

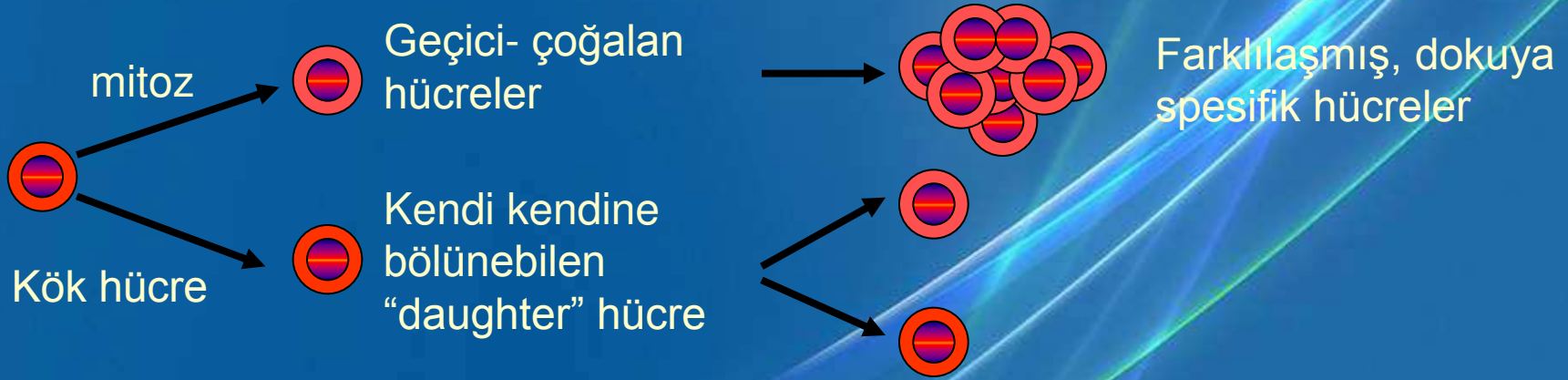


# Kök Hücre ve Erkek Genital Sisteminde Kök Hücrenin Kaynakları

*Doç. Dr. Gülperi Öktem*  
*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Histoloji ve Embriyoloji AD.*

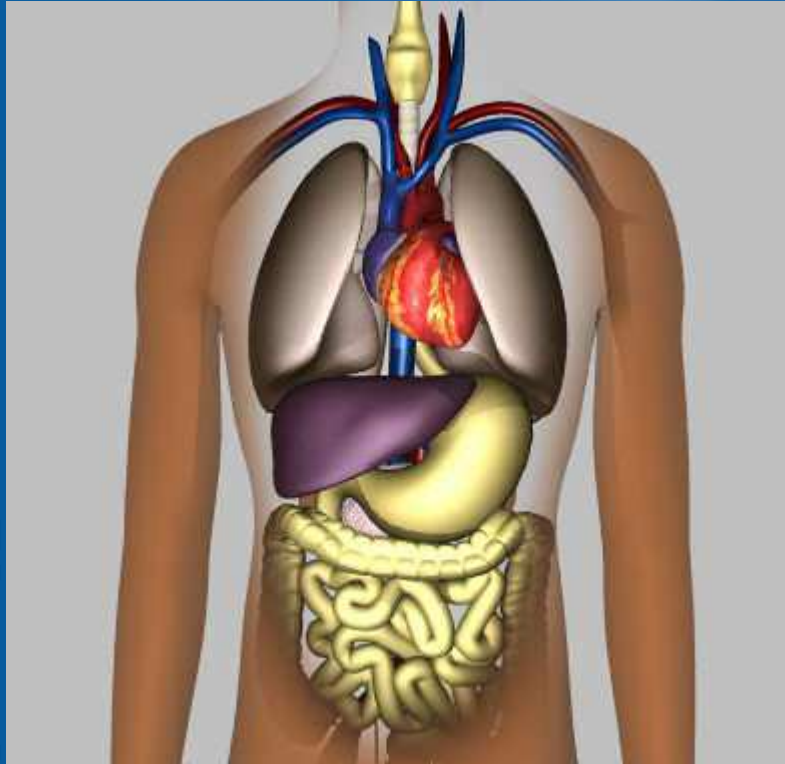
# Kök Hücre

- Embriyogenezis döneminden itibaren vücutta çeşitli hücre tiplerine dönüşebilme yeteneği olan hücrelerdir.
- Diğer hücre tiplerinden iki üstün özelliği vardır.
  - \* Uzun süre inaktif kalsalar bile hücre bölünmesi ile kendi kendini yenileme yeteneğine sahiptirler
  - \* Uygun deneysel veya fizyolojik ortam sağlandığında özel fonksiyonları olan doku ve organlara dönüşebilirler.



# Rejenerasyon ve kendi kendini yenileme her organda farklıdır.

- Barsak ve kemik iliğinde kök hücreler düzenli olarak bölünür hasarlı dokuyu onarırlar.
- Pankreas ve kalp gibi diğer organlarda bölünme özel şartlara bağlıdır.



# Kök Hücre

Totipotent  
Kök Hücre

Fertilizasyon



-Fertilize olmuş yumurtanın ilk 4 günü  
içeren kök hücre özelliğidir.  
-Ekstraembriyonik membranlar dahil tüm  
hücre tiplerine dönüşebilir.

Pluripotent  
Kök Hücre

Fertilizasyon



-Embriyonik Kök Hücre  
-Embriyonik Germ Hücresi  
-Embriyonik Karsinoma Hücreleri

