ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

Yaşam Bankası FamiCord Group destekleriyle...

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 15
Eylül-Ekim 2016

Editör'den

Alp Can

Ülke Biliminde Duraksama ve Sonrası...

KHB'nin 15. sayısıyla hepinize tekrar merhaba.

İlk kez **KHB** için bir editoryal yazmak bu denli zor geldi. Ülkemizin olağanüstü günlerden geçiyor olması, adeta bizlere ne iş yaptığımızı unutturdu. Hepimiz neler olduğunu şaşkınlıkla izledik. Türkiye Cumhuriyeti'nin kuruluş fikriyle bağdaşmayan olaylara tanık olduk. Ülkemizi bir organizma gibi düşünecek olursak neredeyse tüm dokulardaki kök hücrelerin hastalanmış olduğunu ve yenilenen dokuların da bu hasta kök hücrelerden türediğini gördük.

Birçok alanda olduğu gibi günün gerektirdiği koşullar bilimi de durma noktasına getirdi. Burslar ödenmedi, proje ödenekleri durduruldu, proje başvuru tarihleri ertelendi veya iptal edildi, mevcut projeler değerlendirelemedi. Son aldığımız haberler bu konuda bir hareketlenmenin olduğu ve ertelenen etkinliklerin yeni belirlenen tarihlerde yapılacağı şeklinde. Umarız çok büyük bir kayba uğramamışızdır. Tesellimiz bu dönemin yaz aylarının ortasına gelmiş olması.

Bu sayımıza ISSCR'dan gelen bir haberle başladık. Ardından **Prof. Atila Tanyeli**'nin kordon kanı ve stroması kaynaklı kök hücrelere ilişkin kısa bir değerlendirmesine yer verdik. **Prof.Dr. Çiler Çelik Özenci** ilkel germ hücrelerinden gamet yapımına ilişkin son verileri özetledi. **Prof.Dr. Özgür Çınar** ovositlerin bir süredir uygulanmakta olan ovaryum kaynaklı hücrelerden alınan mitokondriyonlarla nasıl iyileştirilebileceği konusunda bir yazı kaleme aldı. **Bio. Hakan Coşkun** gen kurgulama teknolojisi olan CRISPR hakkında kısa bir yorum yazısıyla bize katıldı. **Dr. M. Reza Dastouri** kök hücre dergilerinin etki faktörü sıralaması 2015 verileriyle derledi. **Prof. Dr. Taner Demirer** editörlüğünü yapmış olduğu iki önemli kitabı **KHB** için kısaca tanıttı. Tüm sayılarımızda olduğu gibi son olarak **Kongre, Sempozyum ve Kurs** duyurularına, **Sizlerden Gelen**'e, ve **Ayın Fotoğrafı**'na yer verdik.

16. sayıda buluşuncaya kadar hoşça kalın...

Haberler

Selda Kahveci

İnsan-Hayvan Kimeraları Üzerindeki Tartışma Sona Yaklaşıyor

Uluslararası Kök Hücre Araştırma Derneği (*ISSCR*), **Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü**'nün (*NIH*) hayvan-insan kimerası araştırmaları bulgularının üzerindeki kısıtlama tartışmalarının sonuna gelindiğinden memnun olduğunu açıkladı. Bu araştırmalar hayvan embriyolarının erken evresine insan pluripotent kök hücrelerinin nakledilmesiyle elde edilmektedir. ISSCR Başkanı **Sally Temple**, bugüne dek, insan hücreleri içeren hayvan modeli çalışmalarının insanın biyolojisi ve hastalıklarının iç yüzünün anlaşılmasında değerli katkısı olduğunu ve araştırmada kullanılan kimeralardan elde edilen bulguların çok faydalı olabileceğini söyledi. Bu sayede bilim insanları, transplantasyon için kullanılabilir insan organlarının gelişimini, test edilebilir hastalık modellerini, yani insan gelişiminde yeni bilgilerin kazanılabileceği ifade ediliyor. Aynı zamanda bu alandaki araştırmalarda dikkatli ve sorumlu izlemenin, bilimde ve özellikle rejeneratif tıp alanındaki gelişmelerde büyük avantaja yol açacağı belirtiliyor.

NIH, vücutta her hücreye dönüşebilecek potansiyele sahip olan insan kaynaklı pluripotent kök hücrelerinin hayvanlara verilmesi olarak tanımlanan "kimerizm" üzerinde katı bir değerlendirme yapılmasını önermekte. NIH'teki bağımsız bir danışma kurulu kurularak bu alandaki çalışmaları yönlendirecek ve hayvan sağlığı üzerindeki endişeleri değerlendirecek. ISSCR herkesin bu konudaki yorumlarını alarak 30 gün içinde NIH'e bildirecek.

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Atila Tanyeli

Kordon Kanı ve Dokusu Kök Hücreleri Neden Bu Kadar Önemli?

Kök hücre nakli günümüzde seksenden fazla hastalığın tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (www.parentsguidecordblood.org). Kök hücre nakillerinde en önemli sorun HLA uyumlu donör bulmaktır. Transplantasyon yapılan tüm hastalıklar için en uygun donör olan, HLA tam uyumlu kardeş bulma şansı %25'tir (S. Feller, 2016). Hastaların çoğu, özellikle lösemi olguları, nakil olma fırsatını elde edemeden kaybedilmektedir. Bu nedenle son 20 yılda gerek kemik iliği, gerekse kordon kanı kök hücresi bankacılığında önemli adımlar atılmıştır.

