

SİNİR SİSTEMİNDEKİ KÖK HÜCRELER

Betül YALÇIN¹
Arzu HANIM YAY²

GİRİŞ

Nöronal kök hücreler (NKH), sinir sisteminin gelişmesine bağlı olarak farklılaşmaktadır. Embriyolojik olarak, sinir sistemi gastrulasyonun ardından oluşan ilk doku taslaklarından biridir. Ektoderm, nöral yol ve epidermis yolu olmak üzere iki yönde farklılaşmaktadır. Nöral farklılaşma, ektodermden türevlenen hücrelerin oluşturduğu nöral plağın gelişimi, alt kısmında yerleşim gösteren notokordun salgıladığı sinyaller tarafından tetiklenmektedir. Nöral doku, gastrulasyondan sonra kemik morfogenetik proteinleri (BMP) sinyallerinin baskılanması halinde oluşmakta iken, baskılanmanın olmaması halinde ise epidermis oluşmaktadır.¹ BMP sinyallerinin baskılanması, nöronal gelişim sürecinde notokord tarafından üretilen chordin, noggin ve follistin proteinleri ile düzenlenmektedir. Gastrulasyondan sonra fibroblast büyüme faktörü (FGF) sinyalleri mezo-endoderm gelişimi baskılayarak nörolasyonu tetikler.² Embriyogenezde nöral sistemin gelişimini nöral tüp oluşumu ile başlamaktadır. İlk dorsal ektoderm, nöral ektoderm olarak farklılaşır ve daha sonra “nörolasyon” süreci sırasında nöral tüpe dönüşmektedir. Nöral tüpün lümeni, nöroepitelyum ile çevrelenmiştir ki bu da vent-

riküler zonu (VZ) oluşturur.³ Nöral plak hücrelerinin bir dizi değişikliğe uğramasının ardından nöral katlantılar oluşmaktadır. Bunun ardından nöral tüp son halini almakta ve insanda 25-27. günlerde nöral tüpün iki ucu kapanmaktadır.⁴

Dorso-ventral ve antero-posterior eksenlerin belirlenmesi, nöral tüp olgunlaşması ve özelleşmesinde çok önemlidir. Çeşitli morfojenlerin gradyanları nöroaksis oluşumunu belirler. Wnt ailesi, retinoik asit ve fibroblast büyüme faktörü “posteriorizasyon sinyalleri” olarak hareket ederken,^{5,6,7} bunların antagonistleri Cerberus ve Dickkopf, daha sonra ön beyin, orta beyin ve arka beyni oluşturan ön bölgeyi işaretler.^{8,9} Dorso-ventral eksen oluşumunu başlatan ana faktörler, aksiyal mezoderm tarafından üretilen ventral işaretleyici Sonic Hedgehog (Shh) ve nöral olmayan komşu ektoderm tarafından üretilen dorsalize edici faktörler, dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) ailesi, BMP’ler ve aktivin dahil Wnts ailesidir.^{10,11,12} Nöral tüpün ön nöropor bölgesi önden arkaya doğru sırasıyla ön beyin (prosen-sefalon), orta beyin (mezensefalon) ve arka beyin (rombensefalon) olmak üzere üç bölgeden oluşmaktadır. 5-6. haftalardan itibaren bu üç bölge alt bölümlere ayrılmaktadır.¹³

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD., byalcin@adiyaman.edu.tr, ORCID i D: 0000-0003-4433-9156

² Prof. Dr., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji AD., arzu.yay38@gmail.com., ORCID iD: 0000-0002-0541-8372

B hücreleri ependim hücrelerinin altında yerleşim göstermektedir. Birincil siliyum denilen hücrenin kısa uzantıları ependim hücreleri arasından ventriküle uzanmaktadır.⁵⁷ Bu uzantı sinir sisteminde bulunan tek siliyum olup Shh sinyallerinin algılanmasını sağlamaktadır.⁶⁵

