



Retina Hastalıklarında Kök Hücre Tedavisi: Son Gelişmeler

Stem Cell Treatment in Retinal Diseases: Recent Developments

© Ayşe Öner

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Öz

Kök hücreler kendi kendini yenileme ve matür hücrelere dönüşebilme yeteneği olan farklılaşmamış hücrelerdir. Yüksek çoğalma kapasitesine sahip olmaları nedeniyle bir kök hücre kaynağından sınırsız sayıda matür hücre gelişebilir. Bu dayanakla, son yıllarda kök hücre nakil tedavisi değişik patolojilerde alternatif olarak düşünülmektedir. Dejeneratif retina hastalıklarında fotoreseptörlerde ve dış nükleer tabakada gelişen hasar, ilerleyici görme kaybı ile sonuçlanmaktadır. Bu tedavi ile kök hücrelerden gelişen yeni retinal hücrelerin, hastalıklı retinadaki bozulmuş hücrelerin yerine geçebileceği düşünülmektedir. Ayrıca kök hücrelerin immün sistemi düzenlemek, nöronlar üzerine antiapoptotik etki göstermek, nörotrofik faktör salgılamak gibi farklı fonksiyonları da bulunmaktadır. Deneyisel çalışmalarda kök hücre uygulamaları ile elde edilen gelişmelerden sonra faz I/II klinik uygulamaları onaylanmıştır. Son yapılan kök hücre nakil çalışmaları göstermiştir ki; retinitis pigmentosa, Stargardt maküla distrofisi ve yaşa bağlı maküla dejenerasyonu gibi dejeneratif retina hastalıklarında bu tedavi seçeneği umut vaat etmektedir. Bu derleme, dejeneratif retina hastalıklarında kök hücre nakli ile ilgili son gelişmeleri değerlendirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kök hücre, retinal hastalıklar, son gelişmeler

Abstract

Stem cells are undifferentiated cells which have the ability to self-renew and differentiate into mature cells. They are highly proliferative, implying that an unlimited number of mature cells can be generated from a given stem cell source. On this basis, stem cell replacement therapy has been evaluated in recent years as an alternative for various pathologies. Degenerative retinal diseases cause progressive visual decline which originates from continuing loss of photoreceptor cells and outer nuclear layers. Theoretically, this therapy will enable the generation of new retinal cells from stem cells to replace the damaged cells in the diseased retina. In addition, stem cells are able to perform multiple functions, such as immunoregulation, anti-apoptosis of neurons, and neurotrophin secretion. With recent progress in experimental stem cell applications, phase I/II clinical trials have been approved. These latest stem cell transplantation studies showed that this therapy is a promising approach to restore visual function in eyes with degenerative retinal diseases such as retinitis pigmentosa, Stargardt's macular dystrophy, and age-related macular degeneration. This review focuses on new developments in stem cell therapy for degenerative retinal diseases.

Keywords: Stem cell, retinal diseases, recent developments

Giriş

Dejeneratif retina hastalıkları geri dönüşümsüz görme kaybının en önemli nedenlerinden biridir. Son yıllarda bu tür hastalıklarda görme fonksiyonunun düzeltilmesi için kök hücre nakil çalışmaları hız kazanmıştır. Bu derlemede kök hücre ile ilgili genel bilgiler paylaşılacak ve son yıllarda retinal

hastalıklarda yapılan deneysel ve klinik uygulamaların sonuçları değerlendirilecektir.

Kök Hücre Nedir

Kök hücre, işlevsel olarak farklılaşmamış, tam olarak olgunlaşmamış karmaşık bir yapısı olan öncül bir hücredir. Bu öncül hücre bedenin başka hücrelerine dönüşebilme yeteneğine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşe Öner, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye

Tel.: +90 530 283 16 11 E-posta: aoner@erciyes.edu.tr **ORCID-ID:** orcid.org/0000-0002-8583-1836

Geliş Tarihi/Received: 29.01.2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.06.2017

©Telif Hakkı 2018 Türk Oftalmoloji Derneği
Türk Oftalmoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

sahiptir. Kök hücreler uygulandıkları alanda uygun bir büyüme ortamına yerleşebilirler; çoğalabilirler, başka tür hücrelere farklılaşıp bu türün devamı niteliğinde türler üretebilirler; kendilerini yenileyebilir veya kendi hücre topluluklarının devamlılığını sağlayabilirler. Ayrıca vücudun bir yerindeki zedelenmeyi takiben bu dokuyu onarabilme ve onu işlevsel hale getirebilme potansiyeline sahiptirler. Bu potansiyelleri nedeniyle retinadaki hasarlı hücrelerin yerini alabilecekleri ya da o hücreleri onarabilecekleri düşünülmektedir. Mevcut özellikleri kök hücrelerin pek çok hastalıkta tedavi seçeneği olarak araştırılmasına yol açmıştır.^{1,2,3,4}

Kök Hücrelerin Özellikleri

Proliferasyon (çoğalabilme): Kök hücre uzun süreler boyunca bölünebilme ve çoğalabilme yeteneğine sahiptir.

Self-renewal (kendi kendini yenileyebilme): Bölünme sonrası hücre, önceki hücre gibi kök hücre olabilmeye özelliğini devam ettirir.

