

KÖK HÜCRE

Biyolojisi, Türleri ve
Tedavide Kullanımları

KÖK HÜCRE

Biyolojisi, Türleri ve Tedavide Kullanımları

İkinci Baskı

Prof. Dr. Alp Can

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı
Üreme Biyolojisi ve Kök Hücre Laboratuvarları

www.alpcan.com

2021, Ankara

© Copyright 2021

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-625-7409-62-9

Kitap Adı

Kök Hücre

Biyolojisi, Türleri ve Tedavide Kullanımları

Yazar

Prof. Dr. Alp CAN

ORCID ID: 0000-0002-5393-6115

Yayın Koordinatörü

Yasin DİLMEN

Mizanpaj

Dilek MERAKİ

Kapak Mikrografı ve Kitabın Tasarımı

Prof. Dr. Alp CAN

Kapak Mikrografı

Çizgili iskelet kası gelişiminde yer alan fibroblastlar, uydu hücreler (çekirdekleri kırmızı) ve aktin miyofilamanları (yüksek çözünürlük konfokal mikroskopisi)

Yayıncı Sertifika No

47518

Baskı ve Cilt

Özyurt Matbaacılık

Bisac Code

SCI017000

DOI

10.37609/akya.259

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

İÇİNDEKİLER

Önsöz (Birinci Baskı)	1
Önsöz (İkinci Baskı)	3
Teşekkür	4
Kitapta Kullanılan Yabancı Terimler, Kısaltmalar ve Türkçe Karşılıkları.....	5

KISIM I KÖK HÜCRE BİYOLOJİSİ

1. BÖLÜM GİRİŞ VE TANIMLAR

Kök Hücrenin Tanımı	41
---------------------------	----

2. BÖLÜM HÜCRELERDE GELİŞİM HİYERARŞİSİ

Zigot ve Öncesi.....	50
Blastokiste Giden Süreç.....	53
Birinci Hücre Kararlanması	55
İkinci Hücre Kararlanması.....	56
Hipoblastın (İlkel Endoderm) İleri Gelişmesi.....	60
Trofoektodermin İleri Gelişmesi.....	61
Epiblastın (İlkel Ektoderm) İleri Gelişmesi	64
Gastrülasyonu ve İleri Farklılaşmasını Düzenleyen Faktörler	67
Ektodermin İleri Gelişmesi.....	71

Nöral Gelişim.....	72
Sinir Tepeceği (Nöral Krista)	72
Mezodermin İleri Gelişmesi	75
Paraksiyel Mezoderm	75
Ara Mezoderm.....	76
Lateral Mezoderm.....	77
Kan ve Kan Damarları	78
Endodermin İleri Gelişmesi.....	79
Epitel Mezenkim Geçışı.....	80
Tip 1 EMG (İmplantasyon, Embriyogenez ve Organ Gelişimi Süreçleri).....	81
Tip 2 EMG (Doku Onarımı ve Organ Fibrozisi)	82
Tip 3 EMG (Kanserin İlerlemesi ve Metastazı)	85
Deneysel Embriyoloji, Transgenik Embriyo Teknolojisi ve Klonlama.....	86
Transgenik Embriyo Teknolojisi (TET)	87
DNA mikroekjesiyonu	87
Retrovirüslerle yapılan gen nakli	87
Embriyo kök hücreleriyle yapılan gen nakli	88
Klonlama	88

3. BÖLÜM MOLEKÜLER HÜCRE BİYOLOJİSİNE KISA BAKIŞ

Genler ve Genom Yapısı.....	98
Kromozomlar, Kromatin ve Histonlar	100
Sentromerler.....	104
Telomerler.....	104
X-kromozumunun Etkinsizleşmesi	106
Genom Damgalanması (Imprinting).....	108
RNA Sentezi (DNA'nın transkripsiyonu)	109
Başlama öncesi (pre-initiation)	109
Başlama	110
Promotörün ayrılması	110

Uzama	111
Sonlanma	111
Ters Transkripsiyon	112
Transkripsiyon Faktörleri	112
TF'nin Çalışma Mekanizması ve Biyolojik İşlevleri	112
Hücreler arası sinyallere yanıt	117
Çevreye yanıt	117
Hücre döngüsünün kontrolü	117
Patogenez	117
TF'nin Düzenlenişleri	117
Sentezinin kontrolü	117
Çekirdek yerleşimi	118
Etkinleşme	118
DNA bağlanma bölgesine ulaşma	118
Diğer faktörlerin varlığı	119
Protein sentezi (mRNA'nın Translasyonu)	119
Başlama	120
Uzama	122
Sonlanma	123
Genetik Kod	124
Mutasyon Etkisi	124
Translasyon Sonrası Değişimler	125
Fosforilasyon	126
Fosforilasyonun hücrede düzenleyici rolleri	126
Fosforilasyon sinyalleri şebekesi	126
Protein fosforilasyon bölgeleri	127
Asetilasyon	127
Sinyal Molekülleri ve Hücrede Sinyal İletimi	128
Dönüştürücü Büyüme Faktörü β Ailesi	129
Fibroblast Büyüme Faktörü Ailesi	130
Hedgehog Protein Ailesi	131
Wnt Ailesi	133
Kanonik Wnt sinyal mekanizması	133
Kanonik olmayan Wnt sinyal mekanizması	134
Kök hücrelerde Wnt sinyal yollarına kısa bakış	136
Chordin, Noggin, Gremlin	136
Retinoik Asit	137
Hücre Zarı Reseptörleri	138
Enzime bağlı reseptörler	138
G proteini kenetli reseptörler (GPKR)	139
İntegrinler	139
Toll benzeri reseptörler	139
Ligand kapılı iyon kanalları	140
Hücre İçi Reseptörleri	140
İkinci Haberciler	140
Kalsiyum	141
cAMP ve cGMP	141
Hidrofobikler (Lipofilikler)	141
Nitrik oksit (NO)	141

