

Tavuk ve bildircin embriyolarında bursa Fabricius ve timusta bazı kök hücre belirteçlerinin incelenmesi

Mustafa SANDIKÇI, Levent KARAGENÇ

Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Histoloji- Embriyoloji Anabilim Dalı, Aydın.

Özet: Bu çalışma, tavuk ve bildircin embriyolarında farklı hücre göç dönemlerinde bursa Fabricius ve timus'ta SSEA-1, SSEA-4 ve c-kit (CD-117) kök hücre belirteçlerini taşıyan hücrelerin var olup olmadığının belirlenmesi amacıyla yapıldı. Sunulan çalışmada toplam 30 tavuk embriyosu ve 24 bildircin embriyosu kullanıldı. Hücre göçünün olduğu dönemleri kapsayacak şekilde, bursa Fabricius için; tavuk embriyolarından inkubasyonun 8, 10 ve 14. günlerinde, bildircin embriyolarından ise inkubasyonun 7 ve 11. günlerinde; timus için tavuk embriyolarından inkubasyonun 8, 14 ve 18. günlerinde, bildircin embriyolarından ise inkubasyonun 12. gününde ve kuluçka çıkışı izleyen 2. günde örnekler alındı. Söz konusu dönemlerde alınan embriyonal dokular tespit edilerek paraplasta gömüldü. Organ taslağının yer aldığı kesitlerde avidin-biyotin peroksidaz (SSEA-1, SSEA-4) ve direkt immunofloresans (c-kit) yöntemleri uygulanarak söz konusu kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu incelendi. Yapılan incelemelerde, tavuk ve bildircin embriyolarında bursa Fabricius ve timusda, incelenen hücre göç dönemlerinin tamamında c-kit pozitif hücreler gözlenirken, SSEA-1 ve SSEA-4 belirteçlerinin genellikle ilk hücre dalgasında değil de sonraki hücre göçü dönemlerinde eksprese edildiği dikkati çekti. Ayrıca embriyonal tavuk ve bildircin bursa lümenlerini sınırlandıran epitel hücrelerin apikal yüzlerinin incelenen hücre göç dönemlerinin tamamında SSEA-1 pozitif olduğu görüldü. Söz konusu belirteçlerin B ve T hücre progenitörlerinin göçünde ve farklılaşmasında her hangi bir işlevinin olup olmadığının araştırılması gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: Bildircin, bursa Fabricius, c-kit, SSEA-1, SSEA-4, tavuk, timus.

Expression of some of the stem cell markers in bursa of Fabricius and thymus in the chicken and quail embryo

Summary: The aim of the present study was to examine embryonic bursa and thymus in the chicken and the quail for the expression of SSEA-1, SSEA-4 and c-kit (CD-117) at different periods of cell migration. A total of 30 chicken and 24 quail embryos were used in the present study to cover the period of cell migration to the embryonic bursa (Days 8, 14, and 18 of incubation for the chick embryo; days 7 and 11 of incubation for the quail embryo) and the thymic primordium (days 8, 14, and 18 of incubation for the chick embryo; day 12 of incubation and day 2 following the hatching for the quail embryo). Tissues obtained at respective time points were fixed and were embedded in paraplasm. Expression of stem cell markers were examined using direct immunofluorescence (c-kit) and avidin-biotin peroxidase (SSEA-1, SSEA-4) methods. Evidence gathered in the present study indicated that c-kit stem cell marker is expressed within the embryonic bursa and thymus in all periods of cell migration in both chicken and quail, whereas SSEA-1 and SSEA-4 positive cells were generally detected within the embryonic bursa and thymus in all periods of cell migration except for first period. Expression of SSEA-1 was detected on the apical surface of epithelial cells of the embryonic bursa in both the chicken and the quail embryos. It remains to be examined if these markers play any role in the migration and differentiation of B cell and T cell progenitors.

Key words: bursa of Fabricius, chicken, c-kit, quail, SSEA-1, SSEA-4, thymus.

Giriş

Bursa Fabricius B hücre maturasyonundan sorumlu primer bir lenfoid organdır (5). İnkubasyonun 4 ve 5. günlerinde gelişen epitelyal bursa taslağına (6, 14, 20,21) B hücre öncüllerinin gelmesiyle lenfoepitelyal bir doku özelliği kazanır (15). Progenitor hücreler tavuklarda inkubasyonun 8-14. günleri arasında, bildircinlerde ise inkubasyonun 7-11. günleri arasında bursa taslağına göç etmektedir (9).

Bursa Fabricius B hücre progenitörlerinin farklılaşmasını sağlayabilen bir mikroçevreye sahiptir (18). Bursa Fabricius'ta B hücre farklılaşması bursin hormonu ve

çeşitli sitokinler tarafından kontrol edilmektedir (22, 27). Ayrıca bursa Fabricius'ta, karbonhidrat yapıdaki sialyl Lewis x'in progenitör B hücreleri tarafından eksprese edildiği ve B hücre progenitörlerinin bursal mikroçevreye göçünde rol oynadığı bildirilmiştir (11).

Timus ise T hücre maturasyonundan sorumlu primer bir lenfoid organdır. İnkubasyonun 6. gününde tamamen epitelyal kökenli hücrelerden oluşan timus taslağına (23) intraembriyonik mezenşimal bölgelerden kan yoluyla progenitör hücreler gelir. Bu progenitor hücreler timus taslağına, tavuklarda inkubasyonun 7-8, 12-14 ve 18-20. günleri arasında, bildircinlerde ise

inkubasyonun 11-12. ve 17-19. günleri arasında göç etmektedir (9).