Multipotent  
Kök Hücre

Fertilizasyon



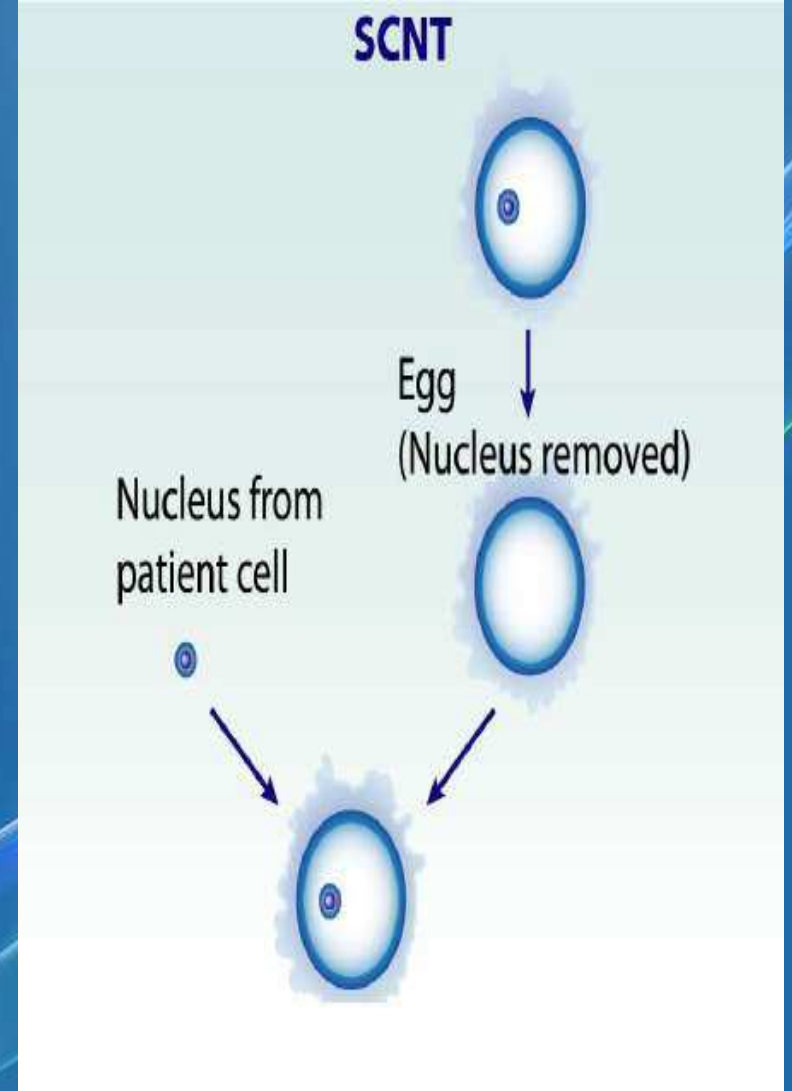
Erişkin  
Kök Hücre

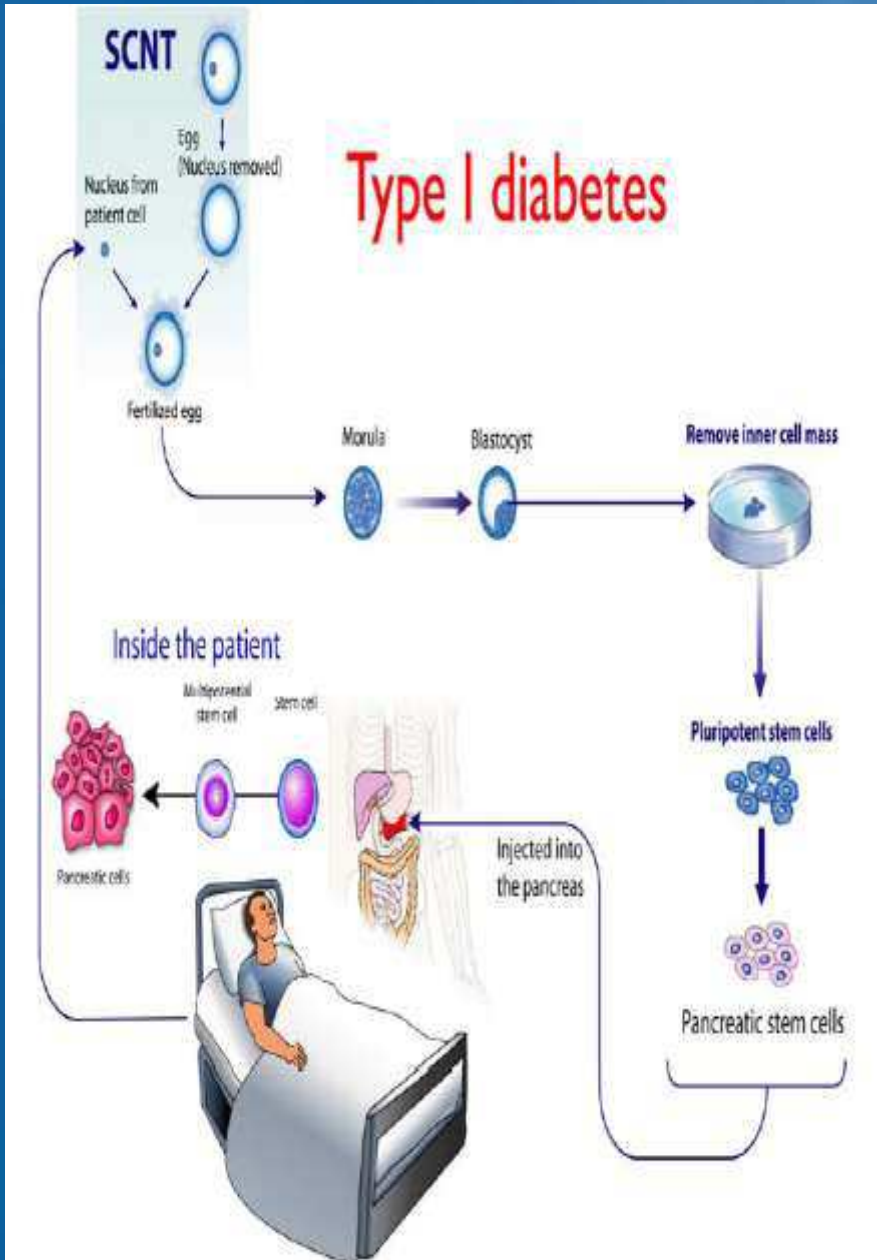




# Somatik Hücre Nükleer Transferi ( Somatic Cell Nuclear Transfer (SCNT) ) “ Aseksüel Üreme, Therapeutic cloning “

- Sperm yok
- Matür somatik hücreye ait nükleus donor ovumu içine transfer edilir.
- Bölünmenin başlaması için elektriksel veya kimyasal stimulus gerekir.
- İnsan klonlanmasında kullanılabilir
- Petri kabında üreyebilir
- Uterusa yerleştirilmediği sürece fetus gelişimi olmaz.





## SCNT de hedef:

- Hastalıklarda tam kür ve tedavinin sağlanması
- Çalışılan insan genomunun çok yakınındaki kendi kendini yenileme ve onarma mekanizması hakkında daha çok fikir sahibi olmak

## Elde edilen sonuçlar

- Tedavi sürecinde hastalar kendi kök hücrelerini alabilirler.
- Donör match olmadan ve doku reddi görülmeden de transplantasyon yapılabilir.