Temel Yolaklar	141
MAPK/ERK yolağı	141
IP ₃ /DAG yolağı	142

4. BÖLÜM KÖK HÜCRELERİN TEMEL ÖZELLİKLERİ

Pluripotensi (Köklülük)	145
Pluripotensinin Dış Etkenleri	147
Embriyo fibroblastları ve sitokinler (LIF vb.)	147
Sitokinlerin etkisinde sinyal iletimi	148
Pluripotenside büyüme faktörlerinin etkisi	150
Activin/Nodal mekanizması	151
PI3K/Akt sinyal yolu ve pluripotensi	152
Pluripotensinin korunmasında Wnt sinyal yolu	153
Pluripotensinin İç Etkenleri	154
Oct4	154
Sox2	156
Nanog	156
Oct4, Sox2 ve Nanog ile ilişkili proteinler	157
Pluripotensinin Epigenetik Mekanizmalarla Düzenlenmesi	158
Yeniden Programlanma ve Kromatin Düzeyinde Değişimler	160
Pluripotensi ve Kromatin Düzenleyicileri	162
Kendini Yenileme	164
Farklılaşma	166
Farklılaşmanın Epigenetik Kontrolü	169
Farklılaşma Biçimleri	171

5. BÖLÜM KÖK HÜCRE NİŞİ

Giriş ve Tanım	175
Kıl Folikülü ve Kök Hücre Nişi	180
Bağırsak Mukozası Nişi	185
Kıl Folikülü Nişi ile Bağırsak Nişinin Karşılaştırılması	187
Hematopoetik Kök Hücre Nişi	188
Hematopoetik Nişin Hücrel Bileşenleri	191
Hematopoetik Nişin Hücre Dışı Bileşenleri	195
Tedavi Amacıyla HKH Nişinin Hedeflenmesi	196

6. BÖLÜM KÖK HÜCRELERİN YAŞAM DÖNGÜSÜ, STRES VE YAŞLANMA

Kendini Yenileme	201
Asimetrik Hücre Bölünmesi	202
Kök Hücrelerde Hücre Döngüsü	206
Kök Hücrelerde Genom Bütünlüğünün Korunması ve Stres	209
Reaktif Oksijen Türleri	209
Telomer Korunması	210
DNA Hasarı Yanıtı	210
Kök Hücrelerin Yaşlanması	210
Hematopoetik Kök Hücrelerin Yaşlanması	211
Mezenkimal Kök Hücrelerin Yaşlanması	211
Diğer Dokulardaki Kök Hücrelerin Yaşlanması	213
Sonuç	214

KISIM II KÖK HÜCRE TÜRLERİ

7. BÖLÜM PLURİPOTENT KÖK HÜCRELER

Embriyo Kök Hücreleri	223
Farede Embriyo Kök Hücreleri	224
İnsanda Embriyo Kök Hücreleri	226
Embriyonumsu Cisimler	228
İnsanda EKH'nin Elde Edilmesi	231
Klinik Kalitede İnsan Embriyosu Kök Hücreleri	234
Embriyo Kök Hücrelerinin <i>in vitro</i> Farklılaşma Yetkinlikleri	235
Ektoderm yönünde farklılaşma	237
Mezoderm yönünde farklılaşma	239
Endoderm yönünde farklılaşma	240
Germ hücresi yönünde farklılaşma	241
İnsan Embriyosu Kök Hücrelerinin Saklanması	242
Diğer Pluripotent Kök Hücreler	243
Epiblast Kök Hücreleri (EpiKH)	243
Embriyo Karsinoma Hücreleri (EKaH)	244
Embriyo Germ Hücreleri (EGH)	245

Embriyo Kök Hücresi Benzeri Çok Küçük (VSEL) Hücreler	246
İlkel Cinsiyet (Primordiyal Germ) Hücreleri	248
İlkel Cinsiyet Hücrelerinin Türevleri	251