Diferansiasyon (başka hücrelere dönüşebilme): Özelleşmemiş kök hücre özelleşmiş bir kök hücreye dönüşebilir. Bu süreçte iç ve dış uyaranlar önemlidir. İç uyaranlar hücrenin genleri tarafından kontrol edilir. Dış uyaranlar ise ortamdaki diğer hücreler tarafından salgılanan kimyasal faktörler, komşu hücrelerle olan fiziksel temas ve ortamda bulunan diğer moleküller tarafından düzenlenir.^{1,2,3,4}

Kök Hücrenin Tarihçesi

Embriyonik kök hücreler (EKH) ilk olarak 1981 yılında fare embriyosundan elde edilmiştir. İnsan embriyosundan EKH elde edilmesi ise 1998 yılında laboratuvar şartlarında gerçekleştirilmiştir. 2006 yılında erişkin kök hücrelerin tekrar programlanarak EKH gibi davranması sağlanmış ve "indüklenmiş pluripotent kök hücre" (induced pluripotent stem cells [İPKH]) elde edilmiştir. İlk insan çalışması 2009 yılında Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) onayı ile başlatılmış, bu çalışmada spinal kord yaralanmasında İPKH kullanılmıştır. Retina hastalıklarında kök hücre çalışmalarının başlama tarihi ise 2010'dur.^{3,4}

Kök Hücre Tipleri ve Elde Edilişi

1. EKH

EKH, erken embriyonik dönemde, ilk 3-5 gün arasında embriyonun iç hücre kütle (blastosist) alınarak, bu hücrelerden laboratuvar şartlarında üretilir. Bu hücre tipi vücudun ektoderm, mezoderm ve endoderm kaynaklı herhangi bir hücresinde dönüşebilme yeteneğine sahip olduğundan, diferansiasyon potansiyeli açısından pluripotenttir. Ayrıca embriyoyu bozmadan bu hücrelerin alınması mümkündür.^{1,6}

2. Erişkin Kök Hücreler

- **Mezenkimal Kök Hücre (MKH):** Erişkinde kan, kan damarı, iskelet kası, deri, diş, kemik iliği, yağ, kıkırdak gibi pek çok dokuda bulunurlar ve bu dokulardan laboratuvar şartlarında elde edilirler. En çok yağ ve kemik iliğinden üretilen MKH kullanılır. Bu hücreler vücutta özelleşmiş pek çok hücre tiplerine dönüşebilmesi nedeniyle diferansiasyon potansiyeli bakımından multipotenttir.

- **İPKH:** Erişkinden alınan hücrelerin laboratuvar şartlarında genetik olarak yeniden programlanarak EKH özelliklerini gösteren hücre şekline dönüştürülmesiyle elde edilir. Bu hücreler de EKH gibi pluripotenttir.⁷

3. Kordon Kanı Kök Hücresi

Doğum sırasında kordon kanından alınan hücrelerden laboratuvar şartlarında elde edilir.¹

4. Amniyotik Sıvı Kök Hücresi

Amniyon sıvısından alınan hücrelerden laboratuvar şartlarında elde edilir.¹

Kök Hücrenin Etki Mekanizmaları

1. **Hücre replasmanı:** Sağlıklı kök hücreler dejenere sağlıklı kök hücrelerin yerini alabilir.^{1,5,8}

2. **Nütrisyonel destek:** Sağlıklı kök hücreler büyüme faktörleri salgılayarak çevresindeki hücrelerin yaşam desteklerini artırır.^{1,5,8}

3. **Antiapoptozis:** Retinal hücrelerin ve damarların dejenerasyonunu antiapoptotik etkiyle düzenleme yeteneğine sahiptir.^{1,5,8}

4. **Sinaps oluşumu:** Yeni sinaptik bağlantılar oluşturabilir.^{1,2,3,4,5,8}

Retina Hastalıklarında Kök Hücre Çalışmaları

Göz, kök hücre tedavisinin uygulanması açısından çok sayıdaki avantajı olan bir organdır. Uygulama için gereken kök hücre miktarı oldukça azdır ve bu durum maliyet açısından önemlidir. Cerrahi olarak yaklaşımlar oldukça kolaydır. Nakledilen hücreler klinikte kullandığımız görüntüleme yöntemleriyle kolayca izlenebilir. Diğer göz kontrol olarak kullanılabilir. Gözün immün ayrıcalığından dolayı uzun süreli immünoşüpresif tedaviye ihtiyaç duyulmaz.⁹

Yapılan deneysel çalışmalarda dejenere retinal hücrelerin yerine sağlıklı kök hücrelerin uygulanması, hücrelerin yenilenmesine, aralarında yeni bağlantılar oluşmasına ve görme fonksiyonunun gelişmesine yardımcı olmuştur. Kök hücrelerin, bulunduğu ortamdaki retinal nöral hücreler ve fotoreseptörler de dahil olmak üzere pek çok hücreye dönüşme potansiyeli vardır. Daha önce yapılan deneysel çalışmalarda kök hücrelerin retinaya çok iyi uyum sağladığı, Müller, amakrin, bipolar, horizontal, glial hücrelere ve fotoreseptörlere adapte olabildiği gösterilmiştir.^{8,9}