# Kök Hücre



Totipotent  
Kök Hücre

Fertilizasyon



-Fertilize olmuş yumurtanın ilk 4 günü  
içeren kök hücre özelliğidir.  
-Ekstraembriyonik membranlar dahil tüm  
hücre tiplerine dönüşebilir.

Pluripotent  
Kök Hücre

Fertilizasyon



-Embriyonik Kök Hücre  
-Embriyonik Germ Hücresi  
-Embriyonik Karsinoma Hücreleri

Multipotent  
Kök Hücre

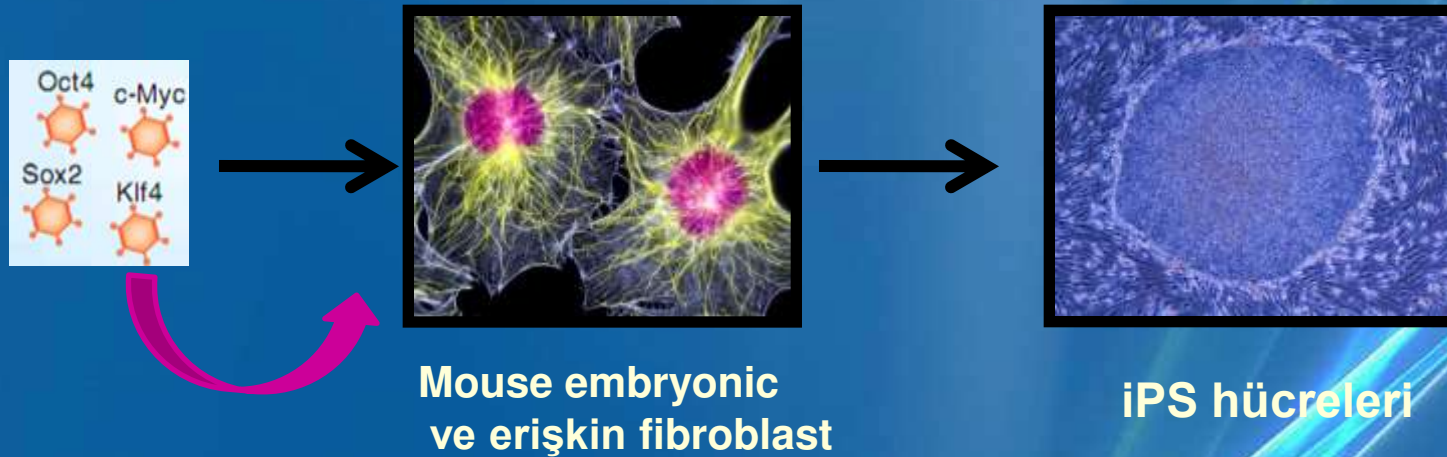
Fertilizasyon



Erişkin  
Kök Hücre

# Induced pluripotent stem cell

Takahashi, K. & Yamanaka, S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 126, 663–676(2006).



