

NÖRAL KREST KÖKENLİ HÜCRELERİN AĞIZ VE ÇENE-YÜZ OLUŞUMUNA KATKILARI VE NEDEN OLDUKLARI ANOMALİLER

CONTRIBUTIONS OF NEURAL CREST-DERIVED CELLS TO THE DEVELOPMENT OF ORAL AND MAXILLOFACIAL REGION AND THE ANOMALIES CAUSED BY THESE CELLS

Nihal BERKE¹, Nurullah KEKLİKOĞLU²

ÖZET

Nöral krest hücreleri embriyonal dönemde nöral tüpün yüzey ektoderminden ayrışması sürecinde oluşan nöroektodermal hücrelerdir. Bu hücreler insanda çok değişik hücre ve doku tiplerini oluşturabilme kapasitesine ve farklılaşma yeteneğine sahiptirler. Ağız, çene-yüz ve diş dokularının, nöral krest kökenli hücrelerin göç edip farklılaşmalarının katkısı ile oluşması nedeniyle bu hücreler diş hekimliği araştırmaları açısından önemlidir. Gelişim sırasında bu hücrelerin göçünde ya da farklılaşmasındaki herhangi bir bozukluk ağız ve çene-yüz bölgesinde çeşitli anomalilere neden olur. Bu çalışmada, nöral krest hücrelerinin oluşumu, bu hücrelerden köken alan oluşumlar ve baş, boyun, yüz ve ağız boşluğu oluşumuna katılan nöral krest kökenli hücrelerden kaynaklanan anomaliler anlatılmıştır. Ağız ve çene-yüz bölgesindeki birçok yapının oluşumu ve normal gelişmesi için nöral krest hücrelerinin sağlıklı bir şekilde oluşması, göç etmesi ve farklılaşmasının gerektiği anlaşılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nöral krest, nöroektoderm, ağız, çene-yüz, diş.

SUMMARY

Neural crest cells are derived from the neuroectodermal cells which occur in course of the separation of surface ectoderm and neural tube during the embryogenesis. These cells have ability to develop many different cells and tissues in the human and have also ability to differentiate. Neural crest cells are important for dentistry because of oral and maxillofacial tissues including teeth are formed by migration and differentiation of these cells. During development, any malformation either migration or differentiation of these cells cause craniofacial anomalies. In this study, formation of the neural crest cells, formation of structures which derived from neural crest cells and the anomalies that is caused by neural crest cells which participate in formation of head, neck, face and oral cavity region were explained. It is learned that healthy formation, differentiation and migration of neural crest cells are necessary for development of structure in the oral and maxillofacial region.

Key Words: Neural crest, neuroectoderm, oral, maxillofacial, dental.

¹ Dt., İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi AD. Çene Yüz Protezi BD.

² Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Temel Tıp Bilimleri AD. Histoloji ve Embriyoloji BD.

Nöral krest hücreleri embriyogenezisin 3. haftasında nöral tüpün dorsal yüzeyinden gelişen pluripotent hücrelerdir. Bu hücreler çeşitli hücre tiplerine farklılaşmak üzere embriyoda farklı yerlere göç ederler (1). Bu hücrelerin fonksiyon yapacakları yere göç etmeleri normal morfogenezis için gereklidir (2). Kafa-yüz bölgesi oluşumu nöral krest hücrelerinin büyüme, çoğalma, göç etme ve farklılaşmasını içeren çok sayıda biyolojik sürecin uyumlu çalışması sonucu gerçekleşir (3). Nöral krest hücrelerinden köken alan ektomezenkimal hücreler çeşitli ağız-yüz ve diş dokularının gelişmesinde önemli katkı sağlarlar (4). Bu gelişim, yüz iskeleti ve diş gibi yapıların oluşumuyla sonuçlanan epitelyum ve nöral krest kökenli ektomezenkim arasındaki karşılıklı etkileşim sayesinde olur (3). Bu biyolojik süreçlerdeki aksamalar ciddi anomalilere neden olabilir. Örneğin, gelişmekte olan kafa-yüz bölgesinde nöral krest hücreleri tarafından Fibronectin leucine-rich transmembrane protein-2 (Flrt2) proteini eksprese edildiği, bu proteinin özellikle sekonder damakta ve gelişmekte olan diş tomurcuğu gibi epitelyal-mezenkimal etkileşimlerin olduğu bölgelerde saptandığı ve bu proteinin eksikliğinin bu oluşumlarda defektlere neden olduğu bildirilmiştir (3). Bu hücrelerin maruz kaldığı etkileşimlerden bazıları endothelin-A reseptörü (Ednra) tarafından düzenlenir. Ednra reseptörünün bloke edilmesinin 1. yutak kavsinden gelişen nöral krest katkılı oluşumlarda şiddetli defektlere neden olduğu iddia edilmektedir (5).