T hücre progenitörlerinin timus taslağına göçünde adezyon molekülleri de rol oynamaktadır. Söz konusu adezyon moleküllerinin bazıları, c-kit (CD-117) tirozin kinaz reseptörü ile birlikte eksprese edilmektedir (28). Memelilerde olduğu gibi (19, 26), kanatlı pretimik T hücre progenitörlerinin de c-kit pozitif olduğu bildirilmiştir (8). Bununla birlikte, embriyonal dönemde bursa Fabricius ve timus'ta kök hücrelerin göçü ve farklılaşmalarında rol oynayan hücre ve moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.

Bu bilgiler ışığında sunulan çalışmada, tavuk ve bıldırcın embriyolarında farklı hücre göç dönemlerinde bursa Fabricius ve timus'ta SSEA-1, SSEA-4 ve c-kit (CD-117) kök hücre belirteçlerini taşıyan hücrelerin var olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot

Sunulan çalışmada, dömlü tavuk (*Gallus gallus*) ve bıldırcın (*Coturnix coturnix japonica*) yumurtalarının standart kuluçka koşulları altında geliştirilmesiyle elde edilen 30 tavuk ve 24 bıldırcın embriyosu kullanıldı. Bu çalışma Adnan Menderes Üniversitesi Yerel Etik Kurulu izniyle gerçekleştirildi. Hücre göçünün olduğu dönemleri kapsayacak şekilde (9) her dönemde 6 embriyo kullanıldı. Bursa Fabricius için tavuk embriyolarından inkubasyonun 8, 10 ve 14. günlerinde, bıldırcın embriyolarından ise inkubasyonun 7 ve 11. günlerinde; timus için tavuk embriyolarından inkubasyonun 8, 14 ve 18. günlerinde, bıldırcın embriyolarından ise inkubasyonun 12. gününde ve kuluçka çıkışını izleyen 2. günde örnekler alındı. Alınan örnekler taze olarak hazırlanmış % 4 paraformaldehid (pH 7.2) içerisinde +4 °C'de bir gece boyunca (12 saat) tespit edildi ve rutin doku takibinden sonra paraplasta gömüldü. Bursa Fabricius ve timus taslaklarının bulunduğu bölgelerden 7 µm kalınlığında kesitler alındı. Alınan bursa Fabricius ve timus kesitlerinde SSEA-1 (Stage Specific Embryonic Antigen 1), SSEA-4 ve CD-117 (c-kit) kök hücre belirteçlerini taşıyan hücrelerin var olup olmadığının belirlenmesi amacıyla avidin-biyotin peroksidaz (SSEA-1, SSEA-4) (25) ve direkt immunofloresans (c-kit) yöntemleri uygulandı. SSEA-1 ve SSEA-4 demonstrasyonu için deparafinize edilmiş kesitler 5 dakika % 3 H₂O₂ 'de tutulduktan sonra iki kez beşer dakika PBS (pH 7,4)'te yıkandı. Daha sonra kesitler 15 dakika % 5 normal keçi serumunda bekletildi. Primer antikorda +4 °C'de bir gece inkube edilen kesitler iki kez beşer dakika PBS'te yıkandı. Kesitler 1 saat oda ısısında biotinli ikincil antikorda (Dako Cytomation LSAB+system-HRP) inkube edildikten sonra PBS'te yıkanarak yine 1 saat oda ısısında streptavidin HRP (Dako Cytomation LSAB+system-HRP) ikincil antikorda inkubasyonu yapılarak PBS'de yıkandı ve antikora bağlanma gösteren hücrelerin boyanması 3,3' diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kullanılarak gerçekleştirildi.

Anti-SSEA-1 (MC-480) ve anti-SSEA-4 (MC-813-70) monoklonal antikoları (fareye spesifik) Developmental Studies and Hybridoma Bank (DSHB, University of Iowa)'tan elde edilmiştir. CD-117 (c-kit) proteinin saptanmasında tavuk c-kit proteinine karşı geliştirilmiş ve FITC ile konjuge edilmiş bir monoklonal antikor (SantaCruz Biotechnology, sc-52453 FITC) kullanılmıştır.

Bulgular

Embriyonal döneme ait tavuk ve bıldırcın bursa Fabricius ve timus'larında farklı hücre göçü dönemlerinde SSEA-1, SSEA-4 ve c-kit kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu Tablo 1 (bursa Fabricius) ve Tablo 2'de (timus) verilmiştir. Söz konusu hücre göçü dönemlerinin tamamında c-kit pozitif hücrelerin bulunduğu, SSEA-1 ve SSEA-4 belirteçlerinin ise genellikle ilk hücre dalgasında değil de sonraki hücre göçü dönemlerinde eksprese edildiği dikkati çektir.

Tablo 1. Embriyonal tavuk ve bıldırcın bursa Fabricius'larında farklı hücre göçü dönemlerinde bazı kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu.

Table 1. Expression of some of the stem cell markers in bursa of Fabricius at different periods of cell migration in the chicken and quail embryo.