**Retroviral-Lentiviral transduction;** genomik integrasyon, chimeric hayvanlarda proviral genlerin ektopik ekspresyonu

**Adenoviral transduction;** genomik integrasyon yok, chimeric hayvanlarda tumor oluşumu yok

**Plazmid transfection;** genomik integrasyon yok



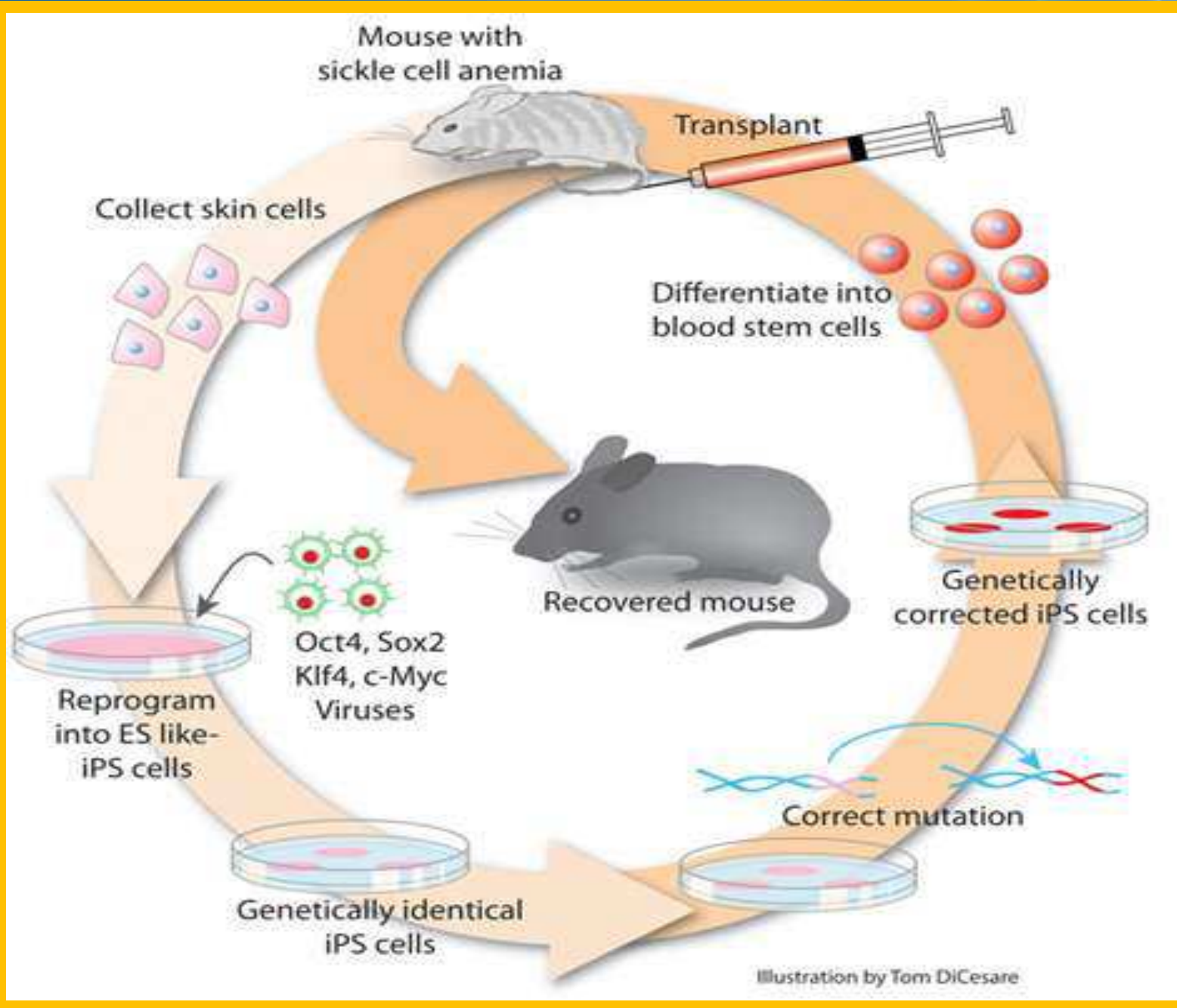
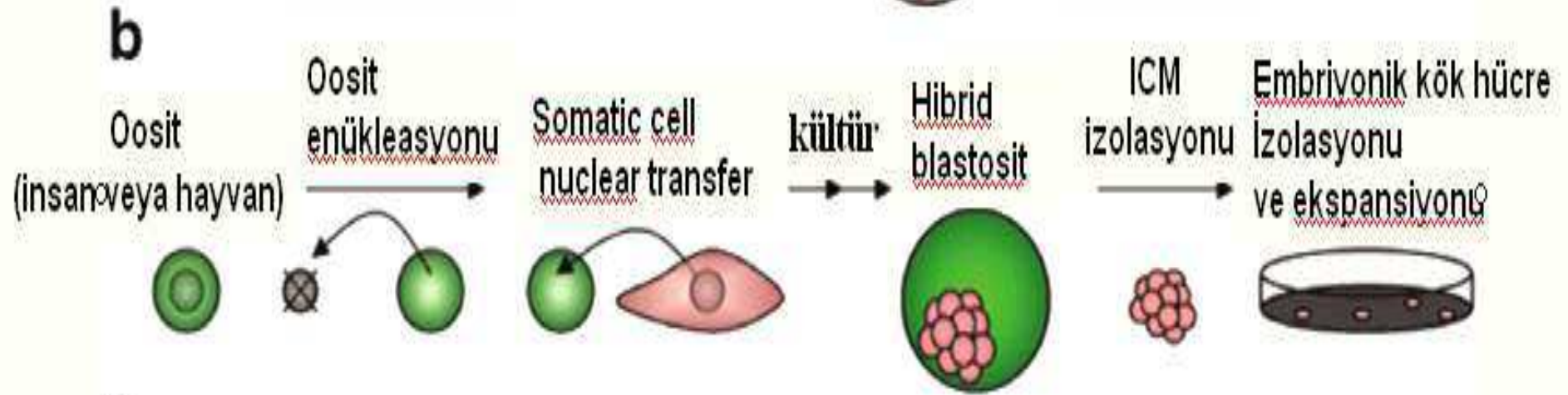
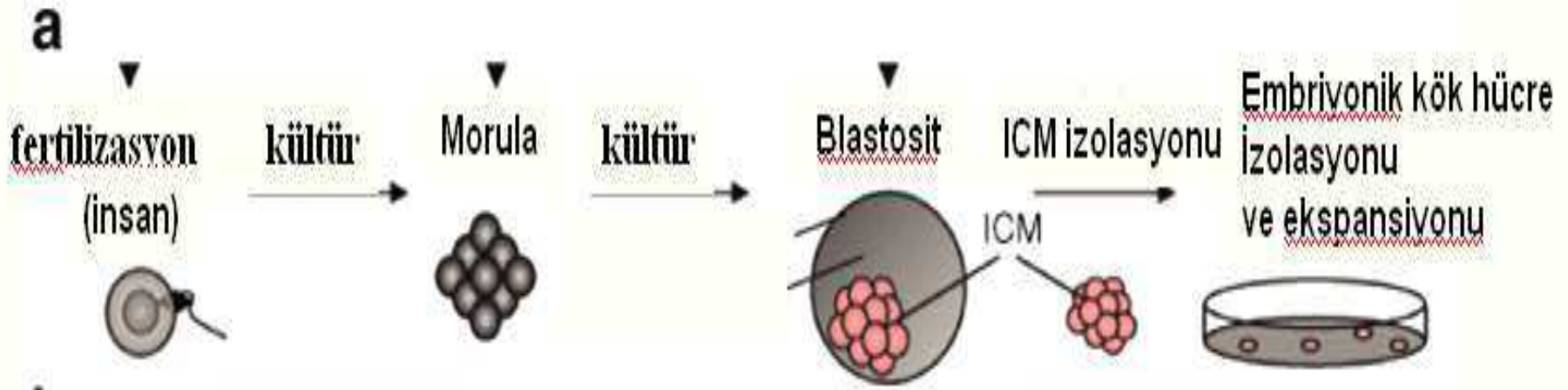


Illustration by Tom DiCesare

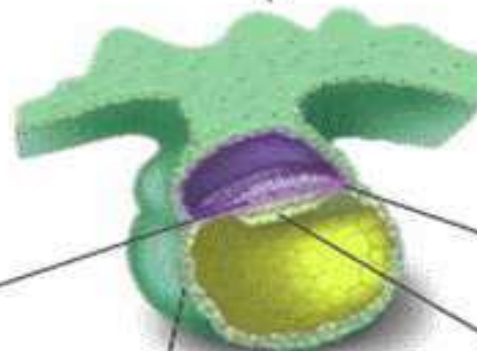




Zygote



Blastocyst



Gastrula

Ectoderm (external layer)



Skin cells of epidermis  
Neuron of brain  
Pigment cell

Mesoderm (middle layer)



Cardiac muscle  
Skeletal muscle cells  
Tubule cell of the kidney  
Red blood cells  
Smooth muscle (in gut)

Endoderm (internal layer)



Pancreatic cell  
Thyroid cell  
Lung cell (alveolar cell)