8. BÖLÜM UYARILMIŞ PLURİPOTENT KÖK HÜCRELER

Giriş ve Tanım	261
uPK Hücresi Üretim Yöntemleri	264
Programlama Faktörlerinin veya Moleküllerin Seçimi	264
<i>Oct4 (Pou5f1)</i>	265
<i>Sox ailesi</i>	265
<i>Klf ailesi</i>	265
<i>Myc ailesi</i>	265
<i>Nanog</i>	265
<i>Lin28</i>	265
<i>Glis1</i>	266
Programlama Faktörlerinin Hücreye Veriliş Yöntemleri	267
<i>Virüsler</i>	267
<i>Virüs olmayan yöntemler</i>	269
Programlanacak Hedef Hücre Türünün Belirlenmesi	271
Programlamanın Moleküler Temelleri	272
Epigenetik Bellek ve Programlamadaki Rolü	278
uPK Hücrelerinin Mutasyon Yükü ve Tümör Oluşturma Özellikleri	281
Doğrudan Farklılaştırma	283
uPK Hücrelerinin Tedavide ve İlaç Geliştirmesinde Kullanılması	284
uPK Hücresi Bankacılığı	285
Sonuç ve Gelecek İçin Beklentiler	285

9. BÖLÜM EMBRİYO VE FETÜSKAYNAKLI MULTİPOTENT KÖK HÜCRELER

Trofoblast Kök Hücreleri	291
Sinir Tepeciği (Nöral Krista) Kaynaklı Kök Hücreler	295
Nöral Krista Hücrelerinin Alternatif Kaynakları	298
Göç Sonrasındaki Nöral Krista Kök Hücreleri	298
<i>Siyatik sinir ve bağırsak sinir sistemi</i>	299

Arka kök gangliyonu (AKG)	299
Kemik iliği	300
Kornea	300
Kalp	301
Karotis cisimciği	301
Diş pulpası ve periyodontal ligament	301
Derideki nöral krista kök hücreleri	302
Yüz derisindeki nöral krista kök hücrelerinin kökeni	302
Gövde derisindeki nöral krista kök hücreleri ve diğer multipotent kök hücreler	303
Melanositler	303
Amniyon ve Plasenta Kaynaklı Kök Hücreler	304
Amniyon Zarı Eriteli Hücreleri	306
Amniyon Zarı ve Koryon Plakasındaki Mezenkim/Stroma Kök Hücreleri	307
Amniyon Sıvısındaki Kök Hücreler	309
Göbek Kordonu Kaynaklı Kök Hücreler	311
Stroma Hücrelerinin Kök Hücre Özellikleri	312
Göbek Kordonundaki Diğer Kök Hücreler	319

10. BÖLÜM YETİŞKİN KÖK HÜCRELER

Yetişkin Kök Hücreler	327
-----------------------------	-----

KISIM III

KÖK HÜCRELERİN YETİŞKİN VÜCUDUNDAKİ DAĞILIMI VE TEDAVİDEKİ YERLERİ

11. BÖLÜM KEMİKİLİĞİ VE KORDON KANI KÖK HÜCRELERİ

Prenatal Dönemde Hematopoez	334
Yetişkinde Hematopoez ve Hematopoetik Kök Hücreler	338
Hematopoetik Kök Hücre Türleri	339
Hematopoetik Kök Hücre Belirteçleri	341

Hematopoetik Kök Hücre ile Nişi Arasındaki İlişkiler	343
Hematopoetik Kök Hücrelerin Çoğalma Dinamikleri	345
Hematopoetik Kök Hücrelerin Mobilizasyonu ve Yerleşimi	345
Kordon Kanındaki Kök Hücreler	347
Kordon Kanındaki Hematopoetik Kök Hücreler	347
Kordon Kanındaki Mezenkimal Kök Hücreler	348
Kordon Kanındaki Multipotent Kök Hücreler	349
Kordon Kanı Kökenli Hücrelerin Klinik Önemi	350
Kordon kanı kaynaklı multipotent kök hücrelerin deneysel ve klinik olgularda kullanımı	351
Kordon Kanı Hücrelerinin Geleceği	352
Kordon Kanı Bankacılığı	353

12. BÖLÜM MEZENKİMAL KÖK HÜCRELER

Giriş ve Tanım	363
MKH'nin Vücut İçindeki Karşılıkları	366
MKH Kaynakları	369
Kemik İliği ve Kan Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler	370
KI-MKH'nin klinik amaçla ayrıştırılması, kültürü ve dondurulması	374
Kordon Kanı Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler	374
Yağ Dokusu Kaynaklı Mezenkimal Kök Hücreler	375
MKH'nin İmmünofenotiplendirilmesi	377
Temel Doku Uyumluluğu Kompleksi (MHC) Sınıf I ve Sınıf II	377
İşlev Analizleri: MKH'nin <i>in vitro</i> Farklılaştırılması	379
Kültür Ortamı ve Serumun Önemi	380
Osteojenik Farklılaşma	380
Kondrojenik Farklılaşma	383
Adipojenik Farklılaşma	385
Endotel Hücrelerine Farklılaşma	389
Düz Kas Hücrelerine Farklılaşma	392
Kardiyomyosite Farklılaşma	393
MKH'nin Diğer Hücre Türlerine <i>in vitro</i> Farklılaşması	393
Nörojenik farklılaşma	394
Hepatojenik farklılaşma	396
Çevre Faktörlerinin ve mikro RNA'ların MKH'nin Üzerine Etkisi	397
MKH'nin Yaşlanması ve Neoplaziye Dönüşümü	398
MKH'nin Parakrin Etkileri ve	