Bir hücre adhezyon molekülü olan Cadherin-11 molekülünün nöral krest hücrelerinin yalnız adhezyonlarında değil göçlerinde de etkin olduğu saptanmıştır (2, 6). Nöral krest hücre göçünün yönlendirilmesinde özellikle Wnt/planar cell polarity (PCP) yolunun da önemli olduğu savunulmuştur (2).

Nöral krest hücrelerinin oluşumu, nörolasyon adı verilen nöral plak ve nöral tüp oluşumuyla başlar (7, 8). 3. haftanın başında embriyonik ektodermden nöral plak adı verilen bir kalınlaşma oluşur. Nöral plak ektodermi nöroektoderim olarak bilinir ve santral sinir sistemini, nöral krest ve diğer nöral yapıları oluşturur (8, 9). 3. haftanın sonunda nöral plağın lateral kenarlarının yaptığı nöral katlantılar nöral tüpü oluştururken katlantıların tepesinde yer alan nöroektodermal hücreler birleşir ve yapısal değişikliğe uğrarlar. Bu nöroektodermal hücreler nöral kanalın her iki yanına göç ederler ve nöral tüp ile yüzey ektodermi arasında yassı, düzensiz bir kitle olan nöral krest oluştururlar (8).

Ağız, çene-yüz bölgesinin gelişiminde ilk bölgesel oluşum olan yutak kompleksi; yutak kavisleri, yutak cepleri, yutak yarıkları ve yutak membranından oluşur. Yutak kavisleri, embriyonik gelişimin 4. haftasının başında nöral krest hücrelerinin baş ve boynun oluşacağı bölgeye göç etmesiyle gelişmeye başlar. İlk yutak kavsi çifti, gelişen farinksin lateralinde oluşur (7). Mezodermal hücrelerin arasında bulunan nöral krest hücreleri her yutak kavsinin içinde bulunur (10).

Yüzü oluşturan yapıların çoğu 1. yutak kavsinin maksiller ve mandibular uzantılarından gelişir (3). Nöral krest hücreleri yüzün, yutak kavislerinin iskelet yapılarını ve bu bölgedeki kıkırdak, kemik, diş, tendon, deri, meninks, duyu nöronları ve salgı bezi stromasını oluştururlar (9, 11). Birinci yutak kavsinde gelişen damak, çene kemikleri, dermis, deri altı yağ dokusu, dental papilla, periferik sinirlerin Schwann hücreleri, melanosit ve bazı bağ dokularına da katkı sağlarlar (12). Dentin, periodontal ligament ve alveol kemiği de nöral krest hücrelerinden köken alır. Mine dışında dişin diğer dokularının tümü ve onu destekleyen yapılar nöral krest hücrelerinin katkısıyla oluşur (13). Birinci yutak kavsi çiftinin ektodermi yüz gelişiminde önemli rol oynar ve yüz, dudaklar, dişeti ve parotis bezleri epitellerini oluştururlar (7, 14).

Yutak kavislerinin iç yüzünü döşeyen yutak endoderminin keseye benzer divertikulumu da yutak ceplerini döşer (7). Farelerde mandibular kemik, kıkırdak ve bağ dokusu gelişiminin, yutak cepleri endoderminden eksprese edilen endothelin-1 (Edn1) tarafından düzenlendiği bildirilmiştir (5, 15).

5 haftalık embriyoda, içlerinden sadece birisinin embriyonun son yapısına katıldığı dört yutak yarığı vardır. 1. yarık, dış kulak yolu girişi olarak kalıcıdır (7, 9). Yutak membranları ise yarık ve cep epitellerinin karşı karşıya geldikleri ya da birbirlerine yaklaştıkları yerde oluşurlar. Birinci yutak membranından, timpanik membran meydana gelir (7).

Kafatası, gelişen beynin çevresindeki mezenkimden meydana gelir. Bu mezenkim nöral krest kökenli ektomezenkim ve mezoderm kökenli mezenkim olmak üzere iki çeşittir (16). Kafatası beyni çevreleyen nörokranium ve nöral krestten kaynaklanıp yüz iskeletini oluşturan visserokraniumdan oluşmuştur (17).