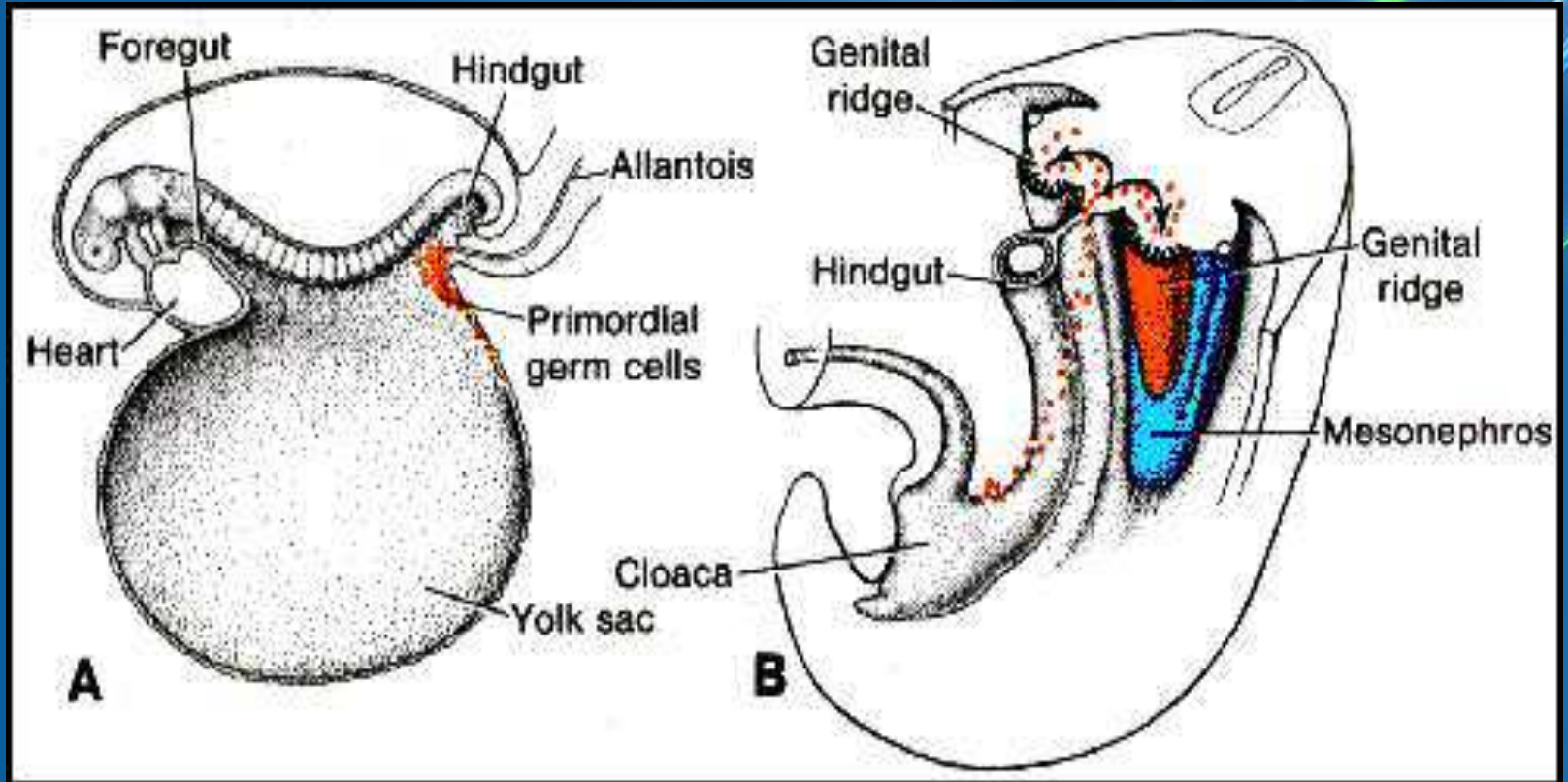
Germ cells



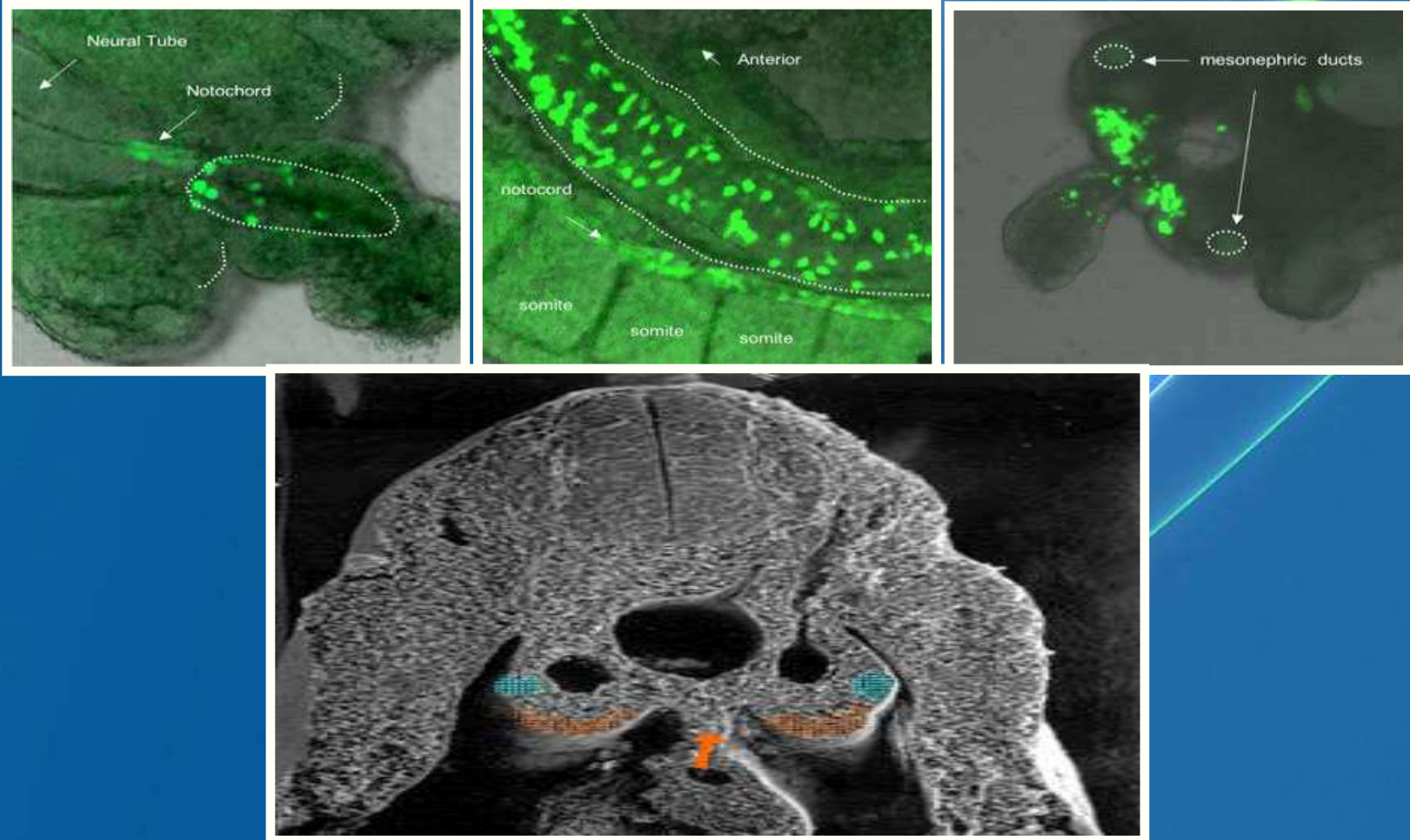
Sperm  
Egg

# EMBRYONİK GERM HÜCRELERİ

- **Primordial Germ Hücreleri** gelişimin erken evrelerinde Yolk Kesesinin Allantois'e yakın duvarındaki endoderm hücrelerinden köken alırlar.