Doku Onarımındaki Rollerini.....	398
MKH'nin Dokuya Yerleşmesi.....	401
MKH'nin İmmün Sistemi Düzenleyici Etkileri	403
MKH'nin Tedavide ve Onarım Tıbbında Kullanımı.....	404
GVHH'de MKH Uygulaması.....	409
Sonuç.....	410

Uyarılmış Pluripotent Kök Hücreler	464
Kök Hücrelerin Kalpteki Etki Mekanizmaları	464
Kalp Hastalıklarının Hücre İle Tedavisi	465
Endotel Öncüsü Hücreler	467
Endotel Öncüsü Hücrelerin Tanımlanması	468
Tromboanjitis Obliterans'ın Tedavisinde Kök Hücrelerin Kullanımı	470

13. BÖLÜM KASVEİSKELETSİSTEMİNDEKİ KÖK HÜCRELER

İskelet Kası Kök Hücreleri.....	427
İskelet Kası Kök Hücre (Uydu Hücre)	429
Uydu hücrelerin moleküler işaretleri	430
İskelet Kasının Köken Aldığı Diğer Hücreler	433
İskelet Kasındaki Kök Hücre Nişi.....	434
Musküler Distrofilerde Kök Hücre Tedavisi.....	435
Miyoblast Nakli	435
Miyojenik Öncü Hücrelerin Nakli	437
Hematopoetik kök hücreler	437
Mezenkimal kök hücreler	438
Mezanjiyoblastlar	438
Pluripotent hücrelerle yapılacak tedaviler	439
Kıkırdak Kök Hücreleri ve Kıkırdağın Onarımı	439
Kıkırdağın Oluşumu ve Kondrositler	440
Kıkırdak Dokusunun Onarımı	442
Kemik Hücreleri ve Kemiğin Onarımı.....	445
Kemik Onarımında Kök/Öncü Hücrelerin Rolü ve Klinik Kullanımları.....	445

14. BÖLÜM KALPVEDAMARSİSTEMİNDEKİ KÖK HÜCRELER

Kalpteki Kök/Öncü Hücreler.....	453
c-Kit ⁺ Öncü Hücreler.....	455
Sca-1 ⁺ Öncü Hücreler	455
Yan Küme (Side Population) Hücreler	455
Kardiyopoetik Etkili Diğer Kök Hücreler.....	458
İskelet Kası Miyoblastları.....	459
Hematopoetik Kök Hücreler	460
Mezenkimal Kök Hücreler	461
Endotel Öncüsü Hücreler.....	463

15. BÖLÜM SİNİR SİSTEMİNDEKİ KÖK HÜCRELER

Sinir Dokusunun Gelişmesi	477
Embriyogenezde Nöral Kök Hücreler	480
Yetişkinde Nöral Kök Hücre Nişi ve RG Kökenli Astrositler	484
Oligodendrositlerin Oluşması.....	487
Nörogenezde Rol Alan Sinyal Molekülleri.....	488
Nörotrofinler	488
İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü	488
Fibroblast Büyüme Faktörü	488
Glutamat.....	488
Serotonin.....	489
Böbreküstü Bezi Steroidleri	489
Ovaryum Steroidleri	489
Nöral Kök Hücrelerin Kültür Özellikleri	489
İnsan ve Primat EKH'nin Nöral Farklılaştırılması ..	490
Nörodejeneratif Hastalıklarda Kök Hücrelerin Kullanımı.....	492
Parkinson Hastalığı (PH).....	493
Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS)	495
Alzheimer Hastalığı (AH).....	497
İnme.....	499
Omurilik Yaralanmalarında Kök Hücre Tedavisinin Yeri.....	500

16. BÖLÜM SİNDİRİM SİSTEMİNDEKİ KÖK HÜCRELER

Diş Kökenli Kök Hücreler	514
Diş Pulpası Kök Hücreleri (DPKH ve SDKH)	515
Periyodontal Ligament Kök Hücreleri (PDLKH) ..	518

Apikal Papilla Kök Hücreleri (APKH)	518
Dental Folikül Öncü Hücreleri (DFÖH)	519
Karaciğerin Kök Hücreleri ve Onarımı.....	520
Karaciğerin Kök/Öncü Hücreleri (Oval Hücreler)..	521
<i>Oval hücreler ve karaciğer kanseri</i>	524
Karaciğer Dışındaki Hücrelerden Hepatosit Geliştirilmesi	524
Karaciğerde Onarım.....	526
<i>Onarım sinyalleri</i>	526
<i>Besleyici maddelerin ve hormonların etkisi</i>	527
<i>Sitokinler</i>	528
Pankreasın Kök Hücreleri.....	528
Pankreasın Gelişmesi, Hücresel Yapısı ve İşlevleri..	528
β Hücrelerinin Yenilenmesi	531
β Hücrelerinin Yenilenmesinde Diğer Kaynakların Rolü	532
Pankreas Kök Hücrelerinin Yerinin Belirlenmesi...	533
Diabetes Mellitusun Hücre ile Tedavisi.....	535
EKH'nin İnsülin Üreten Hücreye Dönüştürülmesi	535
uPK Hücrelerinin İnsülin Üreten Hücreye Dönüştürülmesi.....	536
β hücreleri Dışındaki Hücrelerin β Hücrelerine Dönüştürülmesi.....	536
Diabetes Mellitusta Kök Hücre Tedavisinin Geleceği.....	538
Midenin Salgı Epiteli Kök Hücreleri	538
Mide Epitelinin Yapısı ve Mide Epitelindeki Kök Hücreler.....	538

