

## KÖK HÜCRENİN TANIMI VE TARİHÇESİ

Gözde Özge ÖNDER<sup>1</sup>Özge CENGİZ MAT<sup>2</sup>

## GİRİŞ

Kök hücreler, bir canlının vücudunda kendini yenileyerek çoğalabilen ve ihtiyaç halinde diğer hücrelere farklılaşabilen hücrelerdir. Dolayısıyla organizmayı oluşturan ilk hücrelerde bu tanıma dahil olmaktadır.<sup>1</sup> Kök hücreler, kökeni oldukları dokuları oluşturmak üzere farklılaşabilmelerine ek olarak özel uyarı aldıklarında da farklı doku hücrelerine dönüşebilme yeteneğine sahiptirler.<sup>2</sup>

## KÖK HÜCRE TARİHİ

Kök hücre ile ilgili araştırmalar kök hücre teriminin ilk olarak geçtiği 1868 yılına dayanmaktadır. Bu yılda Ernst Haeckel'in organizmanın evrimini tanımlamaya yönelik yaptığı çalışmasında "Stammbäume" (kök/soy ağacı) ismini hazırladığı filogenetik ağaçlar için kullanmıştır.<sup>3,4</sup> Ayrıca çok hücreli canlıların atası olan ilk hücreyi "Stammzelle" (kök hücre) olarak isimlendirmiştir. Buradan yola çıkarak zigotun kök hücre olarak tanımlanmasını kitabında (Anthropogenie, 3. Baskı) önermiştir. Aslında bu tanımlamalarıyla Haeckel, evrimden embriyolojiye karakteristik sıçramalarından birini yapmış oldu.<sup>5</sup> 19. yy'ın sonlarına doğru embriyodaki daha özelleşmiş

hücrelere yol açabilen ayrı bir hücreye atıfta bulunan kök hücre teriminin kullanımı, August Weismann'ın embriyoloji çalışmalarında "germ plazma"nın devamlılığı olarak ifade edildi. Weismann, bir nesilden diğerine aktarılan germ plazmasının, embriyonik gelişim sırasında erken dönemde vücudun geri kalanından (somatik hücreler) farklı olacak özelleşmiş hücrelere (eşey hücreler) ayrıldığını öne sürdü.<sup>6</sup> 1896 gibi erken bir tarihte Pappenheim, hem kırmızı hem de beyaz kan hücrelerine yol açabilen bir öncü hücreyi tanımlamak için kök hücre terimini kullandı.<sup>7</sup> 1909 yılında ise Berlin Hematoloji Derneği'ndeki konuşmasında St. Petersburg'lu bir histolog olan Alexander Maximow, memelilerin embriyolojik ve doğum sonrası yetişkinlik yaşamları boyunca tüm kan hücrelerinin "lenfosit"lerden kaynaklandığından bahsetti ve lenfositleri "genel kök hücre" olarak tanımladı.<sup>8</sup> 1956 yılında Nowell ve arkadaşları, sıçan kemik iliği hücrelerini X- ışını almış farelere verdikten sonra hücrelerin çoğaldıklarını ve işlevlerini yerine getirdiklerini göstermişlerdir. Yine Barnes ve arkadaşları 1956 yılında letal ışınlama yöntemiyle farelerde lösemi oluşturmuşlar ve onlara kemik iliği transplantasyonu yapmışlardır.<sup>9</sup> 1957'de Thomas ve Ferrebee, insanda ilk kemik iliği naklinin gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacı-

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD., gozdekorkmaz@erciyes.edu.tr, ORCID ID:0000-0002-0515-9286

<sup>2</sup> Arş. Gör., Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD., ozgemat@erciyes.edu.tr, ORCID ID: 0000-0003-4638-6116