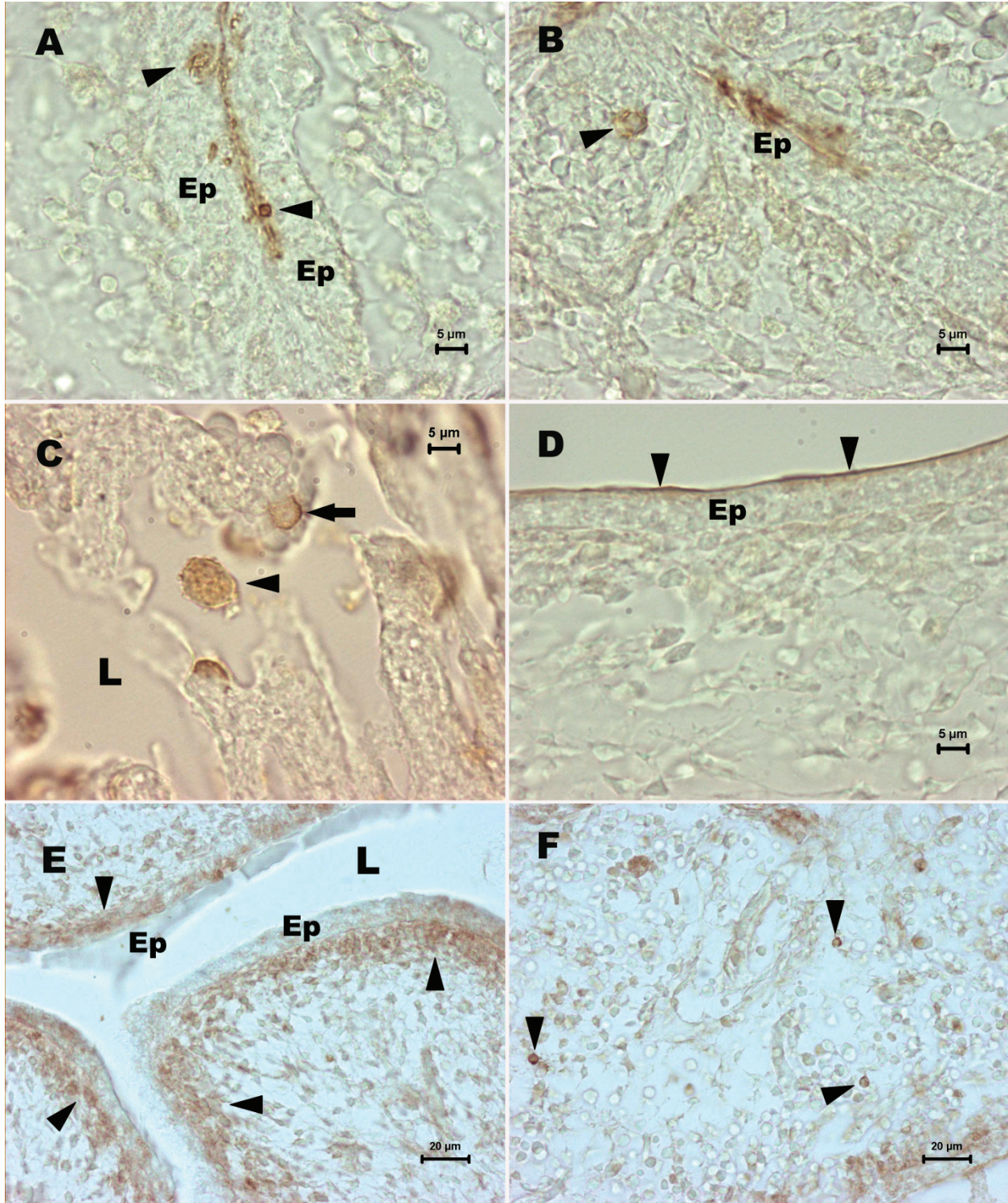
	Tavuk 8. gün	Tavuk 10. gün	Tavuk 14. gün	Bıldırcın 7. gün	Bıldırcın 11. gün
SSEA-1	-	-	+	-	+
SSEA-4	-	-	+	-	+
c-kit	+	+	+	+	+

Tablo 2. Embriyonal tavuk ve bıldırcın timuslarında farklı hücre göçü dönemlerinde bazı kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu.

Table 2. Expression of some of the stem cell markers in thymus at different periods of cell migration in the chicken and quail embryo.