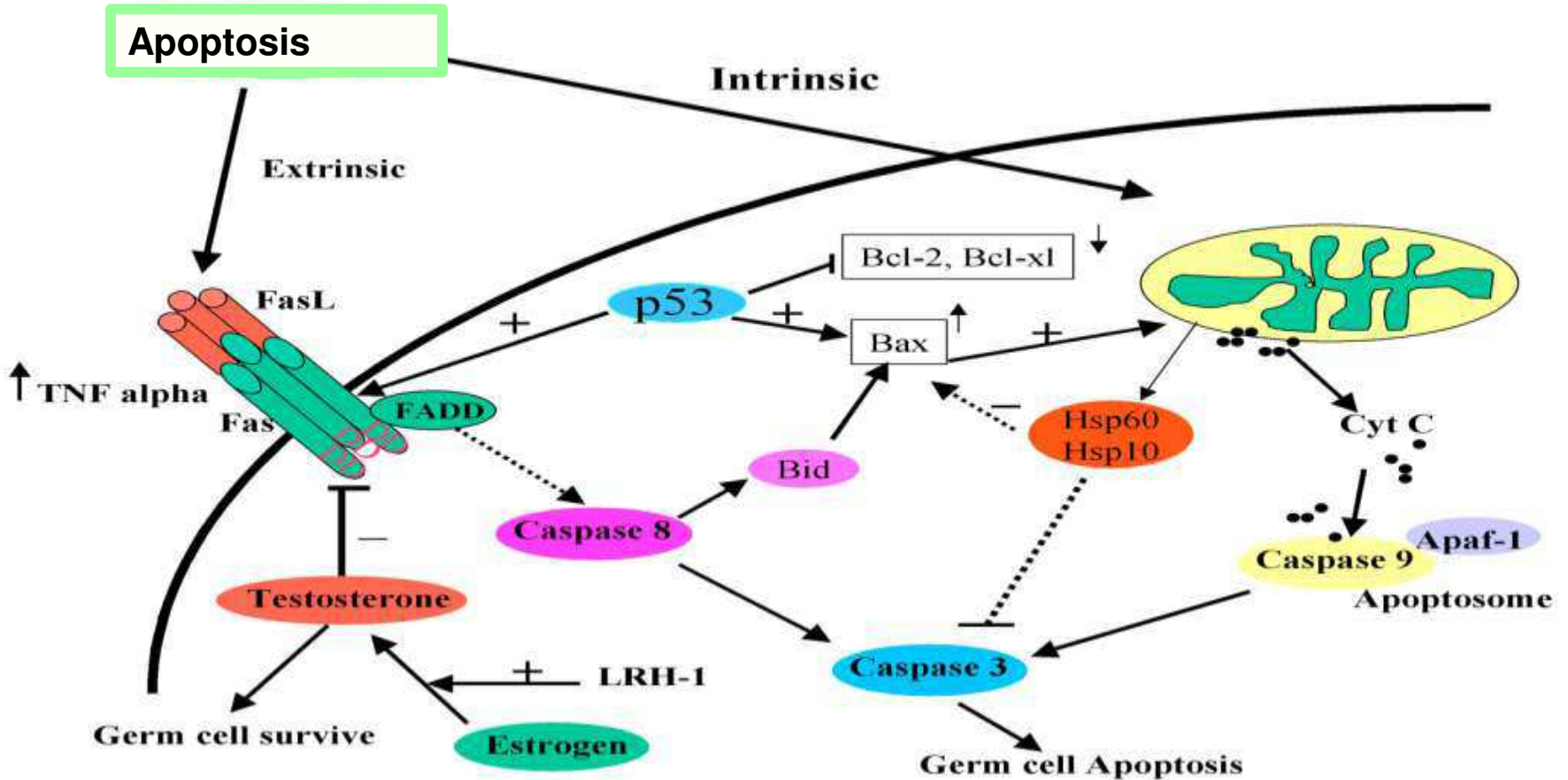


Dorsal mezenter içinde gonadal kabarıklıklara doğru migrasyon yapar. E10.5 ile E12.5 günler arasında genital kabarıklığa yerleşirler.

