

# Kök Hücre ve Kaynakları

## 1. BÖLÜM

Esra VURAL<sup>1</sup>

Zeynep Burçin GÖNEN<sup>2</sup>

## GİRİŞ

### KÖK HÜCRE

Kök hücreler, kendi kendini yenileyebilen ve çok sayıda işlevsel hücre tipine farklılaşma kapasiteleri olan hücrelerdir. Organ ve dokuların yenilenmesinden ve gelişmesinden sorumludurlar (1). Temel olarak bir hücrenin kök hücre olması için 3 temel özelliği göstermesi gerekir: kendini yenileme (self-renewal) farklılaşma (diferansiasyon), klon oluşturabilme.

**1-Kendini yenileme (self-renewal):** Kök hücrelerin çoğalabilme ve birbiriyle özdeş hücreler oluşturabilme yeteneğidir. Kök hücreler onkojenik dönüşüm ve yaşlanma olmadan 100'den fazla kopya oluşturabilen yüksek proliferatif kapasiteye sahipken somatik hücrelerin çoğu *in vitro* kültürlerde sınırlı sayıda çoğalma (ortalama 60 kopya) gösterirler. Ancak bu kadar yüksek proliferatif kapasite kök hücrelerin ölümsüz olduğu anlamına gelmez.

**2-Farklılaşma (diferansiasyon):** Kök hücrelerin, farklı hücrelere dönüşebilme yeteneğine (potens) diferansiasyon denir. Potansiyellerine göre, kök hücreler totipotent (hem embriyonik hem de ekstraembriyonik dokuları oluşturabilen), pluripotent (üç germ katmanından herhangi birinden türetilen dokulara farklılaşabilir) veya multipotent (yalnızca belirli bir dokudaki hücrelerle sınırlı farklılaşma kapasitesi) olarak sınıflanır.

<sup>1</sup> Op. Dr. Kayseri Şehir Hastanesi, Göz Kliniği FEBO, FICO, vural\_esra@yahoo.com

<sup>2</sup> Doç. Dr. Erciyes Üniversitesi DDS, PhD, Genom ve Kök Hücre Merkezi (GENKÖK)

tilmiş kök hücrelerden (AKH) üretilebilir (47). Büyük miktarda AKH'yi lipoaspiratlardan izole etmenin kolaylığı göz önüne alındığında AKH'ler, kişiye özel İPK hücreleri oluşturmak için ideal bir otolog hücre kaynağı olabilir. İPK hücrelerinin terapötik potansiyeli birkaç prelinik modelde gösterilmiştir. Örneğin, Wernig ve meslektaşları, Parkinson hastalığının sıçan modelinde yeniden programlanmış fibroblastlardan türetilen nöronların, hastalık fenotipini hafifletebileceğini gösterdiler (48). Hanna ve arkadaşları, insanlaştırılmış orak hücre anemisi fare modelini kullanarak bozulmamış vahşi tip  $\beta$ -globin geninin homolog rekombinasyonuna sahip olan İPK hücrelerinden (bu farelerin fibroblastlarından türetilen) türetilen hematopoietik kök hücrelerin (HKH) transplantasyonu ile genetik kusurun düzeltebileceğini gösterdiler (49). Bu klinik öncesi çalışmalar çok umut verici olsa da, İPK hücre teknolojisinin, klinik uygulanabilir olabilmesi için daha fazla çalışmalara gerek vardır.

## SONUÇ

Sonuç olarak insan vücudunda birçok kök hücre kaynağı olmakla birlikte potensleri birbirinden farklıdır. Farklı kök hücre kaynakları ile birçok hastalık üzerinde farklı dallarda (nöroloji, kardiyoloji, göz vs.) çalışmalar devam etmektedir.