Yüz taslağı, 4. haftanın başlarında ilkel ağız (stomodeum) etrafında belirir. Burada tek frontozal uzantı, çift maksiller uzantı ve çift

mandibular uzantı oluşur. Çift olan uzantılar, birinci yutak kavsi çiftinden köken alırlar ve 4. haftada yutak kavislerine göç eden nöral krest hücrelerinin çoğalmasıyla meydana gelirler (7, 18). İntermaksiller segmentin meydana getirdiği yapılar; üst dudağın filtrumu, maksillanın premaksilla parçası ve onunla ilişkili dişeti, primer damak ve iki adet üst kesici diştir (7, 18). Damak, primer damak ve sekonder damak olmak üzere iki taslakta 5. haftanın sonunda gelişmeye başlar (7). Memelilerde damak oluşumu stomodeum epiteli ve nöral krestten türeyen ektomezenkim arasındaki etkileşimlere dayanmaktadır (10). Burun boşluğu oluşumu burun çukurlarını kısmen çevreleyen burun uzantılarının büyümesi ve kısmen de alttaki mezenkime penetrasyonları ile başlar (9). Dilin ön ve arka kısımları farklı yutak kavislerinden gelişir (9, 19). Nöral krest kökenli nöronlar dildeki tat tomurcuklarını innerve etmezler, ancak oral kavitenin genel epitelyal innervasyonunu sağlarlar (20). Premaksilla, maksilla, zigomatik kemik ve temporal kemiğin bir bölümü maksiller uzantıdan meydana gelir (9).

Diş gelişimi; nöral krestten köken almış ektomezenkimal hücreler ve birinci yutak kavsindeki ektodermal hücreler arasındaki ardışık ve karşılıklı etkileşimler ile meydana gelir (21-29). Nöral krest hücreleri, diş gelişimini gerçekleştiren mezenkimin kaynağıdır ve sadece dental dokuların çoğunu değil ayrıca dişleri konumunda tutan periodonsiyumu da oluştururlar (26). Gelişimin 6. haftasında, ağız epitelinde dental lamina oluşur. Dental lamina daha sonra bir dizi diş tomurcuğu oluşturur ve tomurcukların derindeki yüzeyi girintilenir. Girintiye yerleşen nöral krest kökenli mezenkim, diş papillasını meydana getirir. Diş papillasından odontoblastlar ve diş pulpası oluşur (9, 30). Mine, nöral krestten türeyen odontoblastlar tarafından oluşturulan dentin tabakası üzerinde yer alır. Dişin dışında yer alan ve kök dentinine temas eden mezenkimal hücreler sementoblastlara farklılaşır ve sement tabakasının dışındaki mezenkim ise periodontal ligamenti oluşturur (9).

Baş ve boyunun tipik görünüm özellikleri yutak kavisleri tarafından oluşturulur. Yutak kavisleri ise nöral krest hücrelerinin göçüyle geliştikleri için nöral krest göçündeki bozukluklar baş ve boyun anomalilerine neden olabilir (9).

Birinci Arkus Sendromu (Goldenhar Sendromu), birinci arkus (1. yutak kavsi) elemanlarının hatalı gelişmesi sonucu gözler, kulaklar, mandibula ve damağın doğuştan

anomalileriyle karakterizedir. Bu sendromun nöral krest hücrelerinin göçündeki aksaklıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (7). Yüz gelişimi ile ilgili anomaliler ise yüzün iskelet ve bağ doku taslağını oluşturan nöral krestle ilgili gelişim hatası sonucu oluşur (7). **Mandibulofasiyal Disostozis (Treacher Collins Sendromu)**; nöral krest hücrelerinin yüz bölgesine göçündeki hatadan kaynaklanır, mandibula ve diğer yüz kemiklerinin gelişim geriliği ile karakterizedir (19). **Pierre Robin Sendromu** nöral krest hücre göçündeki sorunlar sonucu oluşur. Mandibula hipoplazisi, yarık damak, kulak ve göz defektleri vardır (9). **DiGeorge Sendromu**; ağız malformasyonları, burun yarıkları ve kalp anomalileri ile birlikte timus ve paratiroid bezlerinin yokluğuyla karakterizedir. Bu sendromun oluşmasından da nöral krest kaynaklı hücrelerdeki olumsuz gelişmeler sorumludur (9). **Hemifasiyal Mikrosomia** ise dudak-damak ve yüz yarıklarının bulunduğu anomalidir ve nöral krest hücre göçünde bozukluk vardır (31).