Gelişim sırasında, pluripotent embriyonik kök hücreler, genellikle daha sınırlı potansiyele sahip multipotent öncü popülasyonlar aracılığıyla tüm beyin hücresi tiplerini oluşturabilirler. Yetişkin beyinde yeni hücre üretimi diğer birçok dokuya göre azalmış olmasına rağmen yetişkin NKH'ler iki ana bölgede varlığını sürdürür: NKH'lerin koku alma nöronlarını oluşturduğu ventriküler-subventriküler bölge ve bilişsel süreçlerde yer alan yeni nöronların üretildiği hipokampus. Her iki bölgede de nöronları oluşturan kök hücreler, beyin damarları ile yakın etkileşimleri sürdüren, davranışsal ve farmakolojik uyarılarla aktive edilebilen özelleşmiş astrosit popülasyonlarıdır. NKH'lerin yaralanma bölgelerine göç etme kabiliyeti göz önüne alındığında, nöron üretme kapasitelerinin artırılması terapötik potansiyele sahiptir. Diğer beyin bölgelerinden astrositlerin kök hücre özelliklerini benimsemeleri sağlanabilirse, endojen NKH'lerin modüle edilmesinin beklenen faydaları daha da yaygınlaşacaktır. Bu nedenle pek çok araştırma, NKH'ler farklılaşmasının altında yatan mekanizmalara ve nişlerinin hücrel ve moleküler özelliklerine odaklanmaktadır.⁵²

KAYNAKLAR

- Muñoz-Sanjuán I, Brivanlou AH. Neural induction, the default model and embryonic stem cells. *Nat Rev Neurosci.* 2002 Apr;3(4):271-80.
- Sheng G, dos Reis M, Stern CD. Churchill, a zinc finger transcriptional activator, regulates the transition between gastrulation and neurulation. *Cell.* 2003 Nov 26;115(5):603-13.
- Gilbert SF (2010). *Developmental Biology*, 9th Edn. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- Can A. (2014). *Kök Hücre Biyolojisi, Türleri ve Tedavide Kullanımları*. Akademisyen Tıp Kitabevi: Ankara.
- Cox WG and Hemmati-Brivanlou A. Caudalization of neural fate by tissue recombination and bFGF. *Development.* 1995; 121: 4349-4358.
- Blumberg B, Bolado JJr, Moreno TA, et al. An essential role for retinoid signalling in anteroposterior neural patterning. *Development.* 1997; 124: 373-379.
- Kiecker C, and Niehrs CA. Morphogen gradient of Wnt/ β -catenin signalling regulates anteroposterior neural patterning in *Xenopus*. *Development.* 2001; 128, 4189-4201.
- Piccolo S, Agius E, Leyns L, Bhattacharyya S, Grunz H, Bouwmeester T, et al. The head inducer Cerberus is a multifunctional antagonist of Nodal, BMP and Wnt signals. *Nature.* 1999; 397: 707-710.
- del Barco Barrantes I, Davidson G, Grone HJ, Westphal H, and Niehrs C. Dkk1 and noggin cooperate in mammalian head induction. *Genes Dev.* 2003; 17: 2239-2244.
- Backman M, Machon O, Mygland L, van den Bout CJ, Zhong W, Taketo MM, et al. Effects of canonical Wnt signaling on dorso-ventral specification of the mouse telencephalon. *Dev. Biol.* 2005; 279, 155-168.
- Bonner J, Gribble SL, Veien ES, Nikolaus OB, Weidinger G, and Dorsky RI. Proliferation and patterning are mediated independently in the dorsal spinal cord downstream of canonical Wnt signaling. *Dev. Biol.* 2008; 313: 398-407.
- Dessaud E, McMahon AP and Briscoe J. Pattern formation in the vertebrate neural tube: a sonic hedgehog morphogen-regulated transcriptional network. *Development.* 2008; 135: 2489-2503.
- Sadler TW. *Langman Medikal Embriyoloji*, 11. Baskı, Palme Yayıncılık, Ankara, 2011.
- Molofsky AV, Krenick R, Krenick R, et al. Astrocytes and disease: a neurodevelopmental perspective. *Genes Dev.* 2012; 26(9): 891-907.
- Barres BA. The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. *Neuron.* 2008; 60(3): 430-440.
- Kriegstein A, Alvarez-Buylla A. The glial nature of embryonic and adult neural stem cells. *Annu Rev Neurosci.* 2009; 32: 149-184.
- Kempermann G, Song H, and Gage FH. Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2015; 7: a018812.
- Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM, and Tramontin AD. A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells. *Nature Rev. Neurosci.* 2001; 2: 287-293.
- Williams BP, and Price J. Evidence for multiple precursor cell types in the embryonic rat cerebral cortex. *Neuron.* 1995; 14: 1181-1188.
- Noctor SC, Martínez-Cerdeño V, and Kriegstein AR. Distinct behaviors of neural stem and progenitor cells underlie cortical neurogenesis. *J. Comp. Neurol.* 2008; 508: 28-44.
- Shitamukai A, Konno D, and Matsuzaki F. Oblique radial glial divisions in the developing mouse neocortex induce self-renewing progenitors outside the germinal zone that resemble primate outer subventricular zone progenitors. *J. Neurosci.* 2011; 31, 3683-3695.
- Rasin MR, Gazula VR, Breunig JJ, Kwan KY, Johnson MB, Liu-Chen S, et al. Numb and Numbl are required