turmak için çeşitli optimizasyonların yayınlanmasıyla olağanüstü bir hızda ilerledi. İnsan embriyolarını kullanmaya gerek olmadan alternatif bir insan pluripotent kök hücre kaynağı sağlayarak EKH'larla ilişkili bazı etik kaygıları azaltmıştır.<sup>44</sup> 2008, nöral kök hücrelerin keşfiyle Sam Weiss, Gairdner Ödülü'nü kazandı.<sup>45</sup> 2008, Chung ve ark. sekiz hücreli embriyodan biyopsi alınan tek bir blastomerden 5 insan EKH hattını başarılı bir şekilde türetmiştir.<sup>46</sup> 2009, John Gurdon ve Shinya Yamanaka, nükleer yeniden programlama alanındaki çalışmalarından dolayı Lasker Ödülü'ne layık görüldü. Yamanaka ayrıca Gaardner Ödülü'nü kazandı.<sup>47</sup> 2010, m-RNA'nın transfeksiyonu ile oluşturulan İPKH doğrudan kalp kasına, kan hücrelerine ve nöronlara yeniden programlanan yetişkin kök hücreler tanımlandı.<sup>48,49</sup> 2011, multipotent insan kan kök hücreleri tanımlandı. Bu hücreler kan sistemindeki tüm hücre türlerini oluşturabilme yeteneğine sahiptir.<sup>50</sup> 2012, John Gurdon ve Shinya Yamanaka, olgun hücrelerin pluripotent duruma yeniden programlanabileceğini buldukları çalışmayla Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü'ne layık görüldü. Yamanaka, olgun hücrelerin, 4 yeniden programlama faktörü (c-Myc, Klf4, Oct3/4 ve Sox2) getirerek herhangi bir hücre tipine farklılaşabilen pluripotent kök hücreleri indüklemek için yeniden programlanabileceğini keşfetti.<sup>51</sup> 2015, bilim adamları hala hücreleri daha da olgunlaştırmak için kullanılacak faktörleri belirlemek için çalışmalar yürütmektedir. Bu anlamda, farklılaşmış bir hücrenin tam 'olgunlaşma seviyesini' belirlemeye yardımcı olacak çalışmalar yürütülmüştür. İnsan cenin ve yetişkin organlarının transkriptomik verilerini içeren ve farklılaşmış hücrelerin transkripsiyonel profilini farklı gelişim aşamalarındaki *in vivo organlarla karşılaştıran bir platform olan KeyGenes kullanılmaktadır*. Örneğin, bu platform, böbrek organoidlerinin böbreğe farklılaşmasının aslına uygunluğunu göstermek için kullanıldı, kullanılan farklılaşma protokolünün hızlı ve güvenilir bir şekilde ölçülmesini sağladı ve 16 günlük farklılaşmanın ardından organoidlerin birinci trimes-

ter böbreklerine benzediğini ortaya koydu. Farklılaşma protokollerinin kalitesini ve verimliliğini artırmaya yardımcı olmak için olgunlaşmanın her aşamasında üretilen sinyalleri ve spesifik hücre tiplerini anlamamıza kesinlikle katkıda bulunacak bir diğer girişim, insan organlarından tek hücreli transkriptomik veriler üretecek olan İnsan Hücre Atlası projesidir.<sup>52,53</sup> 2016 yılında, yapılan bir çalışmada yetişkin insan fibroblastlarından dönüştürülmüş insan pankreas  $\beta$  benzeri hücrelerin elde edildiği gösterilmiştir.<sup>54</sup> 2017 yılında, insan PKH'larının domuzda bir insan pankreası geliştirebilecek şekilde mutant domuz blastosistlerine entegre olma potansiyeline dayalı çalışma yapılmıştır. Kimerik domuz embriyolarıyla ilgili yapılan bu çalışmanın organ eksikliğini gidermek için önemli etkileri olabilir.<sup>55</sup> 2018, Şangay'daki Çinli bilim adamları, somatik hücre nükleer transferi (SCNT) tekniği kullanarak iki dişi makak maymununu klonlamak için fetal fibroblastların başarılı bir şekilde kullanıldığını duyurdu. Böylece SCNT tekniğiyle klonlanacak ilk primatları oluşturdular.<sup>56</sup> 2020 yılı mayıs ayında, Covid-19 hastalarına uygulanan mezenkimal kök hücre tedavisinin başarılı sonuçlarına ait ilk veriler paylaşılmıştır.<sup>57</sup>