Gelişimdeki defektler, epitelyal kaynaşmadaki hatalar, nöral krest hücre göçü sırasındaki bozukluklar **dudak-damak yarıkları** oluşumuna neden olabilir. Yarık dudak tek (unilateral) ya da çift (bilateral) taraflı olabilir (7, 32). Damak yarıkları ise nöral krest hücre göçündeki bozukluktan, gelişimdeki eksiklikten, medial ve lateral palatin uzantılarının kaynaşmasındaki hatadan, büyümenin durması ile başlangıçtaki kaynaşma ve damak rafları gelişimindeki aksamadan kaynaklanabilir. Primer ve sekonder damak yarıkları genellikle şiddetli beslenme problemleri ile konuşma ve yutkunma yetersizliklerine neden olduklarından erken tedavisi önemlidir (19).

Diş gelişimine birincil katkı sağlayan nöral krest hücrelerinin göçündeki aksamalar veya çeşitli etkenler tarafından mutasyona uğraması ve farklılaşması sonucu **diş anomalileri** görülebilir. Bunlar konum, şekil, hacim ve sayı anomalileri olarak gruplandırılırlar ve bunların sonucunda kafa-yüz malformasyonları ortaya çıkabilir (14, 33).

Günümüzde nöral krest kökenli hücreleri saptamak için teknikler geliştirilmektedir. X-gal (5-bromo-4-chloro-3-indolyl-b-D-galactopyranoside) boyama yöntemi nöral krest hücreleri ve nöral krest kökenli hücreler ile mezodermal hücrelerin ayırt edilmesine imkan sağlamaktadır. Farelerde yapılan araştırmaların sonuçlarına göre bu yöntem kullanılarak genetik markır olan Wnt1-cre pozitif boyanan hücrelerin nöral krest hücreleri, Mesp1-cre

pozitif boyanan hücrelerin de mezoderm hücreleri olduğunu göstermek mümkündür (34-36).

Nöral krest hücreleri kafa-yüz bölgesinde tüm dokuların oluşumuna katkı sağlar. Bu hücreler diş oluşumunu da içeren ağız, çene-yüz bölgesi gelişiminde etkindir. Nöral krest hücre göçü veya farklılaşmasındaki aksaklıklar birçok malformasyona yol açabilir. Bu nedenle diş hekimliği kliniği açısından, hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik araştırmalar sürecinde nöral krest hücrelerinin de dikkate alınması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Cobourne MT, Mitsiadis T. Neural crest cells and patterning of the mammalian dentition. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*, 2006; 306: 251-60.
2. Aman A, Piotrowski T. Cell migration during morphogenesis. *Dev Biol*, 2009. [Epub ahead of print]. doi:10.1016/j.ydbio.2009.11.014.
3. Gong SG, Mai S, Chung K, Wei K. Flrt2 and Flrt3 have overlapping and non-overlapping expression during craniofacial development. *Gene Expr Patterns*, 2009; 9: 497-502.
4. Deng M, Shi J, Smith AJ, Jin Y. Effects of transforming growth factor beta1 (TGFbeta-1) and dentin non-collagenous proteins (DNCP) on human embryonic ectomesenchymal cells in a three-dimensional culture system. *Arch Oral Biol*, 2005; 50: 937-45.
5. Ruest LB, Clouthier DE. Elucidating timing and function of endothelin-A receptor signaling during craniofacial development using neural crest cell-specific gene deletion and receptor antagonism. *Dev Biol*, 2009; 328: 94-108.
6. Kashef J, Köhler A, Kuriyama S, Alfandari D, Mayor R, Wedlich D. Cadherin-11 regulates protrusive activity in *Xenopus* cranial neural crest cells upstream of Trio and the small GTPases. *Genes Dev*, 2009; 23: 1393-8.
7. Moore KL, Persaud TVN. Çeviri Ed. Yıldırım M, Okar İ, Dalçık H. İnsan Embriyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd Şti, 2002: s. 216-54.
8. Şeftalioğlu A. Genel İnsan Embriyolojisi Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi, 1991: s. 87-92.
9. Sadler TW. Çeviri Ed Başaklar C. Langman's Medikal Embriyoloji. 6. Baskı. Ankara: Palme Yayınları 1993; s. 59-311.
10. Alappat SR, Zhang Z, Suzuki K, Zhang X, Liu H, Jiang R, Yamada G, Chen Y. The cellular and molecular etiology of the cleft secondary palate in Fgf10 mutant mice. *Dev Biol*, 2005; 277: 102-13.
11. Smith KK. Craniofacial development in marsupial mammals: developmental origins of evolutionary change. *Dev Dyn*, 2006; 235: 1181-93.
12. Kang P, Svoboda KK. Epithelial-mesenchymal transformation during craniofacial development. *J Dent Res*, 2005; 84: 678-90.
13. Ten Cate AR. Oral Histology Development, Structure and Function. 4th edn, St. Louis: Mosby Co, 1994: p. 1-45.
14. Soydan N. Gelişim ve Büyüme. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları 1993: s. 33-99.
15. Clouthier DE, Hosoda K, Richardson JA, Williams SC, Yanagisawa H, Kuwaki T, Kumada M, Hammer RE, Yanagisawa M. Cranial and cardiac neural crest defects in endothelin-A receptor-deficient mice. *Development*, 1998; 125: 813-24.
16. Kuratani S. Cephalic neural crest cells and the evolution of craniofacial structures in vertebrates: morphological and embryological significance of the premandibular-mandibular boundary. *Zoology (Jena)*, 2005; 108: 13-25.
17. Şeftalioğlu A. Genel ve Özel İnsan Embriyolojisi. 3. Baskı. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi 1998: s. 452-6.
18. Ural M, Koçak A, Aksoy A. Yüz ve çene gelişimine etki eden faktörler S.D.Ü. Tıp Fak. Derg. 2007; 14: 41-4.
19. Avery JK, Steele PF. Oral Development and Histology. 3th edn. Stuttgart. New York: Thieme Co, 2001; p. 21-41.
20. Harlow DE, Barlow LA. Embryonic origin of gustatory cranial sensory neurons. *Dev Biol*, 2007; 310: 317-28.
21. Cobourne MT, Sharpe PT. Tooth and jaw: molecular mechanisms of patterning in the first branchial arch. *Arch Oral Biol*, 2003; 48: 1-14.
22. Fukumoto S, Yamada Y. Review: extracellular matrix regulates tooth morphogenesis. *Connect Tissue Res*, 2005; 46: 220-6.

