

KÖK HÜCRE BİLİMLERİNDE GÜNCEL TANIMLAR

Canan TOSUN ÜSTÜN¹Gökçen TOSUN DİNÇ²

GİRİŞ

Kök hücre biyolojisi ve Rejeneratif Tıp alanlarında yaşanan gelişmeler, kök hücrelerin çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanımlarını gündeme getirmiştir. Hücresel ürünlerle tedavi fikri, insanlık tarihi boyunca transplantasyon düşüncesi ile başlamış, hatta Zeus tarafından cezalandırılan Prometheus'un hikayesi ile mitolojide yerini almıştır. Modern Dünya'da ise kök hücre çalışmalarını belki de ilk kez gerçekleştiren, “*insan ömrünü uzatmanın yolunun doğum sonrası atılan plasentalarda ve kordon hücrelerinde olduğunu*” söyleyen araştırmacı Ord. Prof. Dr. Süreyya Tahsin Aygün'dür. 1950'lerde başlayan kök hücre çalışmaları günümüz tıbbında hücresel tedaviler şeklinde yerini almıştır.^{1,2}

KÖK HÜCRE TANIMI

Kök hücreler, mitotik hücre bölünmesi yoluyla kendilerini yenileyebilen ve çok çeşitli özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilen benzersiz bir hücre popülasyonudur. Çoğalabilme (**proliferasyon**), kendi kendini yenileme (**self-renewal**) ve farklılaşma (**diferansiyasyon**) kök hücreleri diğer hücrelerden ayıran temel özelliklerdir.^{1,3}

Kök Hücrelerin Sınıflandırılması

Potensine Göre Kök Hücreler ve Potens Tanımı

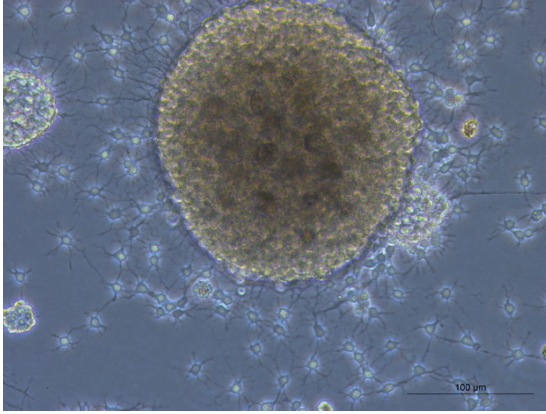
Kök hücrelerin birden fazla hücre tipine farklılaşma yeteneği “**potens**” olarak adlandırılır ve kök hücreler, kökenlerinin yanı sıra farklılaşma potansiyellerine göre de sınıflandırılırlar. Bütün kök hücreler, farklılaşma potansiyellerine bağlı olarak beş gruba ayrılır: toti- (omni-), pluri-, multi-, oligo- ve unipotent.^{1,3}

Totipotent veya omnipotent hücreler, embriyonik ve ekstraembriyonik dokulara farklılaşabilir, tam ve canlı bir organizma oluşturabilirler. Totipotent sözcüğü kelime anlamı olarak “her şey olma potansiyeline sahip” anlamını taşır. Zigot, totipotent hücreye tek örnektir. Sınırsız farklılaşma yeteneğine sahip olan bu hücreler embriyo ve embriyo dışı membranların kaynağını oluşturan kök hücre türleri olarak tanımlanırlar. Totipotent hücreler döllenmenin 5-6. gününden sonra bölünüp farklılaşarak blastosisti oluştururlar.^{1,4,5}

Blastosistin iç tabakasında yer alan hücre kitlesi, potensi yani farklılaşabilme kabiliyeti daha düşük olan ancak Rejeneratif Tıp alanı için daha

¹ Uzm. Dr., Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi BD., drcananustun@hotmail.com, ORCID iD: 0000-0002-5637-1148

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Mikrobiyoloji AD., gokcendinc@erciyes.edu.tr, ORCID iD: 0000-0002-9184-5003



Resim 1. Rat hipokampusünden izole edilerek kültür- lenen nörosfer ve blastik nöronlar, nörogenez süreci. (Prof. Dr. Gökçen Dinç ve Uzm. Vet. Hek. Fatih Serdar Şahin'in arşivinden hücre kültür fotoğrafı, Invert Mikroskop, x40)