Retinal hastalıklarda kök hücre olarak EKH'ler, İPKH'ler ve MKH'ler (kemik iliği ve adipoz doku kaynaklı) kullanılır.^{1,2,3,4,5,8,9}

EKH Kullanımı ile İlgili Çalışmalar

Fare embriyolarından elde edilen EKH'ler retinoik asit ile indüklendiklerinde nöral belirteçleri gösterebilmişlerdir. Bu hücreler intravitreal olarak kullanıldığında retina içine göç edebilmiş, fotoreseptörlere dönüşümleri sınırlı kalmakla birlikte dejenere retina modelinde fotoreseptör canlılığını arttırmışlardır.^{10,11} Ratlarda EKH kaynaklı nöral hücrelerin subretinal ve intravitreal olarak kullanıldığı başka bir çalışmada benzer şekilde retina içine integrasyonun iyi olduğu ancak fotoreseptörlere dönüşümün sınırlı olduğu buna karşın nöroprotektif etkinin varolduğu saptanmıştır.¹²

EKH kaynaklı RPE hücre nakli ile elde edilen sonuçlar ise oldukça başarılıdır. MERTK gen defektli retinal dejenerasyon modeli farelerde yapılan çalışmalarda fotoreseptör fonksiyonlarında iyileşme, ve görsel performanslarında artış saptanmıştır.^{13,14,15} Lu ve ark.'nın¹⁶ yaptığı bir çalışmada insan EKH kaynaklı RPE hücrelerinin ratlarda kullanımı sonrasında, bilgisayarlı sistemlerle değerlendirdikleri görme fonksiyonlarında ve görme alanında iyileşme saptamışlar, enükleasyon sonrası yapılan histolojik incelemelerde hücrelerin 200 gün süreyle yaşamlarını sürdürdüklerini belirlemişlerdir.

Deneyisel çalışmalarda elde edilen başarılı sonuçlardan sonra 2010 yılında FDA onayı ile insanlarda retinal hastalıklarda faz I/II kök hücre klinik çalışmaları başlatılmıştır. Avrupa ve Amerika'da bazı merkezlerde yürütülen Advanced Cell Technology'nin desteklediği (Günümüzde Ocata Therapeutics olarak adı değişmiştir) bu çalışmada insan EKH kaynaklı RPE ürünü MA09-hRPE kullanılmıştır. 2012 yılında Schwartz ve ark.¹⁷ bu çalışmanın ilk sonuçlarını yayınlamışlardır. İlk raporda bir kuru tip yaşa bağlı maküla dejenerasyonu (YBMD), bir Stargardt maküla distrofisi olgusunda subretinal uygulama sonrasında 4 aylık takiplerde herhangi bir olumsuz proliferasyon, tümör oluşumu, ektoptik doku gelişimi ya da rejeksiyon bulgusuna rastlanmamıştır.

Bu çalışmanın devamında 9 YBMD, 9 Stargardt maküla distrofisi olgusunun 22 aylık takip sonuçları sunulmuştur. En iyi düzeltilmiş görme keskinliği (EİDGK) 10 olguda artış gösterirken, 7 olguda aynı kalmış, 1 olguda ise 10 harften daha fazla görme kaybı gelişmiştir. Olguların tedavi almayan diğer gözlerinde herhangi bir iyileşme saptanmamıştır. Bir yıl sonunda yapılan görme ile ilişkili hayat kalitesi puanlaması, YBMD olgularında 25 puan, Stargardt maküla distrofisi olgularında 20 puan artış göstermiştir. Bu çalışma dejeneratif retina hastalıklarında kök hücre uygulamasının orta-uzun süreli sonuçlarını yayınlayan ilk çalışmadır.¹⁸

Son yıllarda yayınlanan başka bir klinik çalışmada ikisi kuru tip YBMD, ikisi Stargardt maküla distrofisi olan, toplam 4 olguda EKH kaynaklı RPE hücrelerinin (MA09-hRPE) subretinal alana uygulanması sonucunda elde edilen bulgular rapor edilmiştir. Bir yıllık takip sonucunda herhangi bir olumsuz yan etkiye rastlanmamıştır. Olguların 1 yıllık takip sonuçlarında güvenilirlik açısından kontrolsüz proliferasyon, tümör gelişimi, ektoptik doku gelişimi gibi olumsuz bir sonuç izlenmemiştir. Olguların üçünde görme keskinliği 9-19 harf arası artış gösterirken, bir olgu stabil seyretmiştir. Bu bulgular EKH kaynaklı RPE hücrelerinin güvenli olduğunu göstermektedir.¹⁹

İnsanlarda yapılan bu ilk çalışmalar daha sonraki çalışmalar için bir kapı açmış ve gelecekte daha iyi görme keskinliği olan hastaların çalışmalara dahil edilmesi için cesaret vermiştir.