Kordon kanı kök hücreleri kemik iliği kök hücrelerine kıyasla daha avantajlıdır. Kordon kanı kök hücreleri $CD34^{+}CD38^{-}$ olmaları nedeniyle daha saf ve olgunlaşmamış hücrelerdir. Bu nedenle, diğer kök hücre kaynaklarına göre daha kolay engraftman olurlar. Benzer şekilde lenfosit alt gruplarında da erişkin periferik kan ve kemik iliğine göre farklılıkları mevcuttur (Broxmeyer ve ark. Methods Enzymol 419: 439-73, 2006). Kordon kanı donörlerinde, 4/6 HLA uygunluğuna kadar nakil gerçekleştirilebilmektedir. Hâlbuki kemik iliği ve periferik kanda en az 9/10 veya 10/10 uyumlu donör tercih edilmektedir (www.marrow.org). HLA uygunluğu olmayan nakillerde en büyük problem graft versus host hastalığıdır (GVHH). GVHH görülme oranı kordon kanı nakillerinde daha azdır. Colorado Üniversitesinde yapılan güncel bir çalışmada kordon kanı kök hücre nakillerinde daha az doku reddi ve enfeksiyon, buna bağlı olarak da hastaneye yatış süresinin daha kısa olduğu belirtilmektedir (Gutman JA, Bone Marrow Transplant, 2016). Yine aynı çalışmada kıyaslanan kemik iliği kök hücre nakillerine göre, kordon kanı kök hücre nakillerinin daha avantajlı olduğu belirtilmiştir. Çalışmanın sonucuna göre; nakilden 3 yıl sonra ciddi GVHH görülme sıklığı kemik iliği kaynaklı hücrelerin verildiği grupta %48, kordon kanı kök hücrelerinin verildiği grupta %8 olarak görülmüştür. Ayrıca genel GVHH görülme oranı da kemik iliği grubunda %68, kordon kanı grubunda %32 olarak tespit edilmiştir.

Son yıllarda, prednisolona dirençli GVHH tedavisinde mezenkimal kök hücre tedavisi en önemli seçenek olmuştur (clinicaltrials.gov:NCT00827398). Son yıllarda göbek kordonundan sadece kordon kanı hematopoetik kök hücreleri değil, kordon dokusu (Wharton jölesi) kaynaklı mezenkimal kök hücreler de elde edilmektedir. Mezenkimal kök hücreler, T-lenfositlerin proliferasyonu ve fonksiyonunu düzene sokar ve baskılar. Bundan dolayı immünsüpresif ve immünmodülatör özellik gösterirler. Mezenkimal kök hücrelerin bu özelliği onların en başta kök hücre nakli sonrası gelişen GVHH, doku rejeksiyonunu ve enflamasyonunu baskıladığı için otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılmasına olanak sağlamaktadır (Sharma ve ark, Transfusion 54: 1418-37, 2014).

Sonuç olarak, kök hücre naklinde kordon kanı ve dokusu kök hücrelerinin kullanımının avantajlı olduğu birçok kaynakta gösterilmiştir. Bu nedenle, böylesi önemli bir kök hücre kaynağının, çöpe atılması yerine toplanarak saklanması, yani kordon kanı bankacılığının desteklenmesi gerekmektedir.

Pluripotent Hücreler

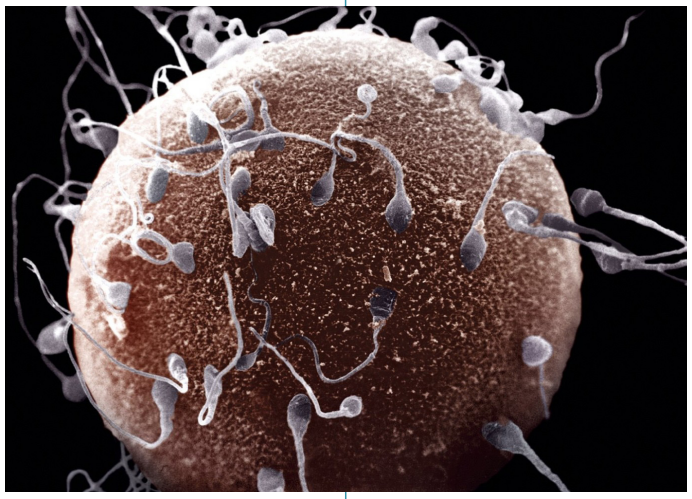
Çiler Çelik Özenci

Pluripotent Kök Hücrelerden Sperm ve Yumurta Üretmek Mümkün Olacak mı?