KANSER KÖK HÜCRELERİ

Kanser kök hücreleri (KKH), bir tümör içerisinde hem bölünerek kendini yenileyebilen hem de tümörü oluşturan birçok hücre tipini oluşturabilen nadir ölümsüz hücrelerdir. Tümör geliştirme yeteneklerine ek olarak, KKH'leri hücre proliferasyonu ve metastatik yayılımın temel süreçlerine de dahil olmaktadır. Bu hücreler, genel olarak kemoterapi ve radyoterapiye dirençlidir ki bu da uygulanan tedavilerin tümör kitlesinin büyük bir kısmını başarılı bir şekilde yok etmesine rağmen, kalan KKH'lerin ölmeyerek ve dolayısı ile kanserin nüksetmesini teşvik ederek invazivliği ve tedavilerde dirence yol açabileceği anlamına gelmektedir.⁵²

KKH'lerinin onkojenik rolü meme, beyin, akciğer, akciğer, mide, kolon, prostat, pankreas ve baş ve boyun kanserlerinin yanı sıra multipl miyelom, lösemi, melanom dahil olmak üzere çoğu kanser türünde bildirilmiş ve Wnt, Hedgehog, Notch, PI3K, NF-κB, JAK/STAT3 sinyal yollarındaki regülasyon bozukluklarının KKH'lerin onkojenik fonksiyonuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁵³

KAYNAKLAR

1. Kolios G, Moodley Y. Introduction to stem cells and regenerative medicine. *Respiration*. 2013;85(1):3-10. doi: 10.1159/000345615.
2. Şahin F, Saydam G, Omay SB. Kök Hücre Plastisitesi ve Klinik Pratikte Kök Hücre Tedavisi. *Türk Hematol-Onkol Derg*.2005;15:48-56.
3. Vats A, Bielby RC, Tolley NS, Nerem R, Polak JM: Stem cells. *Lancet* 2005;366:592-602.
4. Thore CB, Sudheer S, Janke D, Jagodzinska J, Jung M, Adjaye J (2008). The Origins of Human Embryonic Stem Cells: A Biological Conundrum. *Cells Tissues Organs*. 188: 9-22.
5. Denham M, Conley B, Olsson F, Cole TJ, Mollard R: Stem cells: an overview. *Curr Protoc Cell Biol* 2005;23:23.1.
6. Zhang F, Citra F, Wang DA. Prospects of induced pluripotent stem cell technology in regenerative medicine. *Tissue Eng Part B Rev*. 2011 Apr;17(2):115-24. doi: 10.1089/ten.TEB.2010.0549.
7. Evans MJ, Kaufman MH. Establishment in culture of pluripotential cells from mouse embryos. *Nature*. 1981;292(5819):154-156.
8. Thomson JA, Itskovitz-Eldor J, Shapiro SS, Waknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*. 1998;282(5391):1145-1147.
9. Dandimopoulou P, Rodin S, Stenfelt S, Antonsson L, Tryggvason K, Hovatta O. Human embryonic stem cells. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016 Feb;31:2-12. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.08.010.
10. Iswas A, Hutchins R. Embryonic stem cells. *Stem Cells Dev*. 2007 Apr;16(2):213-22. doi: 10.1089/scd.2006.0081.
11. Niwa H. Molecular mechanism to maintain stem cell renewal of ES cells. *Cell Struct Funct*. 2001;26(3):137-148.
12. Sato N, Meijer L, Skaltsounis L, Greengard P, Brivanlou AH. Maintenance of pluripotency in human and mouse embryonic stem cells through activation of Wnt signaling by a pharmacological GSK-3-specific inhibitor. *Nat Med*. 2004;10(1):55-63.
13. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663-676.
14. Hyun I, Taylor P, Testa G, Dickens B, Jung KW, McNab A, Robertson J, Skene L, Zoloth L. Ethical standards for human-to-animal chimera experiments in stem cell research. *Cell Stem Cell*. 2007;1(2):159-63.
15. Dusko Ilic , Julia M. Polak, Stem cells in regenerative medicine: introduction, *British Medical Bulletin*, Volume 98, Issue 1, 2011, Pages 117 -126.
16. Egawa N, Kitaoka S, Tsukita K, Naitoh M, Takahashi K, Yamamoto T, et al. Drug screening for ALS using pa-

