelerin

enjeksiyonundan sonra böbrek boyunca β -galaktosidaz pozitif hücre kümeleri görülmüştür. β -galaktosidaz eksprese eden embriyonal kök hücrelerin, tübül ve glomerüler epitelyal yapı oluşturduğu gösterilmiştir (36). Embriyonal kök hücrelerin, renal rejenerasyonda bir tedavi seçeneği olabilmesi için ileri araştırmalar gerekmektedir.

2. Mezenkimal Kök Hücrelerin Transdifferansiyasyonu

Transdifferansiyasyon yaklaşımı, tedavi altındaki hastada bulunan hastalıklı olmayan dokudan kolayca erişilebilen kök hücrelerin elde edilmesine dayanır. Bu hücreler özenle seçilmiş koşullar altında in vitro büyütülür ve daha sonra hedeflenen hasarlı dokuya entegre edilir. Bu yaklaşım, uzun zamandır farkedirilebilir potansiyelleri açısından sınırlı olduğu düşünülen erişkin kök hücrelerinin önemli derecede plastisiteye sahip olduğunu kanıtlar niteliktedir (39,40).

In vitro olarak çok hatlı (multilineage) farklılaşmayı gösterebilen kemik iliği kök hücrelerinin multipotent erişkin progenitör hücreler olarak adlandırılan nadir bir alt popülasyonunu tanımlanmıştır (41). Kemik iliği kök hücreleri, mezenkimal kök hücrelerden, multipotent erişkin progenitör hücrelerden oluşan çok yönlü bir popülasyondur (42). Kemik iliği kök hücreleri transplante edilen hayvanlarda iskemik böbrek hasarının iyileştiği, kan üre düzeylerinin ölçülmesiyle gösterilmiştir (43).

Mezenkimal kök hücrelerin, hasar sonrası uygulandığında, büyüme faktörleri, sitokinler, mitojenik, antiapoptotik, anti-inflamatuvar, vaskülogenez ve anjiyogenez faktörlerinin salgılanması da dahil olmak üzere kompleks parakrin ve endokrin yollarla etkilerini gösterdiği saptanmıştır (44,45). Mezenkimal kök hücrelerden oluşturulan mikroveziküller, akut tübüler hasarda proliferatif bir süreci aktive etmektedir (46).

Mezenkimal kök hücreler, kan grubu antijenlerini, MHC sınıf II antijenlerini ifade etmez ve bu nedenle allojenik uygulamalar için uygundur.

Tip 1 diyabet oluşturulan sıçanlarda mezenkimal kök hücre tedavisinin böbrek ve pankreas fonksiyonlarını iyileştirmesi, mezenkimal kök hücrelerin diyabetik nefropati tedavisinde potansiyel yöntem olduğunu göstermektedir (47).

3. İndüklenmiş Pluripotent Kök Hücreler (iPSC)

Uyarılmış pluripotent kök hücreler, matür hücrelerin yeniden programlanarak embriyonik kök hücre benzeri bir hücre kaynağı oluşturulmasıyla geliştirilmiştir. İlk olarak Takahashi ve Yamanaka, embriyonal kök hücrelerde kullanılanlara benzer kültür koşulları altında Oct 3/4, Sox2, c-Myc ve Klf4'ü ekleyerek, fare yetişkin fibroblastlarından indüklenmiş pluripotent kök hücreleri göstermişlerdir (48).

Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda, embriyonal kök hücre ve indüklenmiş pluripotent kök hücreden farklılaştırılan böbrek soyları karşılaştırılmıştır. Hem embriyonal kök hücre-