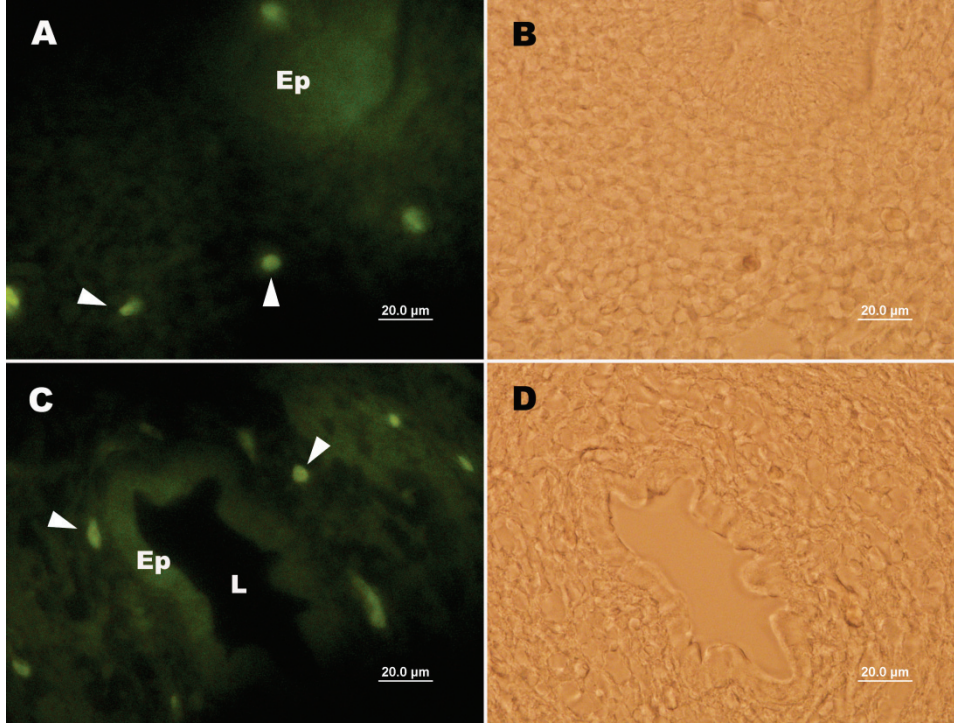
	Tavuk 8. gün	Tavuk 14. gün	Tavuk 18. gün	Bıldırcın 12. gün	Bıldırcın 19. gün
SSEA-1	-	+	+	-	+
SSEA-4	-	+	+	+	+
c-kit	+	+	+	+	+

Embriyonal dönem tavuk ve bıldırcın bursa Fabricius'larında seyrek olarak görülen SSEA-1 pozitif hücreler epitel içinde (Şekil 1 A), epitel altında yer alan lenf folikülü taslaklarında (Şekil 1 B) ve bazen de organ lümenine dökülmüş (Şekil 1C) olarak izlendi. Ayrıca embriyonal tavuk ve bıldırcın bursa lümenlerini sınırlandıran epitel hücrelerin apikal yüzlerinin incelenen hücre göç dönemlerinin tamamında SSEA-1 pozitif olduğu (Şekil 1 D) dikkati çektir. SSEA-4 ise her iki türde de epitel altında yer alan çok sayıda hücrede eksprese edilirken (şekil 1 E), epitelyum içinde ve mezenseyal bölgede (Şekil 1 F) az sayıda hücrede eksprese edildiği görüldü. c-kit pozitif hücreler ise bıldırcın (Şekil 2 A, B) ve tavuk (Şekil 2 C, D) bursa Fabricius'larında yine seyrek olarak izlendi.



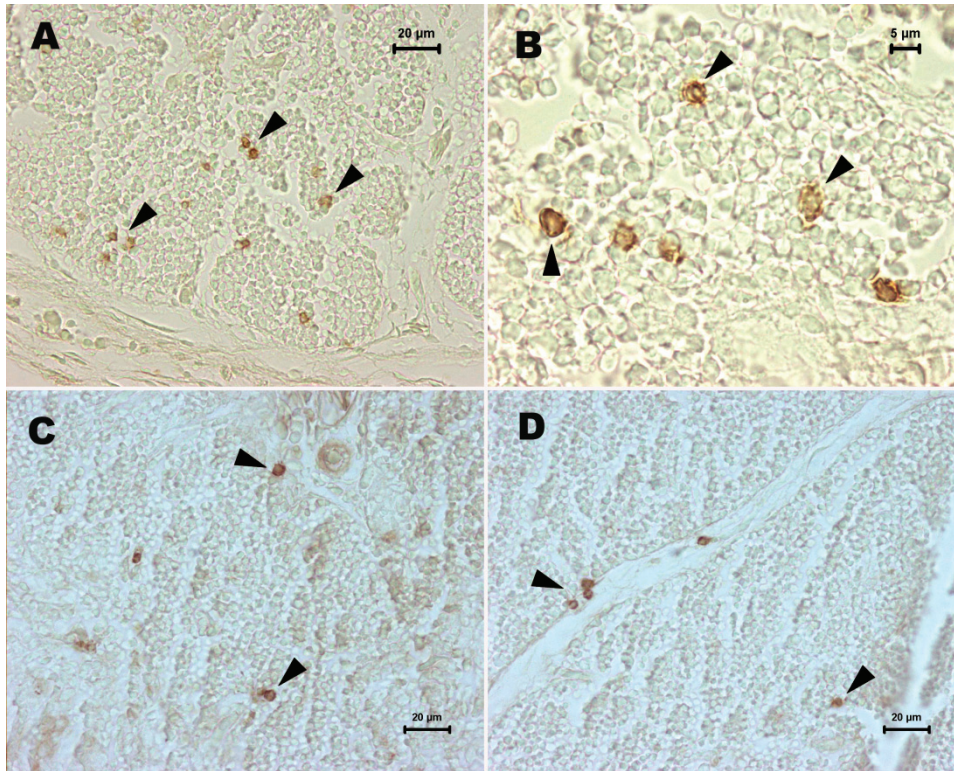
Şekil 1. Embriyonal tavuk ve bıldırcın bursa Fabricius'larında SSEA-1 ve SSEA-4 kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu. İnkubasyonun 14. Gününde tavuk bursa Fabricius epiteli (Ep) içinde (A) ve epitel altında yer alan lenf folikülü taslağında (B) SSEA-1 pozitif hücreler (okbaşları). C. İnkubasyonun 11. Gününde bıldırcın bursa Fabricius'un lümenine (L) dökülmüş (okbaşı) ve epitelyum içinde (ok) SSEA-1 pozitif hücreler. D. İnkubasyonun 10. Gününde tavuk bursa Fabricius epitel (Ep) katının apikal yüzünde SSEA-1 ekspresyonu (okbaşları). İnkubasyonun 14. Gününde tavuk bursa epitel (Ep) altında (E) ve mezenşimal bölgede (F) SSEA-4 pozitif hücreler (okbaşları). L: lümen. Avidin-biyotin peroksidaz demonstrasyonu.