## KAYNAKLAR

1. Can A. (2014). Kök Hücre Biyolojisi, Türleri ve Tedavide Kullanımları. Akademisyen Tıp Kitabevi: Ankara.
2. Karşahin T. Embriyonik Kök Hücreler. Erciyes Üniversitesi Vet Fakültesi Derg. 2012; 9: 65-71.
3. Haeckel, E. (1868). Natu" rliche Scho" pfungsgeschichte. Georg Reimer, Berlin.
4. Haeckel, E. (1874). Anthropogenie. (1st edn) Wilhelm Engelmann, Leipzig.
5. Haeckel, E. (1877). Anthropogenie, (3rd edn) Wilhelm Engelmann, Leipzig.
6. Weismann, A. (1885). Die Continuita" t des Keimplasmas als Grundlage einer Theorie der Vererbung. Gustav Fischer, Jena.
7. Pappenheim A. Ueber entwicklung und ausbildung der erythroblasten. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin. 1896; 145: 587-643.
8. Konstantinov IE. In search of Alexander A. Maximow: the man behind the unitarian theory of hematopoiesis. Perspect Biol Med. 2000; 43: 269-76.

9. Barnes DWH, Corp MJ, Loutit JF, Neal FE. Treatment of murine leukemia with X-rays and homologous bone marrow: preliminary communication. *Br Med J*. 1956; 2: 626-7.
10. Thomas ED, Lochete HL, Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med*. 1957; 257:491-6.
11. Trounson, A.O., Gardner, D.K., Baker, G., Barnes, F.L., Bongso, A., Bourne, H., Calderon, I., Cohen, J., Dawson, K. Et al. (2000). *Handbook of in vitro fertilization*. CRC Press, Washington.
12. Becker AJ, Mc CE, Till JE. Cytological demonstration of the clonal nature of spleen colonies derived from transplanted mouse marrow cells. *Nature*. 1963; 197: 452-4.
13. Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat. Res*. 1961; 14: 213-22.
14. Till JE, McCulloch EA, Siminovitsh L. A Stochastic Model Of Stem Cell Proliferation, Based On The Growth Of Spleen Colony-Forming Cells *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1964; 51: 29-36.
15. Sağsöz H, Ketani MA. Kök Hücreler. *Dicle Üniversitesi Vet Fakültesi Derg*. 2008; 1: 29-33.
16. Edwards RG, Bavister BD, Steptoe PC. Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature*. 1969; 221: 632-5.
17. Cheng, M. Hartmann Stahelin (1925-2011) and the contested history of cyclosporin A. *Clin. Transpl*. 2013; 27: 326-9.
18. Thomas ED, Storb R, Fefer A, et al. Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. *Lancet*. 1972; 1: 284-9.
19. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol*. 1976; 4: 267-74.
20. Steptoe A. *Biology: Changing the world – a tribute to Patrick Steptoe, Robert Edwards and Jean Purdy, Human Fertility*. 2015; 18 (4): 232-3.
21. Tanyeli A, Aykut G, Demirel AO, Akçaoğlu T. Hematopoietik Kök Hücre Nakli ve Tarihiçesi. *Arşiv Kaynak Tarama Derg*. 2014; 23: 1-7.
22. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981; 292: 154-6.
23. Martin GR. Isolation of a pluripotent cell line from early mouse embryos cultured in medium conditioned by teratocarcinoma stem cells. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1981; 78: 7634-8.
24. Tavmergen E., Şahin G. (2013) *Tüp Bebek Merkezleri In: Erkek Üreme Sistemi Hastalıkları ve Tedavisi*. İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, ss: 861-7.
25. Andrews PW, Damjanov, I., Simon, D., et al. Pluripotent embryonal carcinoma clones derived from the human teratocarcinoma cell line Tera-2. *Differentiation in vivo and in vitro*. *Lab. Invest*. 1984; 50: 147-62.
26. Andrews PW. Human teratocarcinomas. *Biochim. Biophys. Acta*. 1988; 948: 17-36.
27. Pera MF, Cooper S, Mills J, Parrington JM. Isolation and characterization of multipotent clone of human embryonal carcinoma cells. *Differentiation*. 1989; 42(1): 10-23.
28. Caplan AI. Mesenchymal stem cells. *J Orthop Res*. 1991; 9: 641-50.
29. Bongso A, Fong CY, Ng SC, Ratnam SS. Blastocyst transfer in human in vitro: fertilization; the use of embryo co-culture. *Cell Biol. Int*. 1994; 18: 1181-9.
30. Bongso A, Fong CY, Ng SC, Ratnam S. Isolation and culture of inner cell mass cells from human blastocysts. *Hum. Reprod*. 1994; 9: 2110-7.
31. Thomson JA, Kalishman J, Golos TG, et al. Isolation of a primate embryonic stem cell line. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1995; 92: 7844-8.
32. Thomson JA, Kalishman J, Golos TG, Durning M, Harris CP, Hearn JP. Pluripotent cell lines derived from common marmoset (*Callithrix jacchus*) blastocysts. *Biol. Reprod*. 1996; 55: 254-9.
33. Campbell KH, McWhir J, Ritchie WA, Wilmut I. Sheep cloned by nuclear transfer from a cultured cell line. *Nature*. 1996; 380: 64-6.
34. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, et al. Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts. *Science*. 1998; 282(5391): 1145-7.
35. Reubinoff B, Pera M, Fong CY, et al. Embryonic stem cell lines from human blastocysts: somatic differentiation in vitro. *Nat Biotechnol*. 2000; 18: 399-404.
36. Ahmad I, Tang L, Pham H. Identification of neural progenitors in the adult mammalian eye. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2000; 270: 517-21.
37. Toma JG, Akhavan M, Fernandes KJ, et al. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nature Cell Biology*. 2001; 3: 778-84 .
38. Singh SK, ID Clarke, M Terasaki, et al. Identification of a cancer stem cell in human brain tumors. *Cancer Research*. 2003; 63: 5821-8.
39. Schulz TC, Noggle SA, Palmarini GM, et al. Differentiation of human embryonic stem cells to dopaminergic neurons in serum-free suspension culture. *Stem Cells*. 2004; 22(7): 1218-38.
40. Soltysova A, Altanerova V, Altaner C. Cancer stem cells. *Neoplasma*. 2005; 52(6): 435.
41. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from Mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 126. 2006; 663-676.
42. Hansen T. The Nobel Prize in physiology or medicine 2007. *Scand J Immunol*. 2007; 66(6): 603.
43. Ricci-Vitiani L, Lombardi D, Pilozzi E. et al. Identification and expansion of human colon-cancer-initiating cells. *Nature*. 2007; 445: 111-15.
44. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*. 2007; 131:8 61-72.
45. Kondro W. Gairdner winners bumped to \$100 000 next year. *Canadian Medical Association Journal*. 2008; 178(9): 1124-5
46. Chung Y, Klimanskaya I, Becker S, et al. Human embryonic stem cell lines generated without embryo destruction. *Cell Stem Cell*. 2008; 2(2): 113-7.