lerin hem de indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin, olgun böbrek hücrelerine farklılık gösterebilecek bir potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. İndüklenmiş pluripotent kök hücreler, embriyonal kök hücrelerle karşılaştırıldığında, renal farklılaşma belirteçlerine daha az duyarlılıktadır ve farklılaşmamış olarak kalma eğilimindedir (38). İndüklenmiş pluripotent kök hücreler renal rejeneratif tedaviler için büyük bir potansiyele sahiptir. Böbrek hasarı oluşturulan deney hayvanlarına transplante edilen indüklenmiş pluripotent kök hücrelerle, renal hasarı gösteren belirteçlerin düzeyinin düştüğü, renal dokuların nekroz ve apoptozunun azaldığı ve renal tübül yapısının, hücre proliferasyonunun ve prorenal faktörlerin ifadesinin arttığı gösterilmiştir (49). Aynı zamanda, indüklenmiş pluripotent kök hücre uygulamasının renal fonksiyonları belirgin bir şekilde düzelttiği ve renal tübüler hücreleri apoptoza karşı koruduğu saptanmıştır (50). Sisplatin ile oluşturulan sıçan akut böbrek hastalığı modelinde, renal progenitor hücrelere farklılaştırılan indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin hasarlı tübüle engraft olduğu, renal fonksiyonları düzelttiği ve yapıyı onardığı gösterilmiştir (51).

Bu sonuçlar indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin, rejeneratif kapasitesiyle böbrek hastalıklarında kullanılacak değerli bir kaynak ve kök hücre tedavileri için alternatif bir yaklaşım olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, Saran R, Wang AY, Yang CW: Chronic kidney disease: Global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382:260-272
2. Bussolati B, Bruno S, Grange C, Buttiglieri S, Deregibus MC, Cantino D, Camussi G: Isolation of renal progenitor cells from adult human kidney. *Am J Pathol* 2005;166:545-555
3. Hansson J, Hultenby K, Cramnert C, Ponten F, Jansson H, Lindgren D, Axelson H, Johansson ME: Evidence for a morphologically distinct and functionally robust cell type in the proximal tubules of human kidney. *Hum Pathol* 2014;45:382-393
4. Bussolati B, Camussi G: Therapeutic use of human renal progenitor cells for kidney regeneration. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:695-706
5. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL: Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Eng J Med* 2014;371:58-66
6. Kumar R, Sharma A, Pattnaik AK, Varadwaj: Stem cells: An Overview with respect to cardiovascular and renal disease. *J Nat Sci Biol Med* 2010;1:43-52
7. Alvarez CV, Garcia-Lavandeira M, Garcia-Rendueles ME, Diaz-Rodriguez E, Garcia-Rendueles AR, Perez-Romero S, Vila TV, Rodrigues JS, Lear PV, Bravo SB: Defining stem cell types: Understanding the therapeutic potential of ESCs, ASCs, and iPS cells. *J Mol Endocrinol* 2012;49:89-111
8. Wang Z, Oron E, Nelson B, Razis S, Ivanova N: Distinct lineage specification roles for NANOG, OCT4, and SOX2 in human embryonic stem cells. *Cell Stem Cell* 2012;10:440-454