17. BÖLÜM EPİTEL DOKULARINDAKİ KÖK HÜCRELER

Epidermis ve Keratinosit Kök Hücreleri.....	548
Epidermis ve Dermisin Gelişmesi.....	549
Keratinositler ve Epidermisin Katmanları.....	550
<i>Sitokeratin proteinleri</i>	552
Keratinosit Kök Hücrelerinden Epidermisin Oluşması	553
Farklı Çoğalma Yetkinliğine Sahip Keratinosit Klonları	556
Epidermis Çoğalma Birimi	558
Keratinosit Kök Hücrelerinde Klon Dönüşümü..	558
Keratinosit Kök Hücreleri Temelli Tedaviler	559
Yaygın Yanıklarda KerKH Nakli.....	561
Nakil Sonrasında Epidermisin Yenilenmesi.....	562
KerKH'nin Klinikte Kullanımı	563
Gelecekteki Gelişmeler ve Ekonomik Boyut	564

Sonuç.....	564
Meme Bezi ve Kök Hücreleri.....	565
Meme Bezinin Gelişimi ve Yapısı.....	565
Meme Bezindeki Kök Hücreler	567
Akciğerlerdeki Kök Hücreler	568

18. BÖLÜM TESTİS VE OVARYUMDAKİ KÖK HÜCRELER

Testisin Yapısı ve Spermatogonyal Kök Hücreler ...	577
Spermatogonyal Kök Hücrelerin Ortaya Çıkışı ve Özellikleri	580
Spermatogonyal Kök Hücre Nişi.....	581
Erkeklerde Germ Hücreleri Nişi Üzerine Etkili Hormonlar	581
Spermatogonyal Kök Hücrelerin Üreme Sürecindeki Dinamikleri	584
Ovaryumun Yapısı ve Ovaryumdaki Kök Hücreler..	587
Embriyoda Gametogenez ve Ovaryum Kök Hücre Nişi	590
Yetişkinin Ovaryumunda Yeni Folikül Oluşumu....	592
Kök ve Öncü Hücrelerden Yapay Gamet Üretimi...	594

19. BÖLÜM KANSER KÖK HÜCRELERİ

Kanser Kök Hücrelerinin Kökeni ve Oluşumu.....	604
<i>Varsayım 1: Kanser kök hücreleri normal kök hücrelerden kaynaklanır</i>	606
<i>Varsayım 2: Kanser kök hücreleri öncü hücrelerden kaynaklanır</i>	606
<i>Varsayım 3: Kanser kök hücreleri farklılaşmış hücrelerden kaynaklanır</i>	606
Kanser Kök Hücreleri Belirteçleri ve Hücre Dinamikleri	606
Kanser Kök Hücrelerindeki Sinyal Yolakları	608
Wnt/β-catenin Sinyal Yolağı	608
Sonic Hedgehog (Shh) Sinyal Yolağı	612
Notch Sinyal Yolağı.....	612
PI3K/Akt/mTOR Yolağı.....	613
Sitokinler, STAT ve NFκB Yolakları.....	614
Bmi1.....	614

Kanser Kök Hücre Nişi ve Metastaz	614
Kanser Kök Hücrelerini Hedef Alan	
Tedavi Yaklaşımları	615
DNA Hasarı Yanıtı	616
DNA'nın onarımı ve kanser	618
ABC Taşıyıcıları ve Çoklu İlaç Direnci	618
Wnt/ β -catenin Sinyal Yolağının Baskılanması	620
Non-steroid anti-inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar	620
D vitamini	621
Antikor temelli tedavi yaklaşımları	621
Küçük moleküllü inhibitörler	621
Kanser İlaçlarına Direnç ve ABC Taşıyıcılarının	
Engellenmesi	622
Işın Tedavisine (Radyasyon) Direnç	623
Epitel Mezenkim Geçişinin (EMG) Durdurulması	623
Aldehit Dehidrogenaz Etkinliğinin Baskılanması	624
MikroRNA'nın Hedeflenmesi	624
Sonuç	624

EKLER

Ek 1 - Kök Hücre Belirteçleri	635
Ek 2 - CD Listesi	647
Ek 3 - Sitokinler	673
Ek 4 - İnsan Vücudunda Bulunan Hücre Tipleri	679
Ek 5 - Kök Hücre Alanındaki Tarihsel Gelişmeler ..	687

DİZİN

Dizin	701
-------------	-----

ÖNSÖZ

(Birinci Baskı)