- tient-specific induced pluripotent stem cells. *Sci Transl Med.* 2012;4(145):145ra104.
17. Drukker M, Benvenisty N. The immunogenicity of human embryonic stem-derived cells. *Trends Biotechnol.* 2004 Mar;22(3):136-41.
 18. Weatherbee BAT, Cui T, Zernicka-Goetz M. Modeling human embryo development with embryonic and extra-embryonic stem cells. *Dev Biol.* 2021 Jun;474:91-99. doi: 10.1016/j.ydbio.2020.12.010. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33333069; PMCID: PMC8232073.
 19. Takahashi K, Yamanaka S. A decade of transcription factor-mediated reprogramming to pluripotency. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2016 Mar;17(3):183-93.
 20. Maherali N, Sridharan R, Xie W, Utika LJ, Eminli S, Arnold K, Stadtfeld M, Yachechko R, Tchieu J, Jaenisch R, Plath K, Hochedlinger K. Directly reprogrammed fibroblasts show global epigenetic remodeling and widespread tissue contribution. *Cell Stem Cell.* 2007;1:55-70
 21. Ohi Y, Qin H, Hong C, Blouin L, Polo JM, Guo T, Qi Z, Downey SL, Manos PD, Rossi DJ, Yu J, Hebrok M, Hochedlinger K, Costello JF, Song JS, Ramalho-Santos M. Incomplete DNA methylation underlines a transcriptional memory of somatic cells in human IPS cells. *Nat Cell Biol.* 2011;13:541-9.
 22. Zhou Q, Brown J, Kanarek A, Rajagopal J, Melton DA. In vivo reprogramming of adult pancreatic exocrine cells to beta-cells. *Nature.* 2008;455:627-32.
 23. Hilfiker A, Kasper C, Hass R, Haverich A. Mesenchymal stem cells and progenitor cells in connective tissue engineering and regenerative medicine: is there a future for transplantation? *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396:489-97.
 24. Cananzi M, Atala A, De Coppi P. Stem cells derived from amniotic fluid: new potentials in regenerative medicine. *Reprod Biomed Online.* 2009;18 Suppl 1:17-27.
 25. Miki T. Stem cell characteristics and the therapeutic potential of amniotic epithelial cells. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Oct;80(4):e13003. doi: 10.1111/aji.13003.
 26. Sivakami Ilancheran et al. Stem Cells Derived from Human Fetal Membranes Display Multilineage Differentiation Potential, *Biology of Reproduction*, Volume 77, Issue 3, 2007, Pages 577-588.
 27. Knöfler M, Haider S, Saleh L, Pollheimer J, Gamage TKJB, James J. Human placenta and trophoblast development: key molecular mechanisms and model systems. *Cell Mol Life Sci.* 2019 Sep;76(18):3479-3496. doi: 10.1007/s00018-019-03104-6.
 28. Xie Q, Liu R, Jiang J, Peng J, Yang C, Zhang W, Wang S, Song J. What is the impact of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on clinical treatment? *Stem Cell Res Ther.* 2020 Dec 1;11(1):519. doi: 10.1186/s13287-020-02011-z. PMID: 33261658; PMCID: PMC7705855.
 29. Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: An evolving paradigm for stem cell biology. *Cell.* 2008;132(4):631-644.
 30. Prockop DJ (1997). Marrow Stromal Cells As Stem Cells For Nonhematopoietic Tissues. *Science.* 276:71-4.
 31. Wang JS, Shum-Tim D, Galipeau J, Chedrawy E, Eliopoulos N, Chiu RC (2000). Marrow Stromal Cells-For Cellular Cardiomyoplasty: Feasibility And Potential Clinical Advantages. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 120:999-1006
 32. Brown C, McKee C, Bakshi S, Walker K, Hakman E, Halassy S, Svinarich D, Dodds R, Govind CK, Chaudhry GR. Mesenchymal stem cells: Cell therapy and regeneration potential. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019; 13(9):1738-1755.
 33. Friedenstein AJ, Gorskaja JF, Kulagina NN. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs. *Exp Hematol* 1976; 4:267-74.
 34. Ben-Ami E, Berrih-Aknin S, Miller A. Mesenchymal stem cells as an immunomodulatory therapeutic strategy for autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2011; 10:410-5.
 35. Rastegar F, Shenaq D, Huang J, Zhang W, Zhang BQ, He BC, Chen L, Zuo GW, Luo Q, Shi Q, Wagner ER, Huang E, Gao Y, Gao JL, Kim SH, Zhou JZ, Bi Y, Su Y, Zhu G, Luo J, Luo X, Qin J, Reid RR, Luu HH, Haydon RC, Deng ZL, He TC. Mesenchymal stem cells: Molecular characteristics and clinical applications. *World J Stem Cells* 2010; 2:67-80.
 36. Barbado J, Tabera S, Sánchez A, García-Sancho J. Therapeutic potential of allogeneic mesenchymal stromal cells transplantation for lupus nephritis. *Lupus.* 2018; 27(13):2161-2165. doi: 10.1177/0961203318804922
 37. Kamen DL, Nietert PJ, Wang H, et al. CT-04 Safety and efficacy of allogeneic umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (MSCs) in patients with systemic lupus erythematosus: results of an open-label phase I study. *Lupus Science & Medicine* 2018;5:doi: 10.1136/lupus-2018-lsm.76
 38. Gazdic M, Simovic Markovic B, Vucicevic L, Nikolic T, Djonov V, Arsenijevic N, Trajkovic V, Lukic ML, Volarevic V. Mesenchymal stem cells protect from acute liver injury by attenuating hepatotoxicity of liver natural killer T cells in an inducible nitric oxide synthase- and indoleamine 2,3-dioxygenase-dependent manner. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018;12(2):e1173-e1185. doi: 10.1002/term.2452.
 39. Dinc G, Eren E, Kontas O, Doganay M. The efficacy of mesenchymal stem cell therapy in experimental sepsis induced by carbapenem-resistant *K. pneumoniae* in neutropenic mice model. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(9):1739-1744. doi: 10.1007/s10096-020-03910-y.
 40. Dinc G, Gonen ZB, Soltani J, Doganay M. Sepsis and Septic Shock; Current Treatment Dilemma and Role of Stem Cell Therapy in Pediatrics, *Arch Pediatr Infect Dis*, 2021;9 (3):0 doi: 10.5812/pedinf.105301
 41. Bogeska R, et al. Inflammatory exposure drives long-lived impairment of hematopoietic stem cell self-renewal activity and accelerated aging. *Cell Stem Cell.* 2022;29(8):1273-1284. e8.
 42. Ljungman P, Gratwohl A. Indications and current practice for allogeneic and autologous HSCT for hematological disorders, solid tumors and immune disorders.