Üreme hücrelerinin (gametler) öncülleri embriyonik gelişimin çok erken döneminde ortaya çıkar ve bir seri karmaşık süreçten geçerek olgun sperm veya yumurta üretimiyle sonuçlanır. Bu alanda yapılan araştırmalar bir yandan normal süreçler hakkındaki bilgilerimizi artırırken diğer yandan da gametleri *in vitro* (vücut dışı) koşullarda üreterek kısırlık tedavisi gören kişilerin anne/baba olabilmesinin sağlanabileceği günlere bizleri daha da yakınlaştırmakta. Bu süreçte ulaşılması gereken kayıtsız şartsız sonuç; kök hücrelerden elde edilen gametlerin kullanılmasıyla sağlıklı bir bebeğin dünyaya getirilmesi ve nesillerin sürekliliğinin korunması gibi gözükmekte. Pluripotent kök hücrelerden gamet üretimine doğru giden yolda bugüne kadar kaydedilen gelişmeler **Cell Stem Cell** dergisinin **Haziran 2016** sayısında bir derleme yayınlandı (Saitou ve Miyauchi, Cell Stem Cell: 721,735, 2016). Son derece iyi kaleme alınmış olan bu derlemede özetle, gametlerin gelişim mekanizmalarını araştıran bilim insanlarının temel olarak fare ve insanda pluripotent kök hücrelerden yumurta ve sperm oluşumu basamaklarındaki önemli çalışmalarına yer verilmiş. Bu aşamalar; (*i*) germ hücrelerinin embriyonik gelişimde ilk kez ne zaman ortaya çıktığı, (*ii*) gelişmekte olan gonadlara ne zaman ve nasıl göç ettiği, (*iii*) ulaştığı gonad nişi ile nasıl etkileşime girdiği ve (*iv*) farklılaşmaya ve olgunlaşmaya başladığı şeklinde özetlenebilir. İster embriyonik kökenli olsun, isterse somatik hücrenin uyarılmasıyla olsun, pluripotent kök hücrelerden gamet üretimdeki en kritik unsurlardan birisi bu hücrelerin gelişim aşamasındaki kimliklerini açığa çıkaran belirteçlerin belirlenmesidir. Bu süreçte epey yol alınmış olmakla birlikte, gelişimin farklı aşamasındaki hücre gruplarını keskin sınırlarla hatasız ayırabilen, özgün belirteçler henüz tam anlamıyla ortaya konamamıştır. Primatlardaki çalışmaların sonuçları da insan germ hücrelerinin pluripotent kök hücrelerinden yeniden oluşturulabileceğini ortaya koymakta. **Kök Hücre Bülteni** için kaleme aldığım bu yazının amacı, üreme ve kök hücreyle ilgilenenleri bu önemli derleme hakkında bilgilendirmek ve süreçteki mihenk taşlarını özetlemektir.

Gerçeğe Ulaşma Yolundaki Süreç

Başlıkta yer alan sorunun yanıtını tam olmasa da verecek olursak; bilim insanlarının pluripotent kök hücrelerden sperm veya yumurta üretmesi bir kurgunun ötesine geçmiş, gerçek olma yolunda sağlam adımlarla ilerlemekte. Etki değeri yüksek dergilerde yayınlanan, kanıtı sağlam ve tekrarlanabilir çalışmalar hızla literatürdeki yerini almakta. Bu süreçteki en önemli noktalardan birisi, tüm bilimsel çalışmalarda arandığı gibi, yapılan denylerin tekrarlanabilir olmasıdır. Farelerde ve insanlarda pluripotent kök hücreleri (embriyonik kök hücreler; EKH) ve uyarılmış pluripotent kök (uPK) hücrelerini başlangıç hücresi olarak kullanan araştırmacılar *in vitro* ortamda üreme hücresi üretmek için çalışmakta. Farede EKH ve uPK hücreleri spermatogenez ve ovogeneze katılabilen ve sağlıklı yavru doğumunu sağlayabilen fare primordiyal germ hücresi benzeri (fPGHB) hücreye indüklenebilmiştir (Hayashi ve ark, 2011). Daha yakın zamanda, benzer yöntemler kullanılarak insanda EKH ve uPK hücreleri insan primordiyal germ hücre benzeri (iPGHB) hücresine indüklenebilmiş ve pluripotent kök hücrelerden tamamen işlevsel insan germ hücrelerinin vücut dışında oluşturulabileceği varsayımı kanıtlanmıştır (Irie ve ark, 2015; Sasaki ve ark, 2015). Tüm bu süreçler başarılı olursa insanın kalıtımı, gelişimi ve üreme tıbbı hakkındaki temel bilgilerimizin artması sağlanacaktır. Bununla birlikte, insan pluripotent kök hücre kökenli gametlerden üretilen zigotun deneysel veya tıbbi amaçlar için kullanıma uygun olup olmadığı, hem bilimsel hem de etik bakış açısından çok dikkatli bir şekilde irdelenmelidir.



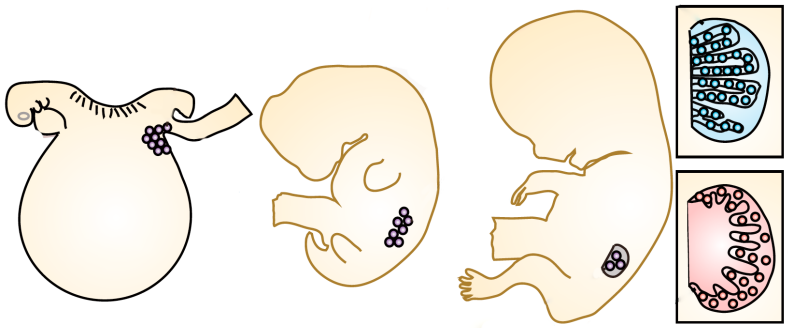
Farelerde Pluripotent Kök Hücrelerinden Gamet Oluşumu

Farede EKH'den gamet elde edebilmek için çok sayıda çalışma yapılmış olsa da, elde edilen hücrelerin gerçek anlamda işlevsel gametler olup olmadığını içeren kanıtlar önceleri tartışmalıydı. Erken dönemde yapılan bir çalışmada uzun süreli kültürde ovosite benzeyen hücrelerin üretildiği belirtilirken başka bir çalışmadaysa embriyonumsu cisimcikler içerisinde primordiyal germ hücresi (PGH) ya da yuvarlak spermatidin ortaya çıktığı görüldü; ancak gerek PGH gerekse gamet benzeri bu hücreler yavru oluşumunu sağlayamadı. Bir sonraki aşamada farede EKH'den indüklenmiş gamet benzeri hücreler kullanıldığında canlı fakat anormal yavru doğumu gerçekleşti fakat bu çalışmanın sonuçları tekrarlanamadı (Nayernia ve ark, 2006). Gamet oluşumu hakkındaki ilk çalışmalar, kök hücrelerden indüklenmiş hücrelerin değerlendirilmesine ilişkin yeterli bilgiye sahip olunamadığından istenen başarıya ulaşamamış, ancak temel bilgilerin kazanılmasını sağlayabilmiştir. Son yıllardaki yeni gelişmelerse PGH benzeri hücrelerin üretilmesini yeniden gündeme getirmiştir.