- for maintenance of cadherin-based adhesion and polarity of neural progenitors. *Nat Neurosci.* 2007;10(7): 819-827.
23. Bignami A and Dahl D. Astrocyte-specific protein and radial glia in the cerebral cortex of newborn rat. *Nature.* 1974; 252: 55-56.
 24. Gadisseux JF and Evrard P. Glial-neuronal relationship in the developing central nervous system. A histochemical-electron microscope study of radial glial cell particulate glycogen in normal and reeler mice and the human fetus. *Dev. Neurosci.* 1985; 7: 12-32.
 25. Shibata T, Yamada K, Watanabe M, Ikenaka K, Wada K, Tanaka K, et al. Glutamate transporter GLAST is expressed in the radial glia-astrocyte lineage of developing mouse spinal cord. *J. Neurosci.* 1997; 17: 9212-9219.
 26. Götz M, Stoykova, A and Gruss P. Pax6 controls radial glia differentiation in the cerebral cortex. *Neuron.* 1998; 21: 1031-1044.
 27. Hartfuss E, Galli R, Heins N, and Gotz M. Characterization of CNS precursor subtypes and radial glia. *Dev. Biol.* 2001; 229: 15-30.
 28. Malatesta P, Hack MA, Hartfuss E, Kettenmann H, Klinkert W, Kirchhoff F, et al. Neuronal or glial progeny: regional differences in radial glia fate. *Neuron.* 2003; 37: 751-764.
 29. Noctor SC, Martínez-Cerdeño V, Ivic L, and Kriegstein AR. Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases. *Nature Neurosci.* 2004; 7: 136-144.
 30. Hirabayashi Y, Itoh Y, Tabata H, Nakajima K, Akiyama T, Masuyama N, et al. The Wnt/beta-catenin pathway directs neuronal differentiation of cortical neural precursor cells. *Development.* 2004; 131: 2791-2801.
 31. Haubensak W, Attardo A, Denk W, and Huttner WB. Neurons arise in the basal neuroepithelium of the early mammalian telencephalon: a major site of neurogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004; 101: 3196-3201.
 32. Kowalczyk T, Pontious A, Englund C, Daza RA, Bedogni F, Hodge R, et al. Intermediate neuronal progenitors (basal progenitors) produce pyramidal-projection neurons for all layers of cerebral cortex. *Cereb. Cortex.* 2009; 19: 2439-2450.
 33. Falk S, Sommer L. Stage- and area-specific control of stem cells in the developing nervous system. *Curr Opin Genet Dev.* 2009 Oct;19(5):454-60.
 34. Okano H, Temple S. Cell types to order: temporal specification of CNS stem cells. *Curr Opin Neurobiol.* 2009; 19: 112-119.
 35. Gage FH. Neurogenesis in the adult brain. *J Neurosci.* 2002 Feb 1;22(3):612-3.
 36. Gertz CC, Lui JH, LaMonica BE, Wang X, Kriegstein AR. Diverse behaviors of outer radial glia in developing ferret and human cortex. *J Neurosci.* 2014; 34: 2559-2570.
 37. Liu SJ, Nowakowski TJ, Pollen AA, Lui JH, Horlbeck MA, Attenello FJ, He D, Weissman JS, Kriegstein AR, Diaz AA, Lim DA. Single-cell analysis of long non-coding RNAs in the developing human neocortex. *Genome Biol.* 2016; 17: 67.
 38. Pollen AA, Nowakowski TJ, Shuga J, Wang X, Leyrat AA, Lui JH, Li N, et al. Low-coverage single-cell mRNA sequencing reveals cellular heterogeneity and activated signaling pathways in developing cerebral cortex. *Nat Biotechnol.* 2014; 32: 1053-1058.
 39. Song H, Stevens CF, Gage FH. Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature.* 2002 May 2;417(6884):39-44.
 40. Song HJ, Stevens CF, Gage FH. Neural stem cells from adult hippocampus develop essential properties of functional CNS neurons. *Nat Neurosci.* 2002 May;5(5):438-45.
 41. Chedotal A. Should I stay or should I go? Becoming a granule cell. *Trends Neurosci.* 2010; 33(4): 163-172.
 42. Zhao X, Moore D. Neural stem cells: developmental mechanisms and disease modeling. *Cell Tissue Res.* 2018; 371: 1-6.
 43. Ferri AL, Cavallaro M, Braidà D, Di Cristofano A, Canta A, Vezzani A, et al. Sox2 deficiency causes neurodegeneration and impaired neurogenesis in the adult mouse brain. *Development.* 2004; 131, 3805-3819.
 44. Urbán N, and Guillemot F. Neurogenesis in the embryonic and adult brain: same regulators, different roles. *Front. Cell. Neurosci.* 2014; 8: 396.
 45. Simons BD and Clevers H. Strategies for homeostatic stem cell self-renewal in adult tissues. *Cell.* 2011; 145: 851-862.
 46. Doetsch F, Caillé I, Lim DA, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. *Cell.* 1999; 97(6): 703-716.
 47. Carleton A, Petreanu LT, Lansford R, Alvarez-Buylla A, Lledo PM. Becoming a new neuron in the adult olfactory bulb. *Nat Neurosci.* 2003; 6(5): 507-18.
 48. Doetsch F, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Regeneration of a germinal layer in the adult mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96(20): 11619-11624.
 49. Doetsch F, García-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Cellular Composition and Three-Dimensional Organization of the Subventricular Germinal Zone in the Adult Mammalian Brain. *J. Neurosci.* 1997; 17 (13): 5046-5061.
 50. Seri B, García-Verdugo JM, Collado-Morente L, McEwen BS, Alvarez-Buylla A. Cell types, lineage, and architecture of the germinal zone in the adult dentate gyrus. *J. Comp. Neurol.* 2004; 478, 359-378.
 51. Sugiyama T, Osumi N, Katsuyama Y. The germinal matrices in the developing dentate gyrus are composed of neuronal progenitors at distinct differentiation stages. *Dev. Dyn.* 2013; 242: 1442-1453.
 52. Maldonado-Soto AR, Oakley DH, Wichterle H, Stein J, Doetsch FK, Henderson CE. Stem cells in the nervous system. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014; 11(3): 132-44.
 53. Suh H, Consiglio A, Ray J, et al. In vivo fate analysis reveals the multipotent and self-renewal capacities of Sox2+ neural stem cells in the adult hippocampus. *Cell Stem Cell.* 2007; 1(5): 515-528.