47. Rossant J. Reprogramming to pluripotency: from frogs to stem cells. *Cell*. 2009;138(6):1047-50.
48. Amabile G, Meissner A. Induced pluripotent stem cells: current progress and potential for regenerative medicine. *Trends in Molecular Medicine*. 2009; 15: 59–68.
49. Patel M, Yang S. Advances in reprogramming somatic cells to induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2010; 6: 367–80.
50. Smukler SR, Arntfield ME, Razavi R, et al. The adult mouse and human pancreas contain rare multipotent stem cells that express insulin. *Cell Stem Cell*. 2011; 8: 281–293.
51. Johnson MH, Cohen J. Reprogramming rewarded: the 2012 Nobel Prize for Physiology or Medicine awarded to John Gurdon and Shinya Yamanaka. *Reprod Biomed Online*. 2012; 25(6): 549-50.
52. Roost MS, van Iperen L, Ariyurek Y, et al. KeyGenes, a Tool to Probe Tissue Differentiation Using a Human Fetal Transcriptional Atlas. *Stem Cell Reports*. 2015;4(6):1112-24.
53. Takasato M, Er PX, Chiu HS, et al. Kidney organoids from human iPS cells contain multiple lineages and model human nephrogenesis. *Nature*. 2015; 526(7574): 564-8.
54. Zhu S, Russ HA, Wang X, et al. Human pancreatic beta-like cells converted from fibroblasts. *Nat Commun*. 2016; 7.
55. Wu J, Platero-Luengo A, Sakurai M, et al. Interspecies chimerism with mammalian pluripotent stem cells. *Cell* 2017; 168: 473– 486 e415.
56. Liu Z, Cai Y, Wang Y, et al. Cloning of Macaque Monkeys by Somatic Cell Nuclear Transfer. *Cell*. 2018; 172: 881-7.e7.
57. Ozkan S, Koyuturk M. Mesenchymal Stem Cell Therapy and New Approaches in Covid-19 Patients. *Cerrahpasa Med J*. 2020; 44: 57-64.