Pennsylvania Üniversitesi'nden **Dr. Ralph Brinster** ve grubu tarafından geliştirilen yöntemle, yenidoğan farelerin testislerine spermatogonyal kök hücre (SKH) nakliyle infertil farelere doğurganlık özelliği kazandırılmıştır. Embriyonik testislerden elde edilen PGH kullanılarak embriyonik testisten elde edilmiş somatik hücrelerle bir araya getirildiklerinde yeniden yapılandırılmış testisler oluşturulabilmiştir. Bu yeniden yapılandırılmış fare testisleri erişkin testis kapsüllerine nakledildiğinde yavru oluşumuna katkı sağlayabilen spermler üretilebilmiştir. Aynı zamanda bu yöntemle yeniden yapılandırılmış ovaryum da oluşturulabilir. Bu yeniden oluşturulmuş ovaryumlar ovaryuma veya böbrek kapsülüne nakledildikten sonra *in vitro* olgunlaşma ve *in vitro* döllenme yoluyla yavru oluşumuna katkı sağlayabilirler. Bu bağlamda son yıllarda önem kazanan ve PTEN/PI3K sinyal yolaklarını kullanarak ovaryum korteksindeki primordiyal foliküllerin *in vitro* uyarılmasıyla elde edilen antral foliküllerden ayrıştırılan ovositler *in vitro* fertilizasyon yöntemiyle sağlıklı yavru oluşumuna katkı sağlayabilmiştir (Kawamura ve ark, 2013).

Bu gelişim olaylarını anlayabilme sürecinde en önemli aşamalardan birisi, PGH'nin kimliğini ortaya koyan belirteçlerin aydınlatılmasıdır. Örneğin; Blimp1 ve Prdm14 germ hücresinin kökeni olan arka epiblast hücrelerindeki ifadelenmeyi gösterir. Blimp1 ve Prdm14'ün PGH'de ifadelenmesi için üç anahtar olayın gerçekleşmesi gerekir; (*i*) somatik mezodermal programın baskılanması, (*ii*) tüm genom boyutunda epigenetik yeniden programlanma ve böylece (*iii*) pluripotent düzeyin yeniden elde edilmesi. Blimp1 ifadesi bu üç olay için de gerekliyken Prdm14 son iki olay için gereklidir. Öte yandan, embriyon dışı ektodermden salgılanan BMP4 arka epiblast hücrelerinin germ hücresi özelliği kazanmaları için gereklidir. Stella, BMP4'e yanıt olarak fPGH'nin farklılaştığını kanıtlayan diğer bir belirteçtir. WNT3 epiblast hücrelerinden BMP4'e kısmen yanıt olarak salgılanırken aynı zamanda Blimp1 ve Prdm14'ün uyarılması için gereklidir. Dolayısıyla bu genlerin ve sentezledikleri proteinlerin sinyal etki mekanizmalarının ve hücre içinde hedef moleküllerinin belirlenmesi pluripotent hücrelerden gamet elde edilmesindeki başarıyı önemli ölçüde artıracaktır.

Farede PKH'den fPGHB hücre oluşumunun uyarılması, kök hücreden gamet oluşturma sıradaki en önemli basamaktır. Bu bağlamda; Ying ve ark. MAPK ve GSK3 yolağı inhibitörlerini kullanarak, 2i olarak isimlendirdikleri serum içermeyen kültür ortamlarında fEKH'nin kültürü için yeni bir yöntem geliştirdiler. 2i kültür ortamında fEKH'nin gen ifadesi profili peri-implantasyon dönemi epiblast hücrelerinin 4,5. günündeki gen ifadesi profiline ve naif pluripotensinin DNA metilasyonu profiline karşılık gelmekteydi. Dolayısıyla pluripotent kök hücre kültür ortamlarının her geçen gün daha da geliştirilmesi ve germ hücresinin özelleşmesindeki mekanizmaları hakkındaki öğrendiklerimiz



sayesinde fPKH'nin fPGHB hücrelere dönüştürülmesi mümkün oldu; böylece spermatogenez ve ovogenez sonrasında fertil yavruların oluşturulması sağlandı.

Bir sonraki adım ise olgun gametler oluşturmak için fPGHB hücreleri uyarmaktı. Bu noktaya kadar ortak bir yol izleyen hücreler erkek ve dişi yönde farklılaşırken birbirinden ayrılmaları gerekir. Erkek gametlerinin oluşum sürecinde fPGHB hücreleri spermatogonyal kök hücrelere farklılaştırılır. Henüz günümüzde, saf spermatogonyal kök hücreleri tanımlayan tek bir belirteç ya da belirteçler kombinasyonu olmadığı için bu hücrelerin etkin olup olmadığı **Dr. Brinster'**in grubu tarafından geliştirilen transplantasyon yöntemiyle test edilebilir. Dişi gametlerinin oluşum sürecindeyse yeniden yapılandırılmış ovaryum kültür koşullarındaki gelişmeler mayoz bölünmeleri tamamlayan ve yavru oluşturabilen ovositlerin üretilmesine olanak sağlayabilecektir. Ovositlerin gelişim sürecinde çevresindeki somatik hücrelerle olan karmaşık etkileşiminin bilinmesi bu süreçlere önemli katkılar sağlayacaktır.