Figure 1. Expression of SSEA-1 and SSEA-4 stem cell markers in bursa of Fabricius in the chicken and quail embryo. Expression of SSEA-1 within epithelium (A) and rudimentary lymphoid follicle (B) within chicken bursa Fabricius on day 14 of incubation. Arrowheads indicate SSEA-1 positive cells. C. SSEA-1 positive cells appear within epithelium (arrow) and lumen (arrowhead) in quail bursa Fabricius on day 11 of incubation. D. Expression of SSEA-1 is detected on the apical surface (arrowheads) of epithelial cells in chicken bursa Fabricius on day 10 of incubation. Please note that SSEA-4 positive cells (arrowheads) appear within under the epithelium (E) and bursal mesenchyme in chicken bursa Fabricius on day 14 of incubation (F). Ep: epithelium, L: lumen. Avidin-biotin peroxidase demonstration.



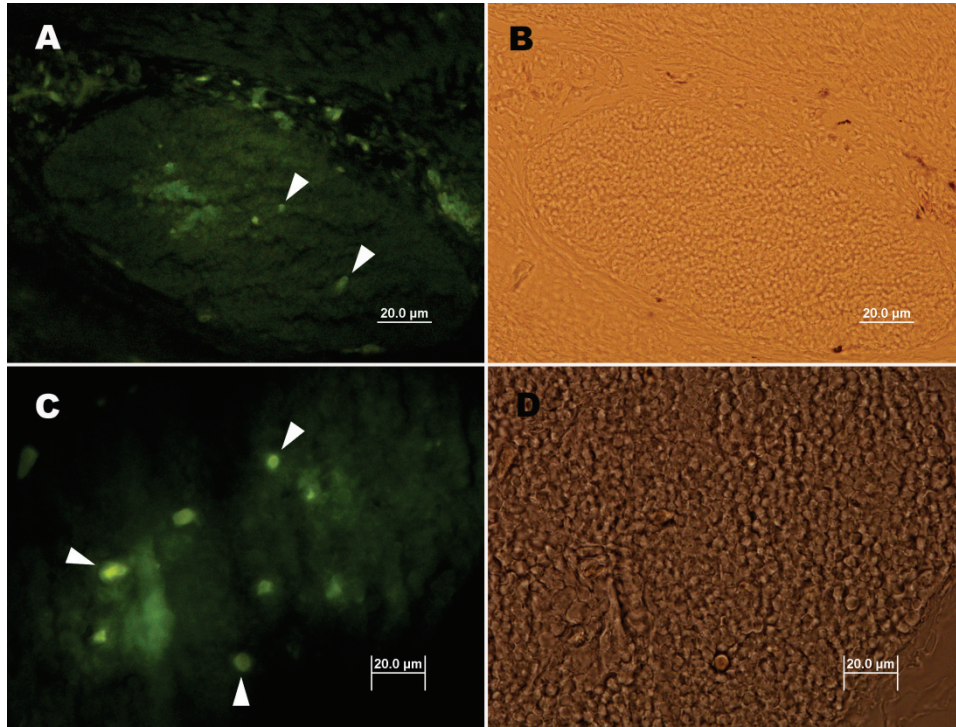
Şekil 2. Embriyonal tavuk ve bildırcın bursa Fabricius'larında c-kit kök hücre belirtecini ekspresyonu. İnkubasyonun 7. Gününde bildırcın (A) ve 14. Gününde tavuk (C) bursa Fabricius'unda c-kit pozitif hücreler (okbaşları). Şekil B ve D, sırasıyla şekil A ve C'nin aydınlık saha görüntüleridir. Ep: bursa epitelı. Direkt immunofloresans metodu.

Figure 2. Expression of c-kit stem cell marker in bursa of Fabricius in the chicken and quail embryo. C-kit positive cells (arrowheads) appear in the bursa Fabricius of quail on day 7 (A) and of chicken on day 14 (C) of incubation. Figures B and D are bright field of figures A and C, respectively. Direct immunofluorescence method.



Şekil 3. Embriyonal tavuk timuslarında SSEA-1 ve SSEA-4 kök hücre belirteçlerinin ekspresyonu. İnkubasyonun 14. Gününde tavuk timusunda orta (A) ve yüksek (B) büyütmelede SSEA-1 pozitif hücreler (okbaşları). İnkubasyonun 18. Gününde tavuk timusunda farklı kesitlerde (C ve D) SSEA-4 pozitif hücreler (okbaşları). Avidin-biyotin peroksidaz demonstrasyonu.