9. Rohwedel J, Maltsev V, Bober E, Arnold HH, Hescheler J, Wobus AM: Muscle cell differentiation of embryonic stem cells reflects myogenesis in vivo: Developmentally regulated expression of myogenic determination genes and functional expression of ionic currents. *Dev Biol* 1994;164:87-101
10. Maltsev VA, Rohwedel J, Hescheler J, Wobus AM: Embryonic stem cells differentiate in vitro into cardiomyocytes representing sinusnodal, atrial and ventricular cell types. *Mech Dev* 1993;44:41-50
11. Zarzeczny A, Caulfield T: Emerging ethical, legal and social issues associated with stem cell research and the current role of the moral status of the embryo. *Stem Cell Rev* 2009;5:96-101
12. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Monga G, Zaffanello M, Van Eyken P, Fanos V: Morphogenesis and molecular mechanisms involved in human kidney development. *J Cell Physiol* 2012;227:1257-1268
13. Grote D, Souabni A, Busslinger M, Bouchard M: Pax 2/8- regulated Gata 3 expression is necessary for morphogenesis and guidance of the nephric duct in the developing kidney. *Development* 2006;133:53-61
14. Costantini F, Kopan R: Patterning a complex organ: Branching morphogenesis and nephron segmentation in kidney development. *Dev Cell* 2010;18:698-712
15. Boyle S, Misfeldt A, Chandler KJ, Deal KK, Southard-Smith EM, Mortlock DP, Baldwin HS, de Caestecker M: Fate mapping using Cited1-CreERT2 mice demonstrates that the cap mesenchyme contains self-renewing progenitor cells and gives rise exclusively to nephronic epithelia. *Dev Biol* 2008;313:234-245
16. Kobayashi A, Valerius MT, Mugford JW, Carroll TJ, Self M, Oliver G, McMahon AP: Six2 defines and regulates a multipotent self-renewing nephron progenitor population throughout mammalian kidney development. *Cell Stem Cell* 2008;3:169-181
17. Xu J, Liu H, Chai OH, Lan Y, Jiang R: Osr1 interacts synergistically with Wt1 to regulate kidney organogenesis. *PLoS One* 2016;11:e0159597
18. Torres M, Gómez-Pardo E, Dressler GR, Gruss P: Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development* 1995;121:4057-4065
19. Kreidberg JA: WT1 and kidney progenitor cells. *Organogenesis* 2010; 6:61-70
20. Barker N, Rookmaker MB, Kujala P, Ng A, Leushacke M, Snippet H, van de Wetering M, Tan S, Van Es JH, Huch M, Poulsom R, Verhaar MC, Peters PJ, Clevers H: Lgr5 (+ve) stem/progenitor cells contribute to nephron formation during kidney development. *Cell Rep* 2012;2:540-552
21. Fujimura S, Jiang Q, Kobayashi C, Nishinakamura R: Notch 2 activation in the embryonic kidney depletes nephron progenitors. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:803-810
22. Kopan R, Chen S, Little M: Nephron progenitor cells: Shifting the balance of self-renewal and differentiation. *Curr Top Dev Biol* 2014;107:293-331
23. Fanni D, Sanna A, Gerosa C, Puddu M, Faa G, Fanos V: Each niche has an actor: Multiple stem cell niches in the preterm kidney. *Ital J Pediatr* 2015;41:78