Gelecek çalışmalarda farklı retina hastalık gruplarında, farklı RPE nakil yöntemleri kullanılarak, kök hücre tedavisi geliştirilmeye devam edecektir.²⁰

İPKH Kullanımı ile İlgili Çalışmalar

Erişkin somatik fibroblast hücreleri laboratuvar şartlarında hücre çekirdek transferi yapılarak ya da retrovirus veya lentivirus kullanımı ile transkripsiyon faktörlerini taşımaya

zorlanarak yeniden programlanıp EKH özelliklerini taşıy hale dönüştürülebilir ve bu hücreye İPKH denir.^{21,22,23}

İPKH de EKH gibi pluripotent olsa da EKH den bazı farkları mevcuttur. İPKH'nin otolog olması nedeniyle reddedilme riski daha azdır, dolayısıyla immünoşüpresyon ihtiyacı da daha azdır. Ancak İPKH'lerin bazılarında gelişen anormal genetik oluşum nedeniyle T hücrelerine dayalı immün yanıt tetiklenebilir.²⁴ Hem İPKH hem de EKH üretimi sırasında hücreler çok sayıda pasajdan geçtikleri için bu durum bazı risklerin ortaya çıkmasına neden olur. X-geçişli onkojenlerde uyarılma ve tümör süpresör genlerde baskılanma olacağından ve *in vitro* olarak büyüme hızı artırılacağından tümör oluşum riski ortaya çıkar.^{25,26} Tümör oluşumunun diferansiasyonunu tamamlamamış İPKH'lerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Preklinik modellerde tümör gelişimi oluşacaksa eğer, ilk 3-6 ay arasında ortaya çıktığı saptanmıştır.^{27,28}

İPKH kullanılarak ratlarda yapılan çalışmalarda elektoretinogram (ERG) ile değerlendirilen retinal fonksiyonlarda iyileşme olduğu belirtilmiştir.^{29,30} Li ve ark.'nın³¹ yaptığı bir deneyisel çalışmada ratlarda insan İPKH'nin RPE hücrelerine dönüştüğü ve retinal fonksiyonları arttırdığı saptanmıştır. İPKH kaynaklı RPE hücreleri, RPE hücre belirteçlerini göstermiş; ayrıca ratların ERG yanıtlarında da kontrol grubuna göre iyileşme saptanmıştır. Bu durum hücrelerin hem morfolojik olarak hem de fonksiyonel olarak görev yapabildiğini ve güvenli olduğunu göstermektedir. Deneyde kullanılan 34 ratın hiçbirinde tümör oluşumuna rastlanmamıştır.³¹

Deneyisel çalışmalarda elde edilen cesaret verici sonuçlardan sonra, insanlarda klinik çalışmalar planlanmıştır. Japonya'da hastanın kendi epitel hücrelerinden elde edilen İPKH'ler kullanılarak bir çalışma başlatılmıştır.³² Hastanın epitel hücreleri laboratuvar şartlarında RPE hücrelerine dönüştürülmüş ve aynı hastaya subretinal olarak nakledilmiştir. Çalışmada sadece bir hastaya uygulama yapılmıştır. İkinci hastaya uygulama yapılmadan Mart 2015 tarihinde çalışma durdurulmuştur. Bu durum için iki neden bildirilmiştir: 1) Japonya'da yeni uygulamaya giren rejeneratif tıp yasaları çalışmaya devam edilmesini engellemiştir. 2) Planlanan ikinci hastanın indüklenen hücrelerinde orijinal hücrelerde var olmayan bir genetik mutasyon saptanmıştır. Bu durumun indüklenme ve yeniden programlama sürecinde oluşan mutasyonlardan kaynaklandığı düşünülmüştür.³³

MKH Kullanımı ile İlgili Çalışmalar

Mezenkimal kök hücrelerin çoğalma kapasitesileri yüksektir ve mezodermal, ektodermal ve endodermal kaynaklı hücrelere dönüşebilirler. Kemik iliği ve adipoz doku başta olmak üzere kordon kanı, periferik kan, diş, santral sinir sistemi, karaciğer gibi pek çok dokudan MKH elde edilebilmektedir. Adipoz doku lokal anestezi altında oldukça kolay elde edilen bir dokudur ve bu doku içinde MKH sayısı oldukça fazladır. Elde edilen hücreler kültür ortamında kolayca çoğaltılabilir ve pek çok pasaj sonrasında bile kök hücre özelliklerini korumaya devam ederler. Bu özellikler adipoz dokuyu kök hücre kaynağı olarak cazip bir hale getirmektedir.^{34,35,36}

Pek çok çalışmada MKH'lerin nöron benzeri hücrelere dönüşebildiği gösterilmiştir. Ayrıca MKH'ler parakrin etki ile hasarlı hücreleri tamir edebilirler. Bu hücreler nörotrofik faktörler gibi yaşam destekleyici büyüme faktörleri salgılar, sinaptik bağlantıları onarırlar ve fonksiyonel bağlantıların oluşmasına yardımcı olurlar.^{37,38} Ratlarda yapılan deneysel oküler hipertansiyon modelinde intravitreal uygulama sonrasında MKH'lerin nöroprotektif etki oluşturduğu saptanmıştır.³⁹ Ayrıca MKH'lerin güçlü immünoşüpresif etkisi vardır ve proenflamatuvar sitokin salınımını inhibe ederler. Bu nedenle otolog naklin yanında allojenik nakil de mümkündür. Ayrıca tümör oluşumu görülmez ve etik tartışmalara yol açmaz.⁴⁰ Bu avantajları nedeniyle MKH'ler öncelikle deneysel olarak uygulanmış daha sonra da insanlarda değişik hastalık gruplarında klinik çalışmalar başlatılmıştır.