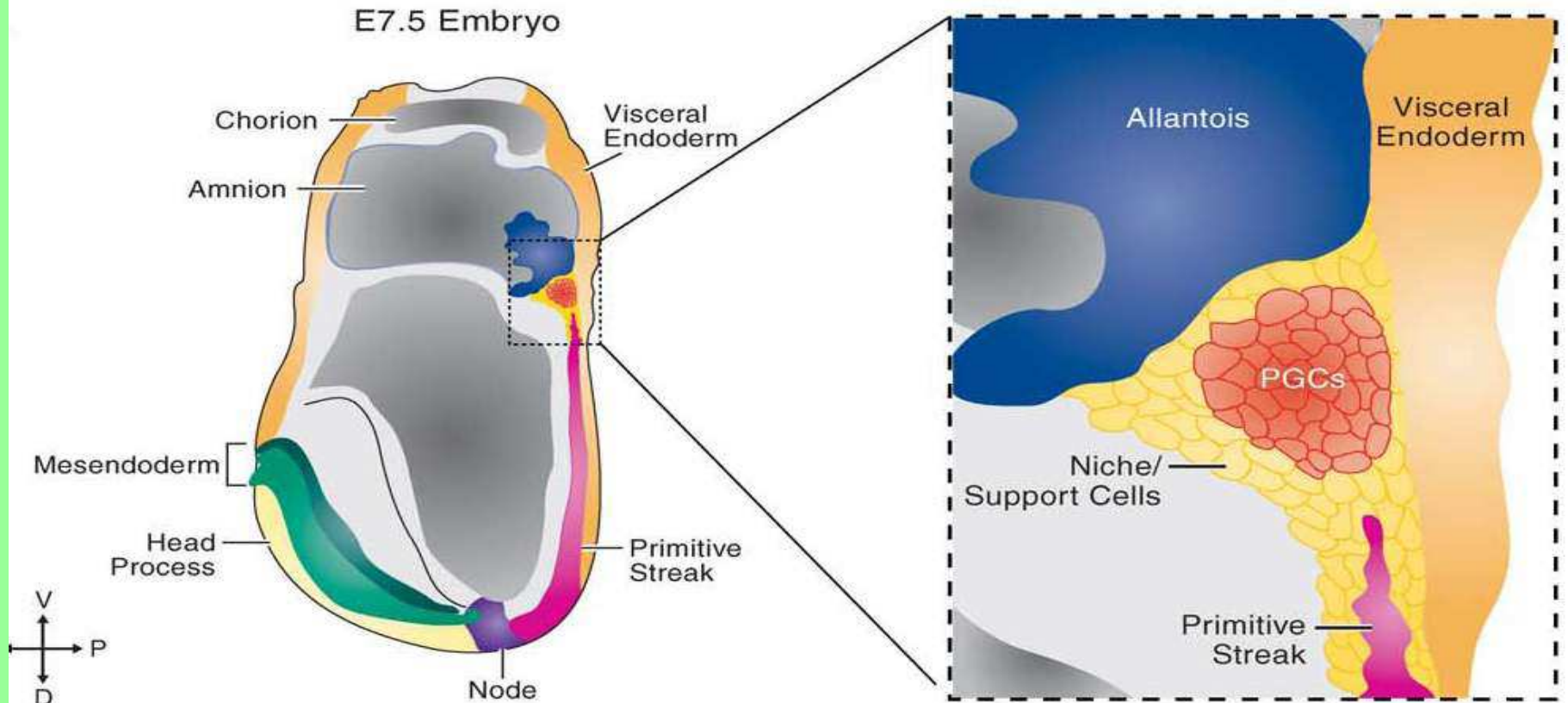


**Apoptozis: Spermatogenezisi kontrol etmekte anahtar rol oynamaktadır. Çalışmalar genital kabarıklığa ulaşamayan germ hücrelerinin pro- apoptotik protein Bax yardımıyla hızla apoptozise uğradıklarını göstermiştir.**

**Bax eksikliği bulunan transgenik hayvanlarla yapılan çalışmalarda ektopik ekstra gonadal germ hücrelerinin büyük bir bölümünün canlı kaldığı belirlenmiştir.**



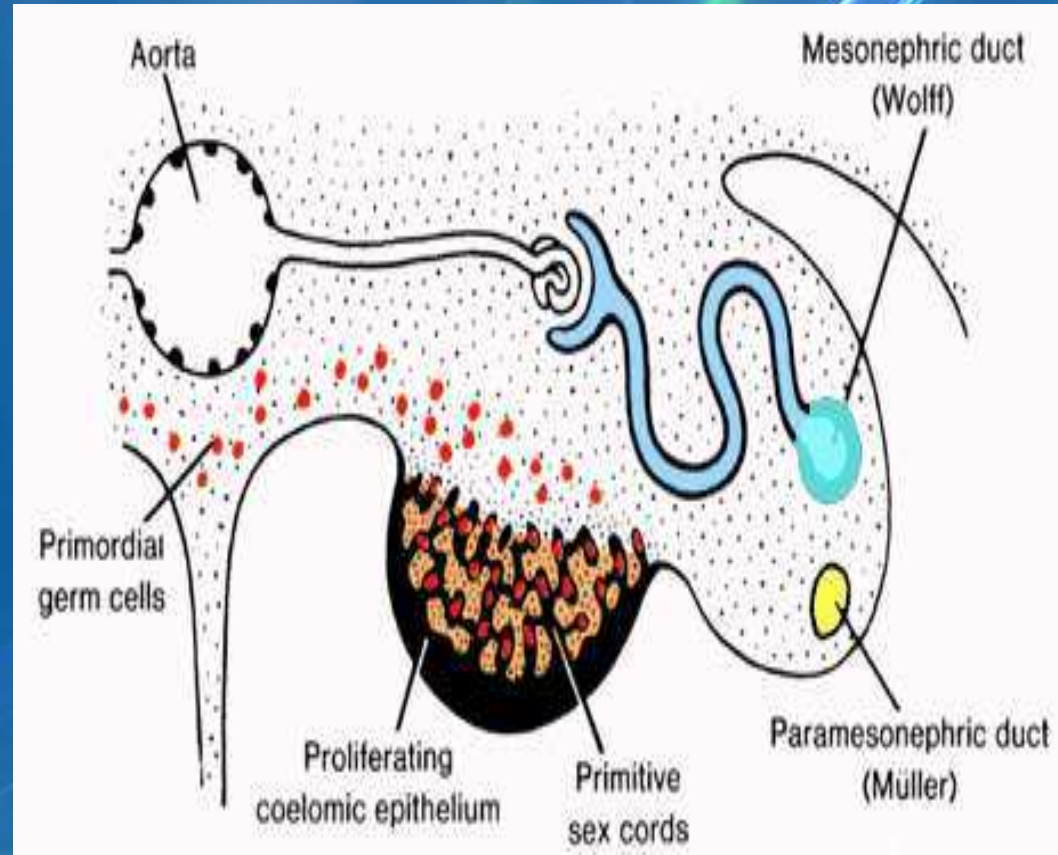
PGH, kan hücreleri ile aynı yerden, proksimal epiblasttan köken alırlar. Epiblast distal bölgesinde ise nöroektoderm hücreleri kolonize olmaktadır. Yapılan araştırmaların geliştirmekte olan embriyoda ortaya koyduğu çarpıcı bir bilgi de şudur: Epiblast proksimalindeki PGH lerinin distal bölgeye transplantasyonu sonrası hücreler nöral doku şeklinde yapılanmakta, distaldeki nöroektodermal hücreler proksimal epiblastik alana transplante edildiğinde PGH şeklinde değişim göstermektedirler.