İnsanda Pluripotent Kök Hücrelerinden Gamet Oluşumu

İnsanda germ hücrelerinin embriyonik süreçteki gelişim aşamaları fareninkine benzer özellikler gösterse de insandaki germ hücrelerinin özellikleri daha heterojendir ve farklılaşmak için daha fazla zamana gereksinim duyan hücrelerdir. Diğer yandan, DNA demetilasyon analizlerinden elde edilen sonuçlara göre insan ve farede pluripotent germ hücreleri benzer epigenetik programlanmaya uğramaktadır. Gelişimin erken dönemindeki (ikinci hafta) insan embriyosunun değerlendirilmesi güç olduğundan, insanda PGH'nin kökeni ve farklılaşması hakkında yeterince bilgi yoktur. Ayrıca, erken embriyonik gelişimde embriyo ve trofoblast hücresi kompartmanlarının türler arasında birbirinden farklı oluşması gerçeğinden yola çıkarsak iPGH'nin özelleşme mekanizmasıyla fPGH'nin özelleşme mekanizmalarının birbirinden farklı olması kuvvetli bir olasılıktır.

Farede PKH'nin fPGHB hücrelere ve olgun gametlere farklılaşması mekanizması, insandaki benzer süreçler için tartışmalıdır. İnsandaki PKH'yi fPKH'den ayıran bazı özellikler vardır. Bu nedenle fPGHB hücrelerinin özelliklerini insana uyarlarken dikkatli olmak gerekir. Geleneksel koşullar altında kültüre edilen iPKH; gen ifadesi, epigenetik özellikleri ve sitokin bağımlılığı açısından fEKH'ye değil daha çok gastrülasyon potansiyeline sahip epiblast kök hücrelerine benzer karakter gösterirler. Epiblast kök hücrelerinin germ hücrelerine uyarılma kapasitelerinin olmadığı düşünüldüğünde, iPKH de bu kapasiteden yoksun olabilir. Bu bağlamda, insan veya primat PKH'nin uygun bir primat modelindeki epiblast hücreleriyle karşılaştırılması, iPKH'nin potansiyeli hakkında bilgi verebilir. Çeşitli inhibitör moleküllerin eklendiği farklı kültür koşullarında iEKH'nin ve iuPK hücrelerin iPGHB hücrelere %50 oranında başarıyla dönüştürülmesiyle ilgili çok yeni bulgular literatüre sunulmakta (Irie ve ark, 2015). Yine de iPGHB hücrelerden daha olgun germ hücrelerinin uyarılması araştırmaya açık bir alandır.

Bu yazının başlığındaki soruya insan açısından yanıt vermek istersek; farelerden elde edilen bilgilerle ve türler arası farklılıkları göz önünde bulundurarak kurgusu iyi tasarlanırsa, insan pluripotent kök hücrelerinden gamet üretebilmek bilim dünyasına sunulmaya yakın bir gerçektir.

Sonuç olarak; *in vitro* koşullarda gamet oluşumunu başarmak; germ hücrelerinin gelişimi sırasındaki fizyolojik süreçlerin ve infertiliteyle sonuçlanabilen bu süreçlerdeki anormalliklerin nedenleri ve sonuçları hakkında bilgilenmemizi sağlamak, üreme sistemiyle ilgili sorunları gidermek için potansiyel yeni ilaçlar üretilmesine de yardımcı olmak ve insan infertilitesinin tedavisinde önemli bir engeli geçmektir.

Üreme Hücreleri

Özgür Çınar

Hasta Ovositler Kök Hücrelerin Yardımıyla İyileştirilebilir mi?

Bu yazıda **Reproductive BioMedicine Online** dergisinin 2016 yılı Haziran sayısında **Roger Gosden** ve **Martin Johnson**'ın kaleme aldıkları "*Can oocyte quality be augmented?*" başlıklı makaleyi siz değerli **Kök Hücre Bülteni** okurları için ele alıp özetlemeye ve üzerinde tartışmaya çalışacağım.

Kadın üreme döneminin sonu olan menopoza yaklaştıkça ovaryumun ovosit kaynakları azalmakta aynı zamanda ovosit kalitesi de düşmekte. Ayrıca bu ovositlerden embriyo elde edilse bile genetik anomali olasılığı artmakta. Bu durum, çocuk sahibi olmak isteyen ileri yaştaki kadınların gerek doğal yolla, gerekse de *in vitro* fertilizasyon (IVF) yöntemleriyle çocuk sahibi olabilme olasılıklarının düşmesine neden olmakta. Her ne kadar, ovosit bağışlanması ya da embriyolarda genetik anomali taraması birer seçenek olsa da; bu yöntemler, özellikle ovosit bağışı, gerek hastaların isteksiz olması gerekse de yöntemin sınırlamaları nedeniyle her zaman yüz güldürücü olamamakta.