Ratlarda retinal dejenerasyon modellerinde MKH'lerin subretinal alana uygulanması sonrasında dejeneratif retinanın tamir olduğu bildirilmiştir.^{41,42,43} Bir deneysel çalışmada kültürle elde edilen rat MKH'lerinin büyüme faktörleri salgılayarak parakrin etki gösterdiği ve Müller hücre diferansiasyonunu aktive ettiği gösterilmiştir. İnsan MKH'lerinden salgılanan faktörlerin ışıkla indüklenmiş retina hasarını önlediği deneysel çalışmalarda bildirilmiştir.^{43,44}

Yapılan çalışmalar MKH'lerin değişik retinal hücre tiplerine dönüşebildiğini göstermiştir. Huang ve ark.'nın⁴⁵ yaptığı bir çalışmada MKH'lerin RPE benzeri hücrelere dönüştüğü ve benzer morfolojik özellikler gösterdiği belirtilmiştir. Ayrıca hasarlı retinaya uygulandığında hasar gören hücrelerin yerine geçtiği gösterilmiştir. Castanheira ve ark.'nın⁴⁶ yaptığı bir deneysel çalışmada lazerle hasarlanmış bir retina modelinde MKH'ler vitreus boşluğuna enjekte edilmiştir. Sekiz hafta sonunda MKH'lerin büyük çoğunluğunun ganglion hücre tabakasına, iç nükleer ve dış nükleer tabakaya göç ettiği, ayrıca fotoreseptör, bipolar hücre, amakrin hücre ve Müller glial hücre belirteçlerini gösterdiği saptanmıştır. MKH'lerinin rat vitreusunda 90 gün, diğer retina dokularında 6 ay süreyle yaşamını devam ettirmesi bu hücrelerin dejeneratif retinal hastalıkların tedavisinde umut verici bir seçenek olmasına neden olmuştur.⁴⁷

Deneysel çalışmaların olumlu sonuçlanması klinik çalışmaların planlanması için cesaret vermiştir. Prospektif bir faz I çalışmada, 3 retinitis pigmentosa (RP) olgusu ve 2 kon-rod distrofi olgusuna tek doz intravitreal otolog kemik iliği kaynaklı MKH uygulanmış ve 10 aylık takip sonuçlarında retinada belirgin yapısal ve fonksiyonel toksisite izlenmemiştir. Siqueira ve ark.'nın⁴⁸ çalışmalarında olguların 4'ünde enjeksiyondan 1 hafta sonra EIDGK'de 1 sıra artış olmuş ve bu artış takiplerde korunmuştur. Bu çalışmanın devamında 20 olguya intravitreal MKH uygulaması yapılmış ve olguların 1 yıllık takipleri sonuçlanmıştır. Bu olgularda görme ile ilişkili hayat kalitesi sorgulandığında, 3. ayda görme ile ilişkili hayat kalitesi skorunda istatistiksel anlamlı iyileşme olurken, 12. ayda bu skorların başlangıç değerlerine döndüğü belirtilmiştir. Dolayısıyla bu iyileşme bir süre sonra ortadan kalkmaktadır.⁴⁹

Park ve ark.⁵⁰ tarafından yapılan başka bir çalışmada geri dönüşümsüz görme kaybı olan 6 göze (retinal vasküler hastalıklar, herediter ya da noneksüdatif YBMD, RP) 3,4 milyon intravitreal kemik iliği kaynaklı MKH enjekte edilmiştir. Bu tedavi iyi tolere edilmiş, intraoküler enflamasyon ya da proliferasyona rastlanmamış, 6 aylık takip sonrasında ERG ve EIDGK'de herhangi bir bozulma görülmemiştir.

Adipoz doku kaynaklı MKH uygulaması ile ilgili yapılan bir güvenilirlik çalışmasında herhangi bir sistemik yan etkiye rastlanmamıştır. On dört olguluk seride 5 olguda enjeksiyon sahasının üzerinde, makülaya doğru uzanan epiretinal membran gelişimi görülmüş, perifer retinada membran gelişimine bağlı lokalize traksiyonel dekolman gelişmiş ve bu olgulara tekrar vitrektomi uygulanması gerekmiştir. Bir olguda koroidal neovasküler membran oluşmuş ve tek doz anti-vasküler endotelyal büyüme faktörü ile tedavi edilmiştir.⁵¹

MKH uygulamalarının sayısı arttıkça bu tedavi ile ilgili oküler komplikasyonlar da bildirilmektedir. Kuriyan ve ark.'nın⁵² yayınladığı 3 olguda otolog adipoz doku kaynaklı MKH'nin intravitreal olarak uygulanması sonrasında göz içi basıncında artış, hemorajik retinopati ve vitreus hemorajisi gelişmiştir. Olguların takibinde kombine traksiyonel ve yırtıklı retina dekolmanı olduğu ve olguların görmelerini kaybettikleri bildirilmiştir. Başka bir olgu sunumunda da otolog kemik iliği kaynaklı MKH kullanılan ileri evre RP'li 3 olgunun ikisinde görme fonksiyonlarında iyileşme bildirilirken; bir olguda ikinci haftada başlayan preretinal ve vitreal fibröz doku gelişimi, ön kamarada sığlaşma ve siklitik membran oluşumunu takiben oküler hipotoni görülmüştür. Sonrasında gelişen total traksiyonel retina dekolmanını takiben 3 ay içinde görmenin kaybedildiği bildirilmiştir.⁵³