- In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A, Masszi T, editors. *The EBMT Handbook. Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 5th ed. 2008. p. 319-26.
43. Lin T, Yang Y, Chen X. A review of the application of mesenchymal stem cells in the field of hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Med Res*. 2023 Aug 7;28(1):268. doi: 10.1186/s40001-023-01244-x.
 44. Rocha V, et al. Clinical use of umbilical cord blood hematopoietic stem cells. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(1):34-4
 45. Thomas ED. A history of allogeneic hematopoietic cell transplantation. In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 4th ed. Massachusetts: Wiley-Blackwell; 2008. p. 3-7.
 46. Armitage JO. The history of autologous hematopoietic cell transplantation. In: Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume KG, editors. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*. 4th ed. Massachusetts: Wiley-Blackwell; 2008. p. 8-14.
 47. Amouzegar A, Dey BR, Spitzer TR. Peripheral Blood or Bone Marrow Stem Cells? Practical Considerations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Transfus Med Rev*. 2019 Jan;33(1):43-50. doi: 10.1016/j.tmr.2018.11.003. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30528986.
 48. Passos-Coelho JL, Braine HG, Davis JM, et al. Predictive factors for peripheral- blood progenitor-cell collections using a single large-volume leukapheresis after cyclophosphamide and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor mobilization. *J Clin Oncol*. 1995, 13:705-714
 49. Demirel T, İlhan O, Ayli M, Arat M, Dağlı M, Özcan M, Haznedar R, Genc Y, Fen T, Ayyıldız E, Dincer S, Arslan O, Gurman G, Konuk N, Dalva K, Uysal A, Koc H, Özet G, Akan H. Monitoring of peripheral blood CD34+ cell counts on the first day of apheresis is highly predictive for efficient CD34+ cell yield. *Ther Apher*. 2002; 6(5):384-9.
 50. Dulak J, Szade K, Szade A, Nowak W, Józkwicz A. Adult stem cells: hopes and hypes of regenerative medicine. *Acta Biochim Pol*. 2015;62(3):329-37. doi: 10.18388/abp.2015_1023.
 51. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Res Ther*. 2019. 26;10(1):68. doi: 10.1186/s13287-019-1165-5.
 52. Zhao J. Cancer stem cells and chemoresistance: The smartest survives the raid. *Pharmacol Ther*. 2016 Apr;160:145-58. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.02.008.
 53. Makena MR, Ranjan A, Thirumala V, Reddy AP. Cancer stem cells: Road to therapeutic resistance and strategies to overcome resistance. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020 Apr 1;1866(4):165339. doi: 10.1016/j.bbdis.2018.11.015.