Bu durumda, ***elde edilen kötü kaliteli ovositlerin kalitesi arttırılabilir mi?***; ya da ***eğer bu ovositler hastalanmışsa tedavi edilebilir ve iyileştirilebilir mi?*** soruları hem bilimsel hem de felsefi sorular olarak karşımıza çıkmakta. Yaklaşık 20 yıl önce ovosit kalitesindeki düşüşün sitoplazma ve/veya sitoplazmadaki organellerden kaynaklandığı düşünülerek sağlıklı ovositten sitoplazma (ovoplazma) nakli yapma fikri geliştirilmişti. Geçen zaman içerisinde özellikle mitokondriyonlar bu transferler için en umut bağlanan biyolojik yapılar oldu. Nitekim, Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Ajansı (FDA) sitoplazma transferi uygulamalarını rutin uygulama olmaktan çıkarıp Yeni İlaç Araştırmaları (*Investigational New Drug, IND*) kapsamına alarak bundan sonraki benzer uygulamalar için IND başvurusunda bulunulması gerektiği kararını aldığında, 30 adet fertilizasyon, ovoplazma transferi yöntemiyle yapılmıştı ve bunlardan 13'ünden gebelik elde edilmişti bile. FDA'nın internet sitesinden bulunabilecek *BRMAC Briefing Document for Day 1, May 9, 2002* "*Ooplasm transfer as method to treat female infertility*" adlı belgede ovoplazma transferi yöntemiyle elde edilen bu gebeliklerden iki tanesindeki fetüslerin 45, XO (Turner Sendromu) kromozom yapısına sahip oldukları, bunlardan birisinin spontan düşükle sonlandığı, diğerininse müdahaleyle sonlandırıldığı, ancak bu durumun ovoplazma transferiyle ilişkili olup olmadığının kesin olarak bilinmediği belirtilmekte.

ABD'de Boston kökenli olan **OvaScience** firması **Augment** adını verdikleri bir yöntemi yakın zaman önce bilim dünyasına tanıttı. Kısaca bu yöntemde ovaryumdan elde edilen ovaryum kök hücrelerinden (OKH) - bunlara ovosit öncül hücresi de denebilir - mitokondriyonlar izole edilip düşük kaliteli ovositlerin içine enjekte edilmektedir. Böylece, bu hücrelere yeni bir ATP kaynağı sunarak reaktif oksijen radikalleri seviyesinin de düşürüldüğü iddia edilmektedir. Anımsanacağı üzere, **Pearl ve Schoppe**'nin 1921 yılındaki vurgusu ve **Solly Zuckerman**'ın 1951 tarihli **Sabit Ovaryum Rezervi Dogması**, 2004 yılında Nature dergisinde yayınlanan **Joshua Johnson ve ark.**'larının "*Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary*" başlıklı makaleyle sorgulanmaya başlanmıştı. Nitekim bunu izleyen yıllarda OKH'nin varlığını/yokluğunu gösteren pek çok sayıda makale yayımlandı (Bkz. **KHB sayı:11**)

FDA'in Augment hakkındaki kaygıları ve kısıtlamaları, ABD ve diğer ülkelerden Augment tekniğiyle dünyaya gelen ilk bebeğinin gerçekleştiği Kanada gibi ülkelere doğru üreme sağlığı turizminin ortaya çıkmasını sağladı. Her ne kadar bu teknoloji kitle iletişim araçları, hastalar ve hekimler tarafından mutlulukla karşılansa da; özellikle üreme alanında çalışan bilim insanları bu uygulamaların rutine geçirilmesi konusunda hâlen endişelerini korumakta. Yukarıda belirttiğim gibi OKH'lerin var olup olmadığı hâlâ tartışmalı olmakla birlikte, bu hücrelerin var olduğunu destekleyen ya da OvaScience firması yetkililerinin ovaryumlardan elde ettiklerini belirttikleri **bu hücreler, ya Sabit Ovaryum Rezervi Dogması uyarınca embriyon döneminde gonadlara göç etmiş ama ovosite dönüşmeyi başaramamış "başarısız" kök hücrelerse!**

Dolayısıyla şimdi yeni soruların sorulma zaman gelmiş gözükmekte. Söz gelimi; bu hücrelerin kökeni

nedir? Gerçekten bu hücreler bir kök hücre hattı olarak algılanmalı mı, yoksa başarısız olan hücreler midir? Bu hücrelerin ovaryumun rejenerasyonunda ya da kanserlerinde rolü var mıdır?

Augment yöntemine konu olan bu hücrelerin gerçekten sağlıklı kök hücreler olduğunu ve uygun koşullarda ovositlere dönüşebileceğini yani ovosit öncülü hücreler olduğunu kabul ettiğimizde de, yine yeni sorular gündeme gelmektedir. Bu hücrelerde ne kadar mitokondriyon bulunur? Bu mitokondriyonlar ne kadar sağlıklıdır? Ovosit yaşlanması gerçekte mitokondriyon temelli bir süreç midir ki, izole edilen bu organellerin enjekte edilmesi süreci geri çevirsin? Ne kadar mitokondriyon transfer edilmelidir ki, ovosit yaşlanması geri çevrilebilsin? Mitokondriyon DNA'sının çekirdektekiyle karşılaştırıldığında mutasyona daha açık olduğu düşünüldüğünde, bu kapsamda ayrıntılı bir incelenmenin yapılması gerekmez mi?

Augment yöntemi, OvaScience firmasının belirttiği gibi, gerçekten de düşük kaliteli/yaşlı ovositlerin iyileştirilmesinde yararlı olabilir. Hatta bu durumdaki hastalara bir tedavi şansı olarak sunulmasında, etik kaygılar olsa da, yarar olabilir. Öte yandan konunun bilimsel kısmının aydınlatılması, gerek ovaryum biyolojisini anlamada gerekse de yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilerek klinik kullanıma sunulmasında önem taşımaktadır. Bakalım önümüzdeki günler konunun aydınlatılmasında neler getirecek; hep birlikte göreceğiz.