Limoli ve ark.⁵⁴ tanımladığı suprakoroidal uygulama, intravitreal ve subretinal uygulamalar sonrası bildirilen vitreoretinal komplikasyonların oluşmasını engelleyebilir gibi gözükmektedir. Suprakoroidal alanda hazırlanan derin bir skleral flebin altına adipoz doku kaynaklı MKH uygulanan 25 kuru tip YBMD olgusunun 36 gözünde 6 aylık takip sonrasında hiçbir komplikasyona rastlanmamış ve görsel fonksiyonlarda artış gözlenmiştir.

Sonuç

Kök hücre uygulamaları ile ilgili bildirilen faz I/II çalışma sonuçları oldukça başarılıdır. Hiçbir çalışmada sistemik yan etkiye rastlanmamıştır. Ayrıca tümör oluşumu, kontrolsüz proliferasyon gibi ciddi oküler yan etkiler görülmemiştir. Görsel fonksiyonlarda elde edilen iyileşmeler cesaret ve umut vericidir. Ancak intravitreal ve subretinal uygulamalar sonrasında görme kaybına yol açacak vitreoretinal komplikasyonlar gelişebileceği unutulmamalıdır. Bu tedavinin gelecekteki yerini belirlemek için daha çok olgu içeren daha uzun süreli takip sonuçları olan çalışmalara ihtiyaç vardır. Günümüzde kök hücrenin farklı retinal hastalıklarda kullanımı ile ilgili çok sayıda çalışma devam etmekte ve sonuçları büyük bir merakla beklenmektedir.

Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Zarbin M. Cell-Based Therapy for Degenerative Retinal Disease. *Trends Mol Med.* 2016;22:115-134.
- Siqueira RC. Stem cell therapy for retinal diseases: update. *Stem Cell Res Ther.* 2011;2:50.
- Shintani K, Shechtman DL, Gurwood AS. Review and update: Current treatment trends for patients with retinitis pigmentosa. *Optometry.* 2009;80:384-401.
- Bennicelli JL, Bennett J. Stem cells set their sights on retinitis pigmentosa. *ELife.* 2013;2:e01291.
- Uy HS, Chan PS, Cruz FM. Stem Cell Therapy: a Novel Approach for Vision Restoration in Retinitis Pigmentosa. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2013;2:52-55.
- Chung Y, Klimanskaya I, Becker S, Li T, Maserati M, Lu SJ, Zdravkovic T, Ilic D, Genbacev O, Fisher S, Krtolica A, Lanza R. Human embryonic stem cell lines generated without embryo destruction. *Cell Stem Cell.* 2008;2:113-117.
- 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.* 2007;318:1917-1920.
- Tucker BA, Mullins RF, Stone EM. Stem cells for investigation and treatment of inherited retinal disease. *Human Mol Genet.* 2014;23:9-16.
- Whiting P, Kerby J, Coffey P, da Cruz L, McKernan R. Progressing a human embryonic stem-cell-based regenerative medicine therapy towards the clinic. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370:20140375.
- Meyer JS, Katz ML, Maruniak JA, Kirk MD. Neural differentiation of mouse embryonic stem cells in vitro and after transplantation into eyes of mutant mice with rapid retinal degeneration. *Brain Res.* 2004;1014:131-144.
- Meyer JS, Katz ML, Maruniak JA, Kirk MD. Embryonic stem cell-derived neural progenitors incorporate into degenerating retina and enhance survival of host photoreceptors. *Stem Cells.* 2006;24:274-283.
- Banin E, Obolensky A, Idelson M, Hemo I, Reinhardt E, Pikarsky E, Ben-Hur T, Reubinoff B. Retinal incorporation and differentiation of neural precursors derived from human embryonic stem cells. *Stem Cells.* 2006;24:246-257.
- Idelson M, Alper R, Obolensky A, Ben-Shushan E, Hemo I, Yachimovich-Cohen N, Khaner H, Smith Y, Wisner O, Gropp M, Cohen MA, Even-Ram S, Berman-Zaken Y, Matzrafi L, Rechavi G, Banin E, Reubinoff B. Directed differentiation of human embryonic stem cells into functional retinal pigment epithelium cells. *Cell Stem Cell.* 2009;5:396-408.
- Lund RD, Wang S, Klimanskaya I, Holmes T, Ramos-Kelsey R, Lu B, Girman S, Bischoff N, Sauve Y, Lanza R. Human embryonic stem cell-derived cells rescue visual function in dystrophic RCS rats. *Cloning Stem Cells.* 2006;8:189-199.
- Vugler A, Carr AJ, Lawrence J, Chen LL, Burrell K, Wright A, Lundh P, Semo M, Ahmado A, Gias C, da Cruz L, Moore H, Andrews P, Walsh J, Coffey P. Elucidating the phenomenon of HESC-derived RPE: anatomy of cell genesis, expansion and retinal transplantation. *Exp Neurol.* 2008;214:347-361.
- Lu B, Malcuit C, Wang S, Girman S, Francis P, Lemieux L, Lanza R, Lund R. Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. *Stem Cells.* 2009;27:2126-2135.
- Schwartz SD, Hubschman JP, Heilwell G, Franco-Cardenas V, Pan CK, Ostrick RM, Mickunas E, Gay R, Klimanskaya I, Lanza R. Embryonic stem cell trials for macular degeneration: a preliminary report. *Lancet.* 2012;379:713-20.
- Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, Elliott D, Rosenfeld PJ, Gregori NZ, Hubschman JP, Davis JL, Heilwell G, Spirn M, Maguire J, Gay R, Bateman J, Ostrick RM, Morris D, Vincent M, Anglade E, Del Priore LV, Lanza R. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet.* 2015;385:509-516.
- Song WK, Park KM, Kim HJ, Lee JH, Choi J, Chong SY, Shim SH, Del Priore LV, Lanza R. Treatment of macular degeneration using embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium: preliminary results in Asian patients. *Stem Cell Reports.* 2015;4:860-872.
- Schwartz SD, Tan G, Hosseini H, Nagiel A. Subretinal Transplantation of Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelium for the Treatment of Macular Degeneration: An Assessment at 4 Years. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57:ORSFc1-9.
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006;126:663-676.
- 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.* 2007;131:861-872.
- Takahashi K, Okita K, Nakagawa M, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from fibroblast cultures. *Nat Protoc.* 2007;2:3081-3089.
- Zhao T, Zhang ZN, Rong Z, Xu Y. Immunogenicity of induced pluripotent stem cells. *Nature.* 2011;474:212-215.
- Chin MH, Mason MJ, Xie W, Volinia S, Singer M, Peterson C, Ambartsumyan G, Aimiwu O, Richter L, Zhang J, Khvorostov I, Ott V, Grunstein M, Lavon N, Benvenisty N, Croce CM, Clark AT, Baxter T, Pyle AD, Teitell MA, Pellegrini M, Plath K, Lowry WE. Induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells are distinguished by gene expression signatures. *Cell Stem Cell.* 2009;5:111-123.
- Stadtfeld M, Apostolou E, Akutsu H, Fukuda A, Follett P, Natesan S, Kono T, Shioda T, Hochedlinger K. Aberrant silencing of imprinted genes on chromosome 12qF1 in mouse induced pluripotent stem cells. *Nature.* 2010;465:175-181.
- Lister R, Pelizzola M, Kida YS, Hawkins RD, Nery JR, Hon G, Antosiewicz-Bourget J, O'Malley R, Castanon R, Klugman S, Downes M, Yu R, Stewart R, Ren B, Thomson JA, Evans RM, Ecker JR. Hotspots of aberrant epigenomic reprogramming in human induced pluripotent stem cells. *Nature.* 2011;471:68-73.
- Zhao T, Xu Y. p53 and stem cells: new developments and new concerns. *Trends Cell Biol.* 2010;20:170-175.
- Carr AJ, Vugler AA, Hikita ST, Lawrence JM, Gias C, Chen LL, Buchholz DE, Ahmado A, Semo M, Smart MJ, Hasan S, da Cruz L, Johnson LV, Clegg DO, Coffey PJ. Protective effects of human iPS-derived retinal pigment epithelium cell transplantation in the retinal dystrophic rat. *PLoS One.* 2009;4:8152.
- Tucker BA, Park IH, Qi SD, Klassen HJ, Jiang C, Yao J, Redenti S, Daley GQ, Young MJ. Transplantation of adult mouse iPS cell-derived photoreceptor precursors restores retinal structure and function in degenerative mice. *PLoS One.* 2011;6:18992.
- Li Y, Tsai YT, Hsu CW, Erol D, Yang J, Wu WH, Davis RJ, Egli D, Tsang SH. Long-term safety and efficacy of human-induced pluripotent stem cell (iPS) grafts in a preclinical model of retinitis pigmentosa. *Mol Med.* 2012;18:1312-1319.
- Garber K. RIKEN suspends first clinical trial involving induced pluripotent stem cells. *Nat Biotechnol.* 2015;33:890-891.
- Pera ME. Stem cells: The dark side of induced pluripotency. *Nature.* 2011;471:46-47.
- He Y, Zhang Y, Liu X, Ghazaryan E, Li Y, Xie J, Su G. Recent Advances of Stem Cell Therapy for Retinitis Pigmentosa. *Int J Mol Sci.* 2014;15:14456-14474.
- Bharti K, Rao M, Hull SC, Stroncek D, Brooks BP, Feigal E, van Meurs JC, Huang CA, Miller SS. Developing cellular therapies for retinal degenerative diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:1191-1202.
- Harasymiak-Krzyżanowska I, Niedojadlo A, Karwat J, Kotuła L, Gil-Kulik P, Sawiuk M, Kocki J. Adipose tissue-derived stem cells show considerable promise for regenerative medicine applications. *Cell Mol Biol Lett.* 2013;18:479-493.