Figure 3. Expression of SSEA-1 and SSEA-4 stem cell markers in thymus in the chicken embryo. Arrowhead indicate SSEA-1 positive cells in low (A) and high (B) magnifications within the chicken thymus on day 14 of incubation. Please also note the presence of SSEA-4 positive cells (C and D) within the chicken thymus on day 18 of incubation. Avidin-biotin peroxidase demonstration.



Şekil 4. Embriyonal tavuk ve bıldırcın timuslarında c-kit kök hücre belirtecinin ekspresyonu. İnkubasyonun 12. Gününde bıldırcın timusunda (A) ve inkubasyonun 18. Gününde tavuk timusunda (C) c-kit pozitif hücreler (okbaşları). Şekil B ve D, sırasıyla şekil A ve C'nin aydınlık saha görüntüleridir. Direkt immunofloresans metodu.

Figure 4. Expression of c-kit stem cell marker in thymus in the chicken and quail embryo. C-kit positive cells (arrowheads) appear in the thymus of quail on day 12 (A) and of chicken on day 18 (C) of incubation. Figures B and D are bright field of figures A and C, respectively. Direct immunofluorescence method.

Embriyonal tavuk ve bıldırcın timusları incelendiğinde ise, SSEA-1 (Şekil 3 A, B) ve SSEA-4 (Şekil 3 C, D) pozitif hücrelerin timus lopcuqları içerisinde dağınık olarak yerleştikleri gözlemlendi. Ayrıca bıldırcın (Şekil 4 A, B) ve tavuk (Şekil 4 C, D) timuslarında c-kit pozitif hücrelerin seyrek olarak yer aldıkları görüldü.

Tartışma

Progenitor hücreler tavuklarda ve bıldırcınlarda belirli hücre göçü dönemlerinde bursa ve timus taslaklarına göç ederek bu organlarda T veya B lenfosit özelliği kazanmaktadır (9). Bununla birlikte, embriyonal dönemde bursa Fabricius ve timus'ta progenitor hücrelerin göçü ve farklılaşmalarında rol oynayan hücreler ve moleküler mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir. Sunulan çalışmada, tavuk ve bıldırcın embriyolarında farklı hücre göçü dönemlerinde bursa Fabricius ve timus'ta SSEA-1, SSEA-4 ve c-kit (CD-117) kök hücre belirteçlerini taşıyan hücrelerin var olup olmadığı belirlenmiştir. İncelenen hücre göçü dönemlerinin tamamında c-kit pozitif hücrelerin bulunduğu, ancak SSEA-1 ve SSEA-4 pozitif hücrelerin organ taslaklarında genellikle ilk hücre dalgasında değil de sonraki hücre göçü dönemlerinde eksprese edildiği ortaya konmuştur.

Karbonhidrat ve onların selektin reseptörlerinin erişkin lenfositlerin göçünde önemli olduğu bilinmektedir. Masteller ve ark (11) civcivlerde B lenfosit gelişimi üzerine yapmış oldukları bir çalışmada,

karbonhidrat-lectin etkileşimlerinin immatür lenfositlerin gelişiminde rol oynadığını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacılar immunohistokimyasal ve flow sitometrik analiz yöntemleriyle sialyl Lewis x'i eksprese eden hücrelerin tavuklarda embriyonal gelişimin 10-12. günlerinde bursa mezenşimine geçtiklerini ve 14-15. günlerde progenitor hücre göçünün sona erdiğini tespit etmişlerdir. Yine flow sitometrik yöntemle yapılan incelemelerde, embriyonal dönemin 15. gününde sialyl Lewis x pozitif lenfositlerin büyüklüklerinin arttığını ve hücrelerdeki bu irileşmenin bursal foliküllerde proliferatif yayılma gösterdiklerinin bir işareti olduğu bildirilmiştir. Embriyonal dönemin 15-17. günleri arasında ise lenfositler sialyl Lewis x ekspresyonunu kaybederken, karbonhidrat epitop Lewis x (SSEA-1) ekspresyonu başlamaktadır. Özet olarak, sialyl Lewis x ve Lewis x karbonhidrat epitoplarının B hücre gelişiminde spesifik olarak eksprese edildiği ve sialyl Lewis x'in bursal progenitor hücrelerin bursal dokuya adezyonunda görev aldığı ve bu karbonhidrat epitoplarının ekspresyonunun dokuya spesifik şekilde kontrol edildiği bildirilmiştir (11). Burada sialyl Lewis x ile Lewis x ekspresyonundaki değişimden sorumlu mikroçevresel sinyalleri anlamak için sialyl Lewis x ve Lewis x pozitif B progenitor hücre aşamalarının fizyolojisini anlamak gerekir. Bir gelişimsel aşamadan diğerine ilerlemeyi kontrol eden aday genleri tanımlamak için gen ekspresyonları belirlenmelidir. Yapılan bir çalışmada (3) embriyonal bursa B hücrelerinde tirozin

kinaz reseptör gen ailesinden proteinlerin ekspresyonu belirlenmiştir. Ayrıca tirozin kinaz reseptör genlerinin; apoptozis, hücre göçü ve hücre farklılaşmasının kontrolünü düzenlediği vurgulanmıştır (2). Ephrin reseptörleri (tirozin kinaz) ve bu reseptörlere bağlanma gösteren ligandlar (24), bursa stroması ile gelişmekte olan B hücrelerinin etkileşimini düzenleyen genlerdendir. Çeşitli çalışmalarda (4, 16, 17), gelişmekte olan B hücrelerinin olgunlaşması ve hayatta kalması için bursal mikroçevre ile kontakt halinde olması gerektiği vurgulanmıştır. Ephrin reseptörü ve efrin ligand etkileşiminin stromal hücreler ile gelişmekte olan B hücrelerinin etkileşimine yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca ephrin reseptörü ve efrin ligand etkileşimi ile başlatılan ileri ya da geri sinyallerin, farklılaşmanın kritik bir dönemi sırasında gelişmekte olan B hücrelerini apoptozisten koruduğu tahmin edilmektedir (24).