Teknik ve Uygulamalar

Hakan Coşkun

Cesur Yeni Dünya ve CRISPR Teknolojisi

Aldous Huxley'nin 1932 yılında yayımlanan **Cesur Yeni Dünya** romanı bir karşı-ütopya (distopya) dır. 2500'lü yıllarda hüküm süren baskıcı bir devlet ve mağdur edilen kitleler anlatılır. Huxley'nin gelecek öngörüsünde bireyselliğin yok edildiği, ailenin, dinin, edebiyatın, sanatın olmadığı bir düzen vardır. Cesur Yeni Dünyalılar düşünmemek, sorgulamamak, çözüm üretmemek üzere üretilmişlerdir. Sıkıntı ve hüzün oluştuğunda soma adlı uyuşturucudan içmek gerekir. Öfkeyi yatıştıran, insana sabır veren ve dinginlik veren soma mutluluk demektir. Bireyin değil toplumun ön planda tutulduğu Cesur Yeni Dünya'da, kişinin yalnız ve boş kalmaması için çalışılmaktadır. Çünkü kişi yalnız kaldığında ve yapacak bir işi olmadığında düşünür. Düşünme şüpheye yol açar. İstikrarı bozabileceğinden, sistem için bir tehdittir. Bireyler yalnız bırakılmaz. Birbirlerini de tüketmeleri teşvik edilerek, meşgul edilirler (http://www.dmy.info/cesur-yeni-dunya-ozet/'ten alıntı). Cesur Yeni Dünya ile günümüz karşılaştırıldığında "Hayaldi, gerçek oldu" sözünün çok da uzak da olmadığını tahmin ediyorum. En azından 2500 yılına kalmaz...

Gelelim asıl konuya...

Dört gün önce CRISPR (*Clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) teknolojisinin insan embriyoları üzerinde uygulanmasına yönelik çalışmalara izin verildi. Dünya bunu tartışırken, Türkiye gündemi futbol, terör, orucu ne bozar, havalar ne zaman soğuyacak gibi konular ile meşgul edildiği için, bu konu da her zaman olduğu gibi arada kaynadı gitti.

CRISPR sistemi ilk olarak arkea, sonrasında da bakterilerde keşfedildi (bakteriler de olmasa ne yapardık bilmem). Bir nevi bağışıklık sistemi olarak görev yapan bu sistem ile, bakteri kendisine ait olmayan DNA dizilerini tanımlayıp, mutasyona uğratarak kendini dışarıdan gelen tehditlere karşı korumakta. "Bize ne bakterinin kendisini korumasından, ölsün mikroplar!"

Burada bizim ilgilendiğimiz kısım bakterilerin bu işi nasıl yaptığı. CRISPR sistemi bir daksil gibi çalışmakta. DNA dizimizi bir ansiklopedi olarak düşünürsek, bu sistem ile oradan harfleri silmek, hatta yeni harfler yazmak mümkün. Bilim dünyası CRISPR teknolojisini kullanarak, embriyonik dönemde DNA üzerine yapılacak olan manipulasyonlar ile, "kötü" genlerden kurtulmayı öngörmekte. Hatta biraz daha ileri gidecek olursak, çocuğum kara gözlü değil de mavi gözlü olsun deyip, DNA üzerindeki "ufak" bir değişiklik ile mavi gözlü bir bebek sahibi olunabilir.

Bu çalışmalar her ne kadar kulağa hoş gelse de, etik kaygıları da beraberinde getirmekte. İlk deneme çalışmaları kanser üzerine olsa da, insan oğlunun doyumsuzluğunun bu işi nerelere götüreceğini gelecek gösterecek.

Bilişim, Biyoinformatik

M.Reza Dastouri

Kök Hücre Dergilerinin Etki Faktörleri Açıklandı

KHB'nin 7. sayısında sizlere kök hücreyle ilgili dergilerin 2013 yılı etki faktörlerini (*impact factors*) gösteren bir sıralama sunmuştuk. Bilim dergilerinin **2015 yılı etki faktörleri** Temmuz ayında yayınlandı. Biz de sizler için 2013 yılı ile 2015 yılı arasındaki değişimi gösteren ve bu alanda en yüksek etki faktörüne sahip olan Cell Stem Cell'den başlayarak ilk 25 dergiyi güncel bir sıralamayla sunmak istedik. Bu listede yer alan derWgilerin %36'sının etki değeri artarken %56'nın düştüğü, %8'nin de değişmemiş olduğu dikkatimizi çekti.

Sıra	Dergi Adı	2013 Etki Faktörü	2015 Etki Faktörü	Eğilim
1	Cell Stem Cell	22.2	22,3	↑
2	Science Translational Medicine	14.4	15,8	↑
3	Genes & Development	12,6	10,8	↓
4	Developmental Cell	12,9	9,3	↓
5	Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine	4,4	4,7	↑
6	Bone Marrow Transplantation	3,5	3,6	↑
7	Stem Cells	7,1	5,9	↓
8	Development	6,2	6,1	↓
9	Biology of Blood and Marrow Transplantation	3,3	4,0	↑
10	Stem Cell Research & Therapy	4,6	3,4	↓
11	Tissue Engineering – Parts A, B and C	4,3	3,9	↓
12	Stem Cells and Development	4,2	3,8	↓
13	Stem Cell Research	3,9	3,9	→
14	Stem Cells Translational Medicine	3,6	4,2	↑
15	Developmental Biology	3,6	3,5	↓
16	Cell Transplantation	3,6	3,1	↓
17	PLoS One	3,5	3,1	↓
18	Regenerative Medicine	3,5	2,6	↓
19	Stem Cell Reviews and Reports	3,2	2,8	↓
20	Cytotherapy	3,1	3,6	↑
21	Current Stem Cell Research & Therapy	2,9	2,2	↓
22	Stem Cells International	2,8	3,6	↑
23	Cellular Reprogramming	2,3	1,4	↓
24	Cells Tissues Organs	2,1	2,1	→
25	Tissue Engineering and Regenerative Medicine	0,6	1,1	↑

Çok Okunanlar

Taner Demirer

Kök Hücre Nakillerinde Güncel Bilgi Birikimi

KHB'nin bu sayısında son yıllarda çok atıf alan ve editörlüğünü yapmış olduğum iki kitabı kısaca tanıtmak isterim. Her ikisi de **InTech** Açık Erişimli Yayınevinden Şubat 2012 ve Şubat 2013 tarihlerinde yayınlandı.