Bir yandan embriyoloji ve hücre biyolojisindeki ilerlemeler, diğer yandan hastalıkların kişiye özel yöntemlerle tedavi edilmeye yönelik girişimlerin artması, organizmanın gelişmesi ve yaşamını sürdürmesini sağlayan kök hücreleri, yaşam bilimleri alanında en çok çalışılan konulardan birisi hâline getirdi. Kuşkusuz, bu alanın öncüleri, bundan yaklaşık 35 yıl önce, ilk tüp bebek uygulamasıyla dünyaya getirilen ve bugün sayıları milyonlara ulaşan bireylerin, yaşamını sağlıklı biçimde sürdürüyor olmasını sağlayan bilgi birikimini ve teknolojiyi kullandı. Besi hayvanları ve nesli koruma altına alınmaya çalışılan hayvan türleri için çekirdek nakli ve tedavi amacıyla uygulanan klonlama teknolojileri de kök hücre çalışmalarına önemli destek sağladı, öyle ki geldiğimiz noktada, bu alanları birbirinden kesin çizgilerle ayırmak artık söz konusu değil.

Çok değil, bundan 20 yıl öncesine kadar yetişkin organizmada sadece bir tür kök hücre bulunduğu varsayılıyordu - hematopoetik kök hücre. Şimdilerde ise embriyo döneminde gördüğümüz birçok kök ve öncü hücrenin yetişkin organizmadaki karşılıklarını, kalıntılarını bulmaya çalışıyoruz, bir bölümünü de buluyoruz doğrusu. Ancak çoğu kez, “kök hücre” teriminin gereksiz yerde ve doğru kullanılmadığını da izliyoruz. “Kök hücre”, kuşkusuz tek bir hücreyi tanımlamıyor; farklı düzeylerde farklılaşma ve çoğalma yetenekleri kazanmış, birbirinden çok farklı yapı ve gelişim süreçlerindeki hücreleri bu kapsam altına alıyoruz. Bu nedenle, kök hücre kavramını da, hücre ve hatta bulunduğu doku veya gelişim süreci özelinde değerlendirmemiz gerekiyor.

Kök hücreler üzerine yapılan çalışmaların bu denli artması, birçok ülkede, hücre üretme, işleme ve saklama şirketlerinin sayısının son yıllarda âdeta patlaması, deneyimli akademisyenlerin bu şirketlere kayması, bu hücrelerin önümüzdeki dönemde tıp alanında “kök hücre temelli tedaviler” adıyla yeni bir akımın başlayabileceğini göstermekte. Özellikle yaşam süresinin uzamasıyla ortaya çıkan dejeneratif hastalıklar, milyonları ilgilendiren doku ve organ yaralanmaları veya kayıpları, kanserin oluşumunda kök hücrelerin rollerinin belirlenmeye başlaması, bu alandaki çalışmaların bir süre daha büyük bir hızla süreceği izlenimini vermekte.

Tüm gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi, ülkemizde de özellikle tıp, veterinerlik ve biyoloji alanlarında çalışan araştırmacıların bir bölümünün ilgisinin son yıllarda kök hücre alanına doğru kaydığını gözlemekteyiz. Ardı ardına yapılan sempozyumlar, uzmanlık alanlarına yönelik kongrelerde kök hücre oturumlarının düzenlenmesi, uygulamaya yönelik kurslar, araştırma desteği sunan kurumlara kök hücreyle ilgili başvuruların sayısındaki belirgin artış, bunun en tipik göstergesi olarak kabul edilebilir. Yanı sıra, üniversitelerde bu konuya ilişkin özel araştırma ve tedavi birimlerinin açılması; enstitü ve merkezlerin kuruluyor olması, bu alana olan ilginin giderek arttığının en somut delili olmakta. Kök hücre kullanılarak yapılacak olan girişimlerin önünde bekleyen tıbbi, teknolojik ve etik sorunlarla yeni yeni yüzleşen bilim insanlarının, abartısız ve gereğinden fazla umut vermeden söz konusu alanda öncü çalışmalara imza atmak için birbiriyle yarıştığını, öte yandan söz konusu hücreleri elde etmek, işlemek, depolamak ve gerektiğinde kullanılacak merkeze nakletmek için “anahtar teslimi” hizmet vermeye hazırlanan özel kuruluşların ruhsat alma ve pazar payını artırma çabası içine girdiğini görüyoruz.

Tüm bunlar olagelirken, özellikle konuyla yeni ilgilenmeye başlayanlar için, dilimizde kaleme alınmış, kaynak niteliğinde bilgi bulmanın güçlüğü de fark edilmeye başladı. Kurs notları, kongre bildirileri ve TÜBA gibi kurumların konuyu kısıtlı ele alan yayınları dışında günümüzde, kök hücre alanının tümünü ele alan bir kaynak kitap eksikliğinden yola çıkarak elinizdeki kitap hazırlandı. Bu kitaba konu olan, sadece organizmanın tek bir hücresi değil, yaşamın başlangıcında ortaya çıkıp tüm yaşam boyunca işlev görev bir dizi hücrenin temel biyolojik özellikleri, vücuttaki dağılımları ve günümüzdeki tedavi amacıyla kullanımları olduğu için, belki de ilk kez, bu denli farklı disiplinden gelen kişilerin ortak ilgi noktası olmayı başardı.