24. Sutherland MR, Yoder BA, McCurnin D, Seidner S, Gubhaju L, Clyman RI, Black MJ: Effects of ibuprofen treatment on the developing preterm baboon kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302:1286-1292
25. Piludu M, Fanos V, Congiu T, Piras M, Gerosa C, Mocci C, Fanni D, Nemolato S, Muntoni S, Iacovidou N, Faa G: The pine-cone body: An intermediate structure between the cap mesenchyme and the renal vesicle in the developing nod mouse kidney revealed by an ultrastructural study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:72-75
26. Bruno S, Bussolati B, Grange C, Collino F, di Cantogno LV, Herrera MB, Biancone L, Tetta C, Segoloni G, Camussi G: Isolation and characterization of resident mesenchymal stem cells in human glomeruli. *Stem Cells Dev* 2009;18:867-880
27. Ward HH, Romero E, Welford A, Pickett G, Bacallao R, Gattone VH 2nd, Ness SA, Wandinger-Ness A, Roitbak T: Adult human CD133/1(+) kidney cells isolated from papilla integrate into developing kidney tubules. *Biochim Biophys Acta* 2011;1812:1344-1357
28. Oliver JA, Maarouf O, Cheema FH, Martens TP, Al-Awqati Q: The renal papilla is a niche for adult kidney stem cells. *J Clin Invest* 2004;114:795-804
29. Kim, K, Park BH, Ihm H, Kim KM, Jeong J, Chang JW, Cho YM: Expression of stem cell marker CD133 in fetal and adult human kidneys and pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Histol Histopathol* 2011;26:223-232
30. Wagers AJ, Weissman IL: Plasticity of Adult Stem Cells. *Cell* 2004;5:639-648
31. Hishikawa K, Takase O, Yoshikawa M, Tsujimura T, Nangaku M, Takato T: Adult stem-like cells in kidney. *World J Stem Cells* 2015;7:490-494
32. Feeney MM, Rosenblum ND: Urinary tract pacemaker cells: Current knowledge and insights from nonrenal pacemaker cells provide a basis for future discovery. *Pediatr Nephrol* 2014;29:629-635
33. Hurtado R, Bub G, Herzlinger D: A molecular signature of tissues with pacemaker activity in the heart and upper urinary tract involves coexpressed hyperpolarization-activated cation and T-type Ca²⁺ channels. *FASEB J* 2014;28:730-739
34. Safirstein R: Renal regeneration: Reiterating a developmental paradigm. *Kidney Int* 1999;56:1599-1600
35. Nony PA, Schnellmann RG: Mechanisms of renal cell repair and regeneration after acute renal failure. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304:905-912
36. Steenhard BM, Isoms KS, Cazcarro P, Dunmore JH, Godwin AR, St John PL, Abrahamson DR: Integration of embryonic stem cells in metanephric kidney organ culture. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1623-31
37. Kim D, Dressler GR: Nephrogenic factors promote differentiation of mouse embryonic stem cells into renal epithelia. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3527-3534
38. Morizane R, Monkawa T, Itoh H. Differentiation of murine embryonic stem and induced pluripotent stem cells to renal lineage in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;390:1334-1339
39. Forbes SJ, Vig P, Poulosom R, Wright NA, Alison MR: Adult stem cell plasticity: New pathways of tissue regeneration become visible. *Clin Sci (Lond)* 2002;103:355-369
40. Weissman IL, Anderson DJ, Gage F: Stem and progenitor cells: Origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2001;17:387-403
41. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, Schwartz RE, Keene CD, Ortiz-Gonzalez XR, Reyes M, Lenvik T, Lund T, Blackstad M, Du J, Aldrich S, Lisberg A, Low WC, Largaespada DA, Verfaillie CM: Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature* 2002;418:41-49
42. Ratajczak MZ, Kucia M, Majka M, Reza R, Ratajczak J: Heterogeneous populations of bone marrow stem cells-are we spotting on the same cells from the different angles? *Folia Histochem Cytobiol* 2004;42:139-146
43. Kale S, Karihaloo A, Clark PR, Kashgarian M, Krause DS, Cantley LG: Bone marrow stem cells contribute to repair of the ischemically injured renal tubule. *J Clin Invest* 2003;112:42-49
44. Tögel F, Weiss K, Yang Y, Hu Z, Zhang P, Westenfelder C: Vasculotropic, paracrine actions of infused mesenchymal stem cells are important to the recovery from acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292:F1626-1635
45. Phinney DG, Prockop DJ: Concise review: Mesenchymal stem/multipotent stromal cells: The state of transdifferentiation and modes of tissue repair-current views. *Stem Cells* 2007;25:2896-2902
46. Bruno S, Grange C, Deregibus MC, Calogero RA, Saviozzi S, Collino F, Morando L, Busca A, Falda M, Bussolati B, Tetta C, Camussi G: Mesenchymal stem cell-derived microvesicles protect against acute tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1053-1067
47. Ezquer FE, Ezquer ME, Parrau DB, Carpio D, Yañez AJ, Conget PA: Systemic administration of multipotent mesenchymal stromal cells reverts hyperglycemia and prevents nephropathy in type 1 diabetic mice. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14:631-640
48. Takahashi K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006;126:663-676
49. Li Q, Tian SF, Guo Y, Niu X, Hu B, Guo SC, Wang NS, Wang Y: Transplantation of induced pluripotent stem cell-derived renal stem cells improved acute kidney injury. *Cell Biosci* 2015;5:45
50. Targ DC, Tseng WC, Lee PY, Chiou SH, Hsieh SL: Induced pluripotent stem cell-derived conditioned medium attenuates acute kidney injury by downregulating the oxidative stress-related pathway in ischemia-reperfusion rats. *Cell Transplant* 2016;25:517-530
51. Imberti B, Tomasoni S, Ciampi O, Pezzotta A, Derosas M, Xinari C, Rizzo P, Papadimou E, Novelli R, Benigni A, Remuzzi G, Morigi M: Renal progenitors derived from human iPSCs engraft and restore function in a mouse model of acute kidney injury. *Sci Rep* 2015;5:8826