37. Huo DM, Dong FT, Yu WH, Gao F. Differentiation of mesenchymal stem cell in the microenvironment of retinitis pigmentosa. *Int J Ophthalmol*. 2010;3:216-219.
38. Konno M, Hamabe A, Hasegawa S, Ogawa H, Fukusumi T, Nishikawa S, Ohta K, Kano Y, Ozaki M, Noguchi Y, Sakai D, Kudoh T, Kawamoto K, Eguchi H, Satoh T, Tanemura M, Nagano H, Doki Y, Mori M, Ishii H. Adipose-derived mesenchymal stem cells and regenerative medicine. *Dev Growth Differ*. 2013;55:309-318.
39. Emre E, Yüksel N, Duruksu G, Pirhan D, Subaşı C, Erman G, Karaöz E. Neuroprotective effects of intravitreally transplanted adipose tissue and bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an experimental ocular hypertension model. *Cytotherapy*. 2015;17:543-559.
40. Chen PM, Yen ML, Liu KJ, Sytwu HK, Yen BL. Immunomodulatory properties of human adult and fetal multipotent mesenchymal stem cells. *J Biomed Sci*. 2011;18:49.
41. Sugitani S, Tsuruma K, Ohno Y, Kuse Y, Yamauchi M, Egashira Y, Yoshimura S, Shimazawa M, Iwama T, Hara H. The potential neuroprotective effect of human adipose stem cells conditioned medium against light-induced retinal damage. *Exp Eye Res*. 2013;116:254-264.
42. Guan Y, Cui L, Qu Z, Lu L, Wang F, Wu Y, Zhang J, Gao F, Tian H, Xu L, Xu G, Li W, Jin Y, Xu GT. Subretinal transplantation of rat MSCs and erythropoietin gene modified rat MSCs for protecting and rescuing degenerative retina in rats. *Curr Mol Med*. 2013;13:1419-1431.
43. Jian Q, Li Y, Yin ZQ. Rat BMSCs initiate retinal endogenous repair through NGF/TrkA signaling. *Exp Eye Res*. 2015;132:34-47.
44. Tsuruma K, Yamauchi M, Sugitani S, Otsuka T, Ohno Y, Nagahara Y, Ikegame Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. Progranulin, a major secreted protein of mouse adipose-derived stem cells, inhibits light-induced retinal degeneration. *Stem Cells Transl Med*. 2014;3:42-53.
45. Huang C, Zhang J, Ao M, Li Y, Zhang C, Xu Y, Li X, Wang W. Combination of retinal pigment epithelium cell-conditioned medium and photoreceptor outer segments stimulate mesenchymal stem cell differentiation toward a functional retinal pigment epithelium cell phenotype. *J Cell Biochem*. 2012;113:590-598.
46. Castanheira P, Torquetti L, Nehemy MB, Goes AM. Retinal incorporation and differentiation of mesenchymal stem cells intravitreally injected in the injured retina of rats. *Arq Bras Oftalmol*. 2008;71:644-650.
47. Haddad-Mashadrizesh A, Bahrami AR, Matin MM, Edalatmanesh MA, Zomorodipour A, Gardaneh M, Farshchian M, Momeni-Moghaddam M. Human adipose-derived mesenchymal stem cells can survive and integrate into the adult rat eye following xenotransplantation. *Xenotransplantation*. 2013;20:165-176.
48. Siqueira RC, Messias A, Voltarelli JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal injection of autologous bone marrow-derived mononuclear cells for hereditary retinal dystrophy: a phase I trial. *Retina*. 2011;31:1207-1214.
49. Siqueira RC, Messias A, Messias K, Arcieri RS, Ruiz MA, Souza NE, Martins LC, Jorge R. Quality of life in patients with retinitis pigmentosa submitted to intravitreal use of bone marrow-derived stem cells (Reticell -clinical trial) *Stem Cell Res Ther*. 2015; 6:29.
50. Park SS, Bauer G, Abedi M, Pontow S, Panorgias A, Jonnal R, Zawadzki RJ, Werner JS, Nolta J. Intravitreal autologous bone marrow CD34+ cell therapy for ischemic and degenerative retinal disorders: preliminary phase 1 clinical trial findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;56:81-89.
51. Oner A, Gonen ZB, Sinim N, Cetin M, Ozkul Y. Subretinal adipose tissue-derived mesenchymal stem cell implantation in advanced stage retinitis pigmentosa: a phase I clinical safety study. *Stem Cell Res Ther*. 2016;7:178.
52. Kuriyan AE, Albini TA, Townsend JH, Rodriguez M, Pandya HK, Leonard RE 2nd, Parrot MB, Rosenfeld PJ, Flynn HW Jr, Goldberg JL. Vision Loss after Intravitreal Injection of Autologous "Stem Cells" for AMD. *N Engl J Med*. 2017;376:1047-1053.
53. Satarian L, Nourinia R, Safi S, Kanavi MR, Jarughi N, Daftarian N, Arab L, Aghdami N, Ahmadi H, Baharvand H. Intravitreal Injection of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells in Patients with Advanced Retinitis Pigmentosa; a Safety Study. *J Ophthalmic Vis Res*. 2017;12:58-64.
54. Limoli PG, Limoli C, Vingolo EM, Scalinci SZ, Nebbioso M. Cell surgery and growth factors in dry age-related macular degeneration: visual prognosis and morphological study. *Oncotarget*. 2016;7:46913-46923.