Bilim dili, bugün, bilindiği üzere, büyük oranda İngilizcenin etkisi altına girmiş durumda. Öyle ki, birçok protein ve benzeri biyomolekülün ismi İngilizce'den türetilmeye başlandı. Örneğin, CREM proteini, yani açıkça yazmak gerekirse *cAMP-responsive element modulator* ve her gün bunun gibi onlarcası karşımıza çıkmakta. Bu durumda, İngilizceden başka bir dilde kitap, rapor, tez, makale kaleme almak; gerektiğinde bu terimleri Türkçede okunduğu gibi yazmak yerine, taşıdığı anlamı yitirmeden Türkçeye çevirmek; bunun yanı sıra, yabancı literatürü izlemek isteyenler için de yaygın kullanılan İngilizcedeki karşılığını da ek olarak vermek gerekmektedir. Bu kitapta da bu yol izlenmiştir; birçok terim ve tanımlama, olabildiğince Türkçeleştirilmiştir; yabancı dildeki isim ve sıfat kökleri yerine (örneğin; “embriyonik” demek yerine “embriyo”; “intestinal” demek yerine “bağırsak” demek vb.) Türkçe isim ve sıfat tamlamaları kullanılmış, ancak parantez içinde ve *italik* olarak yabancı dildeki karşılıkları da verilmiştir. Çok yaygın kullanılan yabancı terimlerse değiştirilmemiştir (örneğin; pluripotent). Genel yazım kuralı gereği, gen isimleri *italik* olarak, kodladıkları proteinler dik yazıyla yazılmışlar; protein kaynağı hayvansa küçük harfle, insansa büyük harfle yazılmıştır. Ancak birçok protein için bu ayrımı yapmak mümkün olamadığından küçük harf kullanımı tercih edilmiştir. Bazı proteinlerin kısaltılmasının ise kökeninden bağımsız olarak büyük harfle yazıldığını göreceksiniz (GATA, STAT vb.). Proteinlerin birçoğu orijinal isimleriyle bırakılmış (örneğin; cadherin), ancak yıllardır çok yaygın kullanılanları ise ya Türkçeye çevrilmiş (örneğin; hücrelerarası yapışma molekülü) ya da okunduğu gibi yazılmıştır (örneğin; reseptör tirozin kinaz) Türkçedeki yazım kuralları için www.tdk.gov.tr adresi kullanılmıştır.

Zaman içinde bu kitapta sunulan bilgilerin ve araştırma sonuçlarının eskiyeceği, belki de bazılarının geçerliliğini yitireceği bilinse de, temel kavramların on yıllar boyunca değişmeyeceğini öne sürmek mümkün gözükmemektedir. Yukarıda özetlendiği gibi, en hızlı gelişen araştırma alanlarından birisi olmasına karşın, kök hücrelerin kökenini, davranış biçimlerini ve hatta organizmadaki dağılımlarına ilişkin bilgilerimizi anlaşılabilir bir sistem içinde okuyucuya sunmak oldukça karmaşık bir dizi bilgiyi bir araya getirmeyi gerektiriyor. Birçok tanımın üst üste çakıştığını, gelişim biyolojisi açısından uzun yıllardır bilinen bazı kavramların şimdilerde başka terimlerle anıldığını, bazı tanımlamalarda ve ölçütlerde fikir birliğine varılamadığını fark edebilirsiniz. Bu da bu kitabın belli aralıklarla yenilenmesi gerektiğinin sinyallerini şimdiden ortaya koyuyor.

Yararlı olması ümidiyle.

Prof.Dr. Alp Can

Ankara - 2013

ÖNSÖZ

(İkinci Baskı)

Birinci baskısı 2014 yılında okuyucuyla buluşan **KÖK HÜCRE. Biyolojisi, Türleri ve Klinik Kullanımları** geçtiğimiz yedi yıl içinde sizlerden çok büyük ilgi gördü. Satış grafiklerini izlemesem de bana ulaşan geri bildirimlerin zaman içindeki seyri yayınlandıktan özellikle bir iki yıl sonra çok yaygın okunmaya başladığını gösterdi. O kadar çok beğeni aldım ki, bunları buraya taşımam çok zor. Birçok üniversitede yüksek lisans ve doktora programlarının temel kitabı olduğunu mutlulukla öğrendim.

Öncelikle mezuniyet sonrası öğrencilerini ve uzmanları hedefleyerek yazmış olduğum bu kitap, özellikle tıp fakültesi eğitimlerinde giderek popülerleşen ve adından çok söz ettiren kök hücrelerden sonra öğrencilerimizin de ilgisini çekmeye başladı. Son yıllarda kök hücre konusunda çok sayıda öğrenci topluluğu kuruldu. Bunların yapmış olduğu sempozyumlarda imzaladığım kitapların öğrenciler tarafından da büyük ilgiyle okunduğunu görmek beni çok memnun etti. Buradan yola çıkarak kitabın yanı sıra daha güncel bir kaynak olabilmesi amacıyla 2014 yılından başlayarak **Kök Hücre E-Bülteni'ni (KHB)** yayınlamaya başladık. Kitap temel ve kapsamlı bilgileri akademik düzeyde sunarken **KHB** günceli daha samimi bir dille kısaca sunma görevini üstlendi. 2021 itibariyle 40. sayısına ulaşan **KHB'nin** izleyicisi de 2500'ü aşmış durumda.