## KAYNAKÇA

1. Lanza R, Atala A. (2012) Handbook of stem cell. USA: Academic Press
2. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS et al. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science. 1998; 282(5391):1145–1147.
3. Huang G, Ye S, Zhou X et al. Molecular basis of embryonic stem cell self-renewal: from signaling pathways to pluripotency network. Cell Mol Life Sci. 2015 May;72(9):1741-57.
4. Lorzadeh N, Kazemirad N. Embryonic Stem Cells and Infertility. Am J Perinatol. 2018 Aug;35(10):925-930.
5. Chuma S, Kanatsu-Shinohara M, Inoue K, et al. Spermatogenesis from epiblast and primordial germ cells following transplantation into postnatal mouse testis. Development 2005;132(01):117–122
6. Volarevic V, Bojic S, Nurkovic J, et al. Stem cells as new agents for the treatment of infertility: current and future perspectives and challenges. BioMed Res Int 2014;2014:507234
7. Clark AT, Bodnar MS, Fox M, et al. Spontaneous differentiation of germ cells from human embryonic stem cells in vitro. Hum Mol Genet 2004;13(07):727–739
8. Boyer LA, Lee TI, Cole MF, et al: Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. Cell 122:947–956, 2005.
9. International Stem Cell Initiative; Adewumi O, Aflatoonian B, Ahrlund-Richter L, et al: Characterization of human embryonic stem cell lines by the International Stem

- Cell Initiative. *Nat Biotechnol* 2007 Jul;25(7):803-16 .
10. Poliard A, Nifuji A, Lamblin D, et al: Controlled conversion of an immortalized mesodermal progenitor cell towards osteogenic, chondrogenic, or adipogenic pathways. *J Cell Biol.* 1995 Sep;130(6):1461-72
  11. Wu DC, Boyd AS, Wood KJ: Embryonic stem cell transplantation: potential applicability in cell replacement therapy and regenerative medicine. *Front Biosci* 2007 May 1;12:4525-35.
  12. Guillot PV, O'Donoghue K, Kurata H, et al.: Fetal stem cells: Betwixt and between. *Semin Reprod Med* 2006 24:340–347.
  13. De Coppi P, Bartsch G, Jr, Siddiqui MM, et al: Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy. *Nat Biotechnol.* 2007 Jan;25(1):100-6.
  14. Götherström C, Ringdén O, Tammik C, et al: Immunologic properties of human fetal mesenchymal stem cells. *Am J Obstet Gynecol* 2004 Jan;190(1):239-45
  15. Zuba-Surma, E.K., Wojakowski, W., Ratajczak, M.Z., et al. Very small embryonic-like stem cells: biology and therapeutic potential for heart repair. *Antioxid Redox Signal.* 2011 Oct 1;15(7):1821-34.
  16. Dzierzak E, Speck NA: Of lineage and legacy: the development of mammalian hematopoietic stem cells. *Nat Immunol* 2008, 9:129–136.
  17. Spangrude GJ, Heimfeld S, Weissman IL: Purification and characterization of mouse hematopoietic stem cells. *Science* 1988 Jul 1;241(4861):58-62..
  18. Horwitz, E. *et al.* Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 2005;7(5):393-5.
  19. Kolf CM, Cho E, Tuan RS: Mesenchymal stromal cells. Biology of adult mesenchymal stem cells: Regulation of niche, self-renewal and differentiation. *Arthritis Res Ther* 2007;9(1):20
  20. Caplan AI. All MSCs are pericytes? *Cell Stem Cell* 2008; 3: 229–230.
  21. Traktuev DO, Merfeld-Clauss S, Li J, et al. A population of multipotent CD34-positive adipose stromal cells share pericyte and mesenchymal surface markers, reside in a periendothelial location, and stabilize endothelial networks. *Circ Res* 2008; 102: 77–85.
  22. Da Silva Meirelles L, Sand TT, Harman RJ, et al. MSC frequency correlates with blood vessel density in equine adipose tissue. *Tissue Eng Part A* 2009; 15: 221–229.
  23. Sacchetti B, Funari A, Michienzi S, et al. Self-renewing osteoprogenitors in bone marrow sinusoids can organize a hematopoietic microenvironment. *Cell* 2007; 131: 324–336.
  24. Le Blanc K, Frassoni F, Ball L, *et al.* Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. *Lancet* 2008 May 10;371(9624):1579-86
  25. El Tamer MK, Reis RL: Progenitor and stem cells for bone and cartilage regeneration. *J Tissue Eng Regen Med* 2009 Jul;3(5):327-37
  26. Kiefer JC: Primer and interviews: the dynamic stem cell niche. *Dev Dyn* 2011; 240: 737–743.
  27. Yeung TM, Chia LA, Kosinski CM, et al: Regulation of self-renewal and differentiation by the intestinal stem cell niche. *Cell Mol Life Sci* 2011; 68: 2513–2523.
  28. Smart N, Riley PR: The stem cell movement. *Circ Res* 2008; 102: 1155–1168.
  29. Voog J, Jones DL: Stem cells and the niche: a dynamic duo. *Cell Stem Cell* 2010; 6:

- 103–115.
30. Tsai RY, McKay RD: Cell contact regulates fate choice by cortical stem cells. *J Neurosci* 2000; 20: 3725–3735
  31. Streuli C: Extracellular matrix remodelling and cellular differentiation. *Curr Opin Cell Biol* 1999; 11: 634–640.
  32. Snippert HJ, Clevers H: Tracking adult stem cells. *EMBO Rep* 2011; 12: 113–122.
  33. Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, et al: Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell* 2003 Sep 19;114(6):763-76.
  34. Gross CG: Neurogenesis in the adult brain: Death of a dogma. *Nat Rev Neurosci* 1:67–73, 2000.
  35. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT: Wound repair and regeneration. *Nature* 2000 Oct;1(1):67-73.
  36. Garrison AP, Helmuth MA, Dekaney CM: Intestinal stem cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 Jul;49(1):2-7
  37. Li Z, Lee A, Huang M, et al: Imaging survival and function of transplanted cardiac resident stem cells. *J Am Coll Cardiol* 2009 Apr 7;53(14):1229-40.
  38. Yin J, Jurkunas U. Limbal Stem Cell Transplantation and Complications. *Semin Ophthalmol*. 2018;33(1):134-141.
  39. Rossant J: Stem cells and early lineage development. *Cell* 2008; 132: 527–531.
  40. Takahashi K, Yamanaka S: Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006 Aug 25;126(4):663-76.
  41. 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.
  42. Chin MH, Mason MJ, Xie W, et al: Induced pluripotent stem cells and embryonic stem cells are distinguished by gene expression signatures. *Cell Stem Cell* 2009 Jul 2;5(1):111-23..
  43. Wernig M, Meissner A, Foreman R, et al.: In vitro reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state. *Nature* 2007; 448: 318–324.
  44. Pietronave S, Prat M: Advances and applications of induced pluripotent stem cells. *Can J Physiol Pharmacol* 2012; 90: 317–325.
  45. Kim JB, Zaehres H, Wu G, et al: Pluripotent stem cells induced from adult neural stem cells by reprogramming with two factors. *Nature* 2008; 454: 646–650.
  46. Kim JB, Sebastiano V, Wu G, et al: Oct4-induced pluripotency in adult neural stem cells. *Cell* 2009; 136: 411–419.
  47. Sun N, Panetta NJ, Gupta DM, et al: Feeder-free derivation of induced pluripotent stem cells from adult human adipose stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 Sep 15;106(37):15720-5.
  48. Wernig M, Zhao JP, Pruzsak J, et al: Neurons derived from reprogrammed fibroblasts functionally integrate into the fetal brain and improve symptoms of rats with Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008 Apr 15;105(15):5856-61.
  49. Hanna J, Wernig M, Markoulaki S, et al: Treatment of sickle cell anemia mouse model with iPS cells generated from autologous skin. *Science* 2007 Dec 21;318(5858):1920-3.