Bir tirozin kinaz reseptörü olan c-kit ve söz konusu reseptörün (SCF-stem cell factor) çeşitli yelpazede biyolojik fonksiyon gösterirler. Hematopoietik kök hücreleri ve mast hücrelerinin devamlılığı ve hayatta kalmasında c-kit-SCF etkileşiminin rolü iyi tanımlanmıştır (12). Ayrıca c-kit melanogenez, eritropoez ve spermatogenezde önemli bir role sahiptir (13). Lampisuo ve ark (8) inkubasyonun 7. gününde FACS (flow cytometry and cell sorting) metodu kullanılarak yaptıkları bir çalışmada tavuk embriyolarında, pre-timik progenitor hücrelerin c-kit pozitif olduğunu bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada da hem tavuk, hem de bıldırcınlarda, c-kit pozitif hücrelerin incelenen bütün hücre göçü dönemlerinde var oldukları gözlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada (7), timusta bulunan dendritik hücrelerde, yardımcı T hücre farklılaşmasını düzenlediği bilinen iki molekülün -interleukin 6 ve Jagged-2 (Notch un ligantı)- ekspresyonunun regülasyonunda c-kit'in önemli bir rolünün olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, dendritik hücrelerde c-kit ekspresyonu ve onun sinyalinin indüklenmesi Th2 ve Th17 cevaplarını teşvik edip Th1'i etkilemezken (1), IL6 üretiminin baskılanmasına bağlı olarak bu hücrelerde c-kit ekspresyonunun ortadan kalkması NK hücrelerinin (natural killer cells) aktivasyonuna neden olmaktadır (29). Massa ve ark (10), kemikliğinden elde edilen lenfoid ve myeloid progenitor hücrelerle yaptıkları çalışmada ise, Notch sinyalinin T hücre gelişimi için gerekli c-kit ekspresyonunu artırdığını fakat NK ve myeloid hücrelerin gelişiminin c-kit'e bağımlı olmadığını vurgulamışlardır. Bu bulgular, c-kit tirozin kinaz reseptörünün hem kanatlı, hem de memelilerde embriyonik T hücre progenitorlerinin differensiyasyonunda bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Sunulan çalışmada hem tavuk, hem de bıldırcın embriyolarında timusa hücre göçünün ilk dalgası dışında SSEA-1 ve SSEA-4 pozitif hücrelerin yer aldığı görüldü. Söz konusu hücre göçü dönemlerinde SSEA-1 ve SSEA-

4 ekspresyonu hakkında herhangi bir literatür bilgiye ulaşılamamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmadan elde edilen bulgular, tavuk ve bıldırcın embriyolarında bursa Fabricius ve timusda, incelenen hücre göç dönemlerinin tamamında c-kit pozitif hücrelerin görüldüğünü, SSEA-1 ve SSEA-4 belirteçlerinin ise genellikle ilk hücre dalgasında değil de sonraki hücre göçü dönemlerinde eksprese edildiğini göstermektedir. Söz konusu proteinlerin B ve T hücre progenitorlarının göçünde ve farklılaşmasında ya da hayatta kalmalarında herhangi bir işlevinin olup olmadığının araştırılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. **Amsen D, Blander JM, Lee GR, Tanigaki K, Honjo T, Flavell RA** 2004: *Instruction of distinct CD4 T helper cell fates by different notch ligands on antigen-presenting cells.* Cell, **117**,515-26.
2. **Arighi E, Borrello MG, Sariola H,** (2005): *RET tyrosine kinase signaling in development and cancer.* Cytokine and Growth Factor Rev, **16**, 441-467.
3. **Felfoldi B, Pharr GT, Pinchuk LM, Cooksey AM, Thaxton JP** (2008): *Preliminary protein profile analysis of the late embryonic B-cell stages in the chicken bursa of Fabricius.* Int J Poult Sci, **7**, 117-124.
4. **Funk PE, Thompson CB,** (1998): *Identification of a lectin that induces cell death in developing chicken B cells.* Cell Immunol, **186**, 75-81.
5. **Glick B, Chang TS, Jaap RG** (1956): *The bursa of Fabricius and antibody production on the domestic fowl.* Poult Sci, **35**, 224-225.
6. **Glick B.** (1995): *Embryogenesis of the bursa of Fabricius: stem cell, microenvironment, and receptor-paracrine pathways.* Poult Sci, **74**, 419-426.
7. **Krishnamoorthy N, Oriss TB, Paglia M, Fei M, Yarlagadda M, Vanhaesebroeck B, Ray A, Ray P.** (2008): *Activation of c-Kit in dendritic cells regulates T helper cell differentiation and allergic asthma.* Nat Med, **14**, 565-73.
8. **Lampisuo M, Liippo J, Vainio O, McNagny KM, Kulmala J, Lassila O** (1999): *Characterization of prethymic progenitors within the chicken embryo.* Int Immunol, **11**, 63-69.
9. **Le Douarin N, Dieterlen-Lievre F, Teillet M** (1996): *Quail-chick transplantation.* 24-54. In: Bronner-Fraser M (Ed), *Methods in avian embryology.* Academic Press Inc., California.
10. **Massa S, Balciunaite G, Ceredig R, Rolink AG** (2006): *Critical role for c-kit (CD117) in T cell lineage commitment and early thymocyte development in vitro.* Eur J Immunol, **36**, 526-32.
11. **Masteller EL, Larsen RD, Carlson LM, Pickel JM, Nickloff B, Lowe J, Thompson CB, Lee KP** (1995): *Chicken B cells undergo discrete developmental changes in surface carbohydrate structure that appear to play a role in directing lymphocyte migration during embryogenesis.* Development, **121**, 1657-1667.
12. **Metz M, Grimbaldston MA, Nakae S, Piliponsky AM, Tsai M, Galli SJ.** (2007) *Mast cells in the promotion and*