Benim cephemden bakıldığında kök hücre alanındaki yazı faaliyetleri hiç kesilmeden sürmek zorunda. Ancak diğer akademik faaliyetler ve her geçen gün artan iş yükümüz zaman zaman bu yazım görevlerimizi tehdit etme noktasına geliyor. Öye yandan, kitaba olan yoğun talep, 2020 itibariyle ilk baskısının (3000 adet) tükenmesine neden oldu. Akademisyen Kitabevi ve diğer dağıtıcılar stoklarındaki kitapları sonuna kadar tükettikleri bilgisini bana iletiler. Lisans öğrencilerimizin ve bu alana katılan yeni yüksek lisans, doktora ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin artan talepleri üzerine kitabı yeniden basma kararı aldım. Bunu yaparken dış görünümünü yenilemenin yanı sıra gözüme çarpan yazım hatalarını düzelttim ve Ek-5'teki gelişmeleri güncelledim. Kitabın bu haliyle bir süre daha bu alandaki bilgi boşluğunu karşılayabileceğini düşünüyorum. Bundan sonraki aşama, kitabın güncel bilgilerle yeniden ele alınarak 3. baskısını yazmak olacaktır.

O günleri de görmek ümidiyle.

Prof.Dr. Alp Can

Ankara - 2021

TEŞEKKÜR

Her ne kadar, bu kitabın kapağında sadece bir tek isim yer alsa da, böylesi bir projeyi gerçekleştirmek için gerekli laboratuvar deneyimi ve bilgi birikiminin ortaya çıkmasına yardımcı olan, birlikte çalıştığım çok sayıdaki bilim insanına burada teşekkür etme ayrıcalığına sahibim.

İrili ufaklı olsa da, bu kitap benim kaleme aldığım yedinci kitap olarak sırada yerini alıyor. Her zaman olduğu gibi özel yaşantımdan çaldığım zamanları bu kitabı yazmak için kullandığım için sevgili eşim Prof. Dr. **Ufuk Can**'a ve biricik kızım **Selin** ve oğlum **Barış**'a teşekkür ederim. Yazım süresini görece kısa tutarak (yaklaşık 1,5 yıl) onlarla paylaştığım saatleri uzatmaya çalıştığımı düşünsünler isterim. Kendileri muhtemelen bu teşekkür sayfalarını okumaktan çoktan vazgeçmiş olsalar da onların desteğini arkamda hissetmek bana güç verdi. Eşimin neredeyse bütün kitabı okuyarak yaptığı bilimsel katkıya ayrıca teşekkür ederim.

1990'ların başından itibaren bugünkü hâline gelene kadar sorumlusu olduğum üreme biyolojisi ve kök hücre laboratuvarlarında birlikte çalıştığım tüm öğrencilerimin isimleri bu sayfada yer almak zorundalar. 1990'lı yılların ortalarından başlamak gerekirse sevgili Dr. **Ayça Işık** ve Doç. Dr. **Olcay Semiz**'e; 2003 yılında kök hücre konusundaki çalışmalara başladığımız sevgili Doç. Dr. **Özgür Çınar**, Dr. **Serçin Karahüseyinoğlu** ve Dr. **Sinan Özkavukcu**'ya ve son uzmanlık öğrencim olan sevgili Dr. **Zeynep Gülhan**'a; Biyoteknoloji Enstitüsü öğrencilerim sevgili **Deniz Balcı**, **Ayşe Yüzbaşıoğlu**, **Duru Aras** ve **Hakan Coşkun**'a; Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencilerim olan sevgili **Pınar Akpınar Oktar**, **Aynur Karadağ** ve **Rıza Dastouri**'ye; bir ara bizlerle birlikte çalışan sevgili **Banu Boz**, **Gonca Koçancı**, **Esra Oktay**'a; yıllardır bizleri hiçbir zaman dokusuz bırakmayan sevgili Doç. Dr. **Fadıl Kara**'ya teşekkür ederim. Kendi konularındaki bölümleri gözden geçirerek değerli katkılar yapan Prof. Dr. **Sibel Yıldırım**'a, Doç. Dr. **Hilal Özdağ**'a, Prof. Dr. **Ali Uğur Ural**'a, Doç. Dr. **Utku Ateş**'e; benimle yıllardır aynı koridoru paylaşan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerine, uzmanlarına, asistanlarına ve teknisyenlerine teşekkür ederim.

Yıllardır süren kesintisiz çalışmalarımız, kuşkusuz çok sayıdaki kurumun desteğiyle gerçekleşti. Bu bağlamda, Ankara Üniversitesi, BAP, TÜBİTAK-SBAG, Devlet Planlama Teşkilatı, Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı yöneticisi ve çalışanlarına teşekkür ederim. Yanı sıra yayıncım Sn. **Yasin Dilmen** ve kitabın elinizdeki biçimini almasına yardımcı olan Sn. **Dilek Meraki**'ye teşekkür ederim.

Son ve büyük teşekkürlerim de çok sevgili **annem** ve **babama**. Kök hücrelerimi onlardan aldım...