54. Ma DK, Bonaguidi MA, Ming GL, Song H. Adult neural stem cells in the mammalian central nervous system. *Cell Res.* 2009; 19(6): 672-82.
55. Lois C, Alvarez-Buylla A. Long-distance neuronal migration in the adult mammalian brain. *Science.* 1994; 264(5162): 1145-1148.
56. Silva-Vargas V, Crouch EE, Doetsch F. Adult neural stem cells and their niche: a dynamic duo during homeostasis, regeneration, and aging. *Curr Opin Neurobiol.* 2013; 23(6): 935-942.
57. Mirzadeh Z, Merkle FT, Soriano-Navarro M, Garcia-Verdugo JM, Alvarez-Buylla A. Neural stem cells confer unique pinwheel architecture to the ventricular surface in neurogenic regions of the adult brain. *Cell Stem Cell.* 2008; 3(3): 265-278.
58. Kokovay E, Wang Y, Kusek G, et al. VCAM1 Is Essential to Maintain the Structure of the SVZ Niche and Acts as an Environmental Sensor to Regulate SVZ Lineage Progression. *Cell Stem Cell.* 2012; 11(2): 220-230.
59. Tavazoie M, de Veken Van L, Silva-Vargas V, et al. A specialized vascular niche for adult neural stem cells. *Cell Stem Cell.* 2008; 3(3): 279-288.
60. Shen Q, Wang Y, Kokovay E, et al. Adult SVZ stem cells lie in a vascular niche: a quantitative analysis of niche cell-cell interactions. *Cell Stem Cell.* 2008; 3(3): 289-300.
61. Kokovay E, Goderie S, Wang Y, et al. Adult SVZ lineage cells home to and leave the vascular niche via differential responses to SDF1/CXCR4 signaling. *Cell Stem Cell.* 2010; 7(2): 163-173.
62. Palmer TD, Willhoite AR, Gage FH. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis. *J Comp Neurol.* 2000; 425(4): 479-494.
63. Fuentealba LC, Obernier K, Alvarez-Buylla A. Adult neural stem cells bridge their niche. *Cell Stem Cell.* 2012; 10(6): 698-708.
64. Vukovic J, Blackmore DG, Jhaveri D, Bartlett PF. Activation of neural precursors in the adult neurogenic niches. *Neurochem Int.* 2011; 59(3): 341-346.
65. Singla V, Reiter JF. The primary cilium as the cell's antenna: signaling at a sensory organelle. *Science.* 2006; 313: 629-33.