- Y kromozomunun varlığı farklılaşmamış gonadlardaki değişimin erkek genital sistemi yönünde gitmesine olanak sağlar. Genital kabarıklığa yerleştiklerinde somatik Sertoli hücrelerinin yakınına lokalize olurlar ve genositleri oluştururlar.
- Erkek yönünde farklılaşan genosit hücreleri birkaç gün proliferere olduktan sonra  $G_0/G_1$  fazında doğuma kadar duraklama dönemine girer.

Doğumdan hemen sonra yeniden proliferere olmayı sürdürür ve bu dönemde **spermatogenezis** başlar.

Postpartum 6. Günden itibaren bu hücreler seminifer tübüllerin bazal membranına göç ederler ve farklılaşmamış Tip A spermatogoniumları (Spermatogonial Kök Hücreleri -SKH) oluştururlar.





# Germ hücrelerini izole etmekte kullanılan kaynaklar üç ayrı gruba ayrılabilir

## 1. Embriyonik germ hücreleri (EGH)

- EGH geç embriyonik, erken fetal dönemde ortaya çıkan primordial germ hücrelerinden oluşur

## 2. Multipotent germlinal kök hücre (GKH)

- GKH spermatogonial kök hücrelerin in-vitro kültürü ile elde edilir

## 3. Embriyonal karsinoma hücreleri (EKH)

- EKH erişkin testis tümörlerinden elde edilir

- **İnfertilite nedeniyle başvuran erkeklerin yaklaşık %5-20'sinde ejakülat örneğinde canlı sperm rastlanmamaktadır.**
- **Non-obstrüktif tipte azospermik erkeklerde testisten canlı sperm elde etme şansı yaklaşık %50-60 oranını aşmamaktadır.**



Matürasyon duraklaması

Azospermi

Spermatogenezis indüklenmesi

Spermatogonial kök hücre izolasyonu

in-vitro ekspansiyonu

mikroenjeksiyon

Pluripotent kök hücre

yeniden programlama

Multipotent erişkin germ- line stem cell

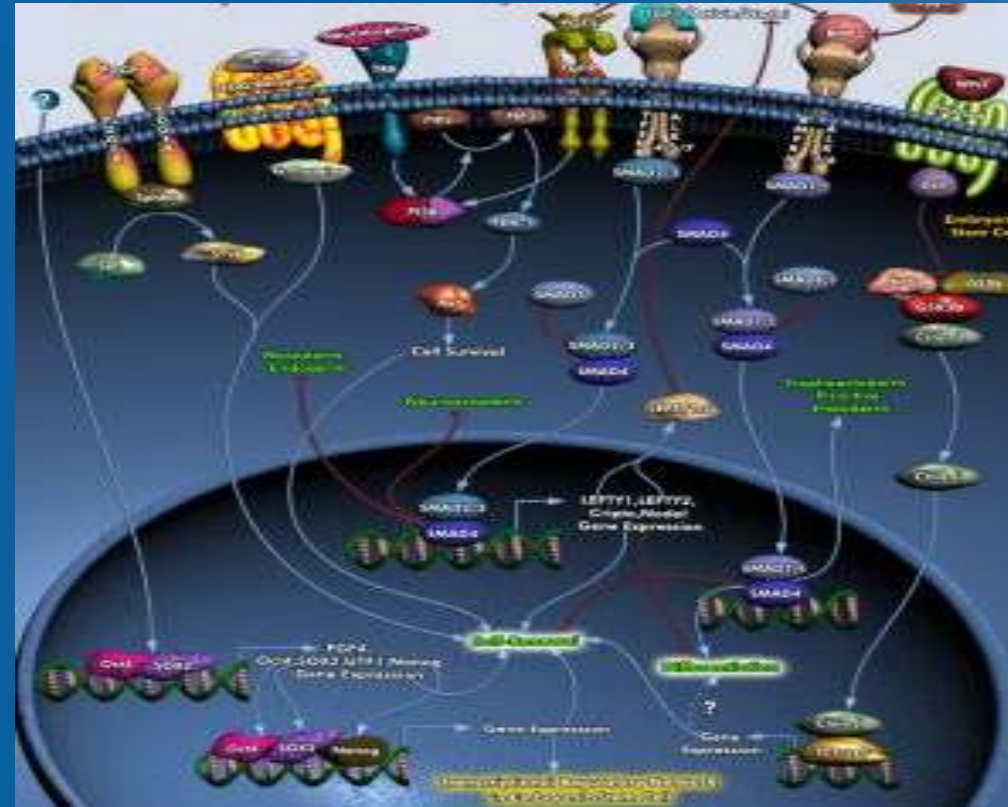
invitro farklı hücre tipleri  
invivo teratomaya dönüşebilir

Rejeneratif Tıp

Spermatogonium ve SKH için sıklıkla Rmb, c-kit, Tex18, Stra8, Piwil2, Dazl, Hsp90 $\alpha$ ,  $\beta$ 1- $\alpha$ 6 integrin, thy-1 kullanılır

Major Histocompatibility Complex class I<sup>-</sup>, Thy-1<sup>+</sup>,  $\alpha$ 6-integrin<sup>+</sup>,  $\alpha$  v-integrin<sup>-/dim</sup> yüzey belirteçi postnatal hayatta akım sitometri cihazı kullanılarak en fazla izole edilebilen hücrelerdir.

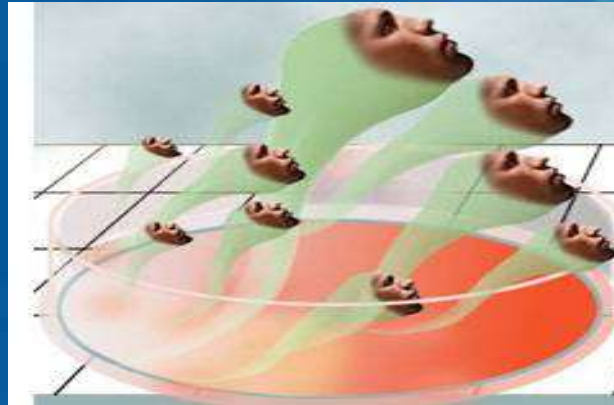
PGH için fragilis, stella, Rnf17, Mouse Vasa Homolog (MVH) ve Oct4 belirteçleri kullanılabilir





# İnfertilite

- Erişkin testis dokusundan SKH izolasyonu, invitro ekspansiyonu ve transplantasyonu
- SCNT ile embriyonik kök hücre eldesi ve PGH diferansiye edilmesi.
- iPS ile embriyonik kök hücre eldesi ve PGH diferansiye edilmesi.





*Dinlediğiniz için teşekkür ederim*