23. Graham A, Okabe M, Quinlan R. The role of the endoderm in the development and evolution of the pharyngeal arches. *J Anat*, 2005; 207: 479-87.
24. Hao J, Zou B, Narayanan K, George A. Differential expression patterns of the dentin matrix proteins during mineralized tissue formation. *Bone*, 2004; 34: 921-32.
25. Manzanares M, Nieto MA A celebration of the new head and an evaluation of the new mouth. *Neuron*, 2003; 37: 895-8.
26. Miletich I, Sharpe PT. Neural crest contribution to mammalian tooth formation. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2004; 72: 200-12.
27. Morotomi T, Kawano S, Toyono T, Kitamura C, Terashita M, Uchida T, Toyoshima K, Harada H. In vitro differentiation of dental epithelial progenitor cells through epithelial-mesenchymal interactions. *Arch Oral Biol*, 2005; 50: 695-705.
28. Ohazama A, Sharpe PT. TNF signalling in tooth development. *Curr Opin Genet Dev*, 2004; 14: 513-9.
29. Seppala M, Zoupa M, Onyekwelu O, Cobourne MT. Tooth development: 1. Generating teeth in the embryo. *Dent Update*, 2006; 33: 582-4, 586-91.
30. Stokowski A, Shi S, Sun T, Bartold PM, Koblar SA, Gronthos S. EphB/ephrin-B interaction mediates adult stem cell attachment, spreading, and migration: implications for dental tissue repair. *Stem Cells*, 2007; 25: 156-64.
31. Fan WS, Mulliken JB, Padwa BL. An association between hemifacial microsomia and facial clefting. *J Oral Maxillofac Surg*, 2005; 63: 330-4.
32. Jiang R, Bush JO, Lidral AC. Development of the upper lip: morphogenetic and molecular mechanisms. *Dev Dyn*, 2006; 235: 1152-66.
33. Xu X, Bringas P Jr, Soriano P, Chai Y PDGFR-alpha signaling is critical for tooth cusp and palate morphogenesis. *Dev Dyn*, 2005; 232: 75-84.
34. Yoshida T, Vivatbutsiri P, Morriss-Kay G, Saga Y, Iseki S. Cell lineage in mammalian craniofacial mesenchyme. *Mech Dev*, 2008; 125: 797-808.
35. Jiang X, Rowitch DH, Soriano P, McMahon AP, Sucov HM. Fate of the mammalian cardiac neural crest. *Development*, 2000;127: 1607-16.
36. Nakamura T, Colbert MC, Robbins J. Neural crest cells retain multipotential characteristics in the developing valves and label the cardiac conduction system. *Circ Res*, 2006; 98: 1547-54.

Yazışma Adresi:

Doç. Dr. Nurullah KEKLİKOĞLU
İstanbul Üniversitesi,
Diş Hekimliği Fakültesi,
Histoloji ve Embriyoloji BD,
Çapa, İstanbul.
Tel: +90.212.4142020-30221
E-mail: nkeklik@istanbul.edu.tr