- limitation of chronic inflammation. *Immunol Rev*, **217**, 304-308.
13. **Miettinen M, Lasota KIT J** (2005): *(CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation*. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, **13**, 205-220.
 14. **Nagy N, Magyar A, Tóth M, Oláh I** (2004): *Quail as the chimeric counterpart of the chicken, morphology and ontogeny of the bursa of Fabricius*. *J Morphol*, **259**, 328-339.
 15. **Nagy N, Magyar A, Tóth M, Oláh, I** (2004): *Origin of the bursal secretory dendritic cell*. *Anat Embryol*, **208**, 97-107.
 16. **Neiman PE, Thomas SJ, Loring G** (1991): *Induction of apoptosis during normal and neoplastic B-cell development in the bursa of Fabricius*. *Proc Natl Acad Sci*, **88**, 5857-5861.
 17. **Neiman PE, Blish C, Heydt C, Loring G, Thomas SJ** (1994): *Loss of cell cycle controls in apoptotic lymphoblasts of the bursa of Fabricius*. *Mol Biol Cell*, **5**, 763-772.
 18. **Obranovich TD, Boyd RL** (1993): *Functional analysis of a bursal stromal cell line derived cytokine*. 119-124. In: INRA (Ed), *Avian immunology in progress*. Tours, Paris.
 19. **Ogawa M, Matsuzaki Y, Nishikawa S, Hayashi S-I, Kunisada T, Sudo T, Kina T, Nakauchi H, Nishikawa S-I** (1991): *Expression and function of c-kit in hemopoietic progenitor cells*. *J Exp Med*, **174**, 63-71.
 20. **Oláh I, Glick B, Törő I** (1986): *Bursal development in normal and testosterone-treated chick embryos*. *Poult Sci*, **65**, 574-588.
 21. **Oláh I, Vervelde L** (2008): *Structure of the avian lymphoid system*. 13. In: Davison, F., Kaspers, B., Schat, K.A. (Editors), *Avian Immunology*. Elsevier.
 22. **Otsubo Y, Chen N, Kajiwara E, Horiuchi H, Matsuda H, Furusawa S** (2001): *Role of bursin in the development of B lymphocytes in chicken embryonic Bursa of Fabricius*. *Dev Comp Immunol*, **25**, 485-493.
 23. **Owen JJ, Ritter MA** (1969): *Tissue interaction in the development of thymus lymphocytes*. *J Exp Med*, **129**, 431-42.
 24. **Pharr GT, Cooksey AM, McGruder BM, Felfoldi B, Peebles ED, Kidd MT, Thaxton JP** (2009): *Ephrin Receptor Expression in the Embryonic Bursa of Fabricius*. *Int J Poult Sci*, **8**, 426-431.
 25. **Presnel JK, Schreibman MP** (1997): *Humason's Animal Tissue Techniques*. Pp: 361. 5th Ed., The Johns Hopkins University Press, San Fransisco.
 26. **Rodewald H-R, Kretzschmar K, Swat W, Takeda S** (1995): *Intrathymically expressed c-kit ligand (stem cell factor) is a major factor driving expansion of very immature thymocytes in vivo*. *Immunity*, **3**, 313-319.
 27. **Schat KA, Kaiser P** (1997): *Avian cytokines*. 289-318. In: Schijns VECJ, Horzinek MC, (Editors), *Cytokines in veterinary medicine*, CAB International, New York.
 28. **Vainio O, Dunon D, Aissi F, Dangy J-P, McNagny K M, Imhof BA** (1996): *HEM-CAM, an adhesion molecule expressed by c-kit1 hemopoietic progenitors*. *J Cell Biol*, **135**, 1655-1668.
 29. **Vredevoe DL, Widawski M, Fonarow GC, Hamilton M, Martinez-Maza O, Gage JR** (2004): *Interleukin-6 (IL-6) expression and natural killer (NK) cell dysfunction and anergy in heart failure*. *Am J Cardiol*, **93**, 1007-1011.

Geliş tarihi: 02.11.2012 / Kabul tarihi: 13.03.2013

Yazışma adresi:

Prof. Dr. Mustafa Sandıkçı
Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi
Histoloji- Embriyoloji AD, Işıklı/ AYDIN
msandikci@adu.edu.tr