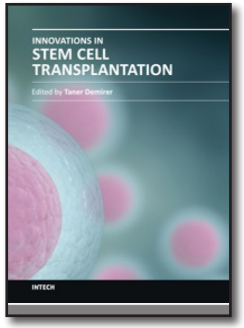
New Advances in Stem Cell Transplantation

Editör: Taner Demirer
InTech Open Access Publishers
Şubat 2012

"*New Advances in Stem Cell Transplantation*" kök hücre ile ilgili temel ve klinik araştırmaları, yeni uygulamaları ve gelecek için yaklaşımları kapsamakta. Kitap bölümleri özellikle kök hücre tedavileri ve rejeneratif tıp ile ilgili preklinik ve klinik uygulamaları konu ile ilgili tanınmış uzmanları tarafından okuyucularına sunmayı amaçlamıştır. Kitap konuları kök hücre fizyolojisi, hematopoietik kök hücreler, doku tiplemesi ile ilgili laboratuvar ve klinikte yaşanan problemler, kriyoprezervasyon, dendritik hücreler, mezenkimal hücreler, nöroloji, ve endovasküler hücreler gibi güncel başlıkları içermektedir. İlaveten kök hücrelerin kullanımı ile doku ve organ yapımı gibi yeni teknolojilere değinilmiştir. Özellikle kök hücrenin kullanımına dayanan biyomedikal mühendislikle ilgili kapsamlı bilgiler farklı bölümlerde okuyucuya sunulmaya çalışılmıştır.

Bu kitap günümüze dek yaklaşık 40.000 kez okunmak üzere indirilmiş olup özellikle A.B.D., Çin, Hindistan, İngiltere ve Almanya adresli araştırmacılar tarafından okunmuştur.

Innovations in Stem Cell Transplantation



Editör: Taner Demirer
InTech Open Access Publishers
Şubat 2013

"*Innovations in Stem Cell Transplantation*" artarak süregelen kök hücre çalışmalarını, preklinik ve klinik uygulamaları ve geleceğe yaklaşımları kapsamakta. Kitap kök hücre tedavileriyle ilgili yeni yöntemleri, gelişme ve uygulamaları konunun uzmanları tarafından okuyucusuna sunmaktadır. Kitap immünogenetik, nöron replasman tedavisi, kök hücre tedavisinde klinik problemler, ileri HLA tipleme yöntemleri, alternatif dönor kaynakları ve gen tedavisi gibi konuları kapsamakta. Kuşkusuz, önümüzdeki yıllarda bir çok kanserlerin tedavisi ile doku ve organ yapımına dayanan biyomedikal mühendislik sıkı sıkıya kök hücrelerin kullanımına dayanacaktır. Bunlar göz önüne alınarak bu kitapta yeni gelişmeler kapsamlı olarak okuyucuya sunulmuştur. Bu kitap günümüze dek yaklaşık 15.000 kez okunmak üzere indirilmiş olup özellikle A.B.D., Çin, Hindistan, İngiltere ve Rus Federasyonu adresli araştırmacılar tarafından okunmuştur.

Kök Hücre E-Bülteni **Sayı: 15 (Eylül-Ekim 2016)**

İki ayda bir yayınlanır. *www.kokhucrebulteni.com*
Yayınlananların sorumluluğu yazarlarına aittir.
Editör: Prof.Dr. Alp Can (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

Bu sayıya katkıda bulunanlar; *(yazıların geliş sırasına göre)*
Uz.Bio. Hakan Coşkun (Instituto de Neurociencias CSICUMH, Alicante, Spain)
M.Reza Dastouri (Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara)
Prof.Dr. Özgür Çınar (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı)
Prof. Dr. Çiler Çelik Özenci (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı)
Prof.Dr. Taner Demirer (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Anabilim Dalı)
Bio. Selda Kahveci (Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü)
Prof.Dr. Atila Tanyeli (Pediatrik Hematoloji Onkoloji Bölümü, Şişli Memorial Hastanesi, İstanbul)

KONGRE, SEMPOZYUM ve KURSLAR

4th Annual Conference of the German Stem Cell Network (GSCN)
12-14 Eylül 2016, Hanover-Almanya

3rd Annual Meeting of the Belgian Society for Stem Cell Research
16 Eylül 2016, Hasselt-Belçika

9th International Heinrich F.C. Behr Symposium on "Stem Cells and Cancer"
18-20 Eylül 2016, Heidelberg-Almanya

From Stem Cells to Human Development
25-28 Eylül 2016, Southbridge MA-A.B.D.

Cell Symposium: 10 years of iPSCs Cell
25–27 Eylül 2016, Berkeley-A.B.D.

Molecular Life of Embryonic Stem Cells
29 Eylül-1 Ekim 2016, Ljubljana-Slovenya

Changing the Face of Modern Medicine: Stem Cells & Gene Therapy
18-21 Ekim 2016, Floransa-İtalya

Stem Cell and Higher-Order Chromatin Structure
2-4 Kasım 2016, Sicilya-İtalya

3rd International Congress on Responsible Stem Cell Research
16-18 Kasım 2016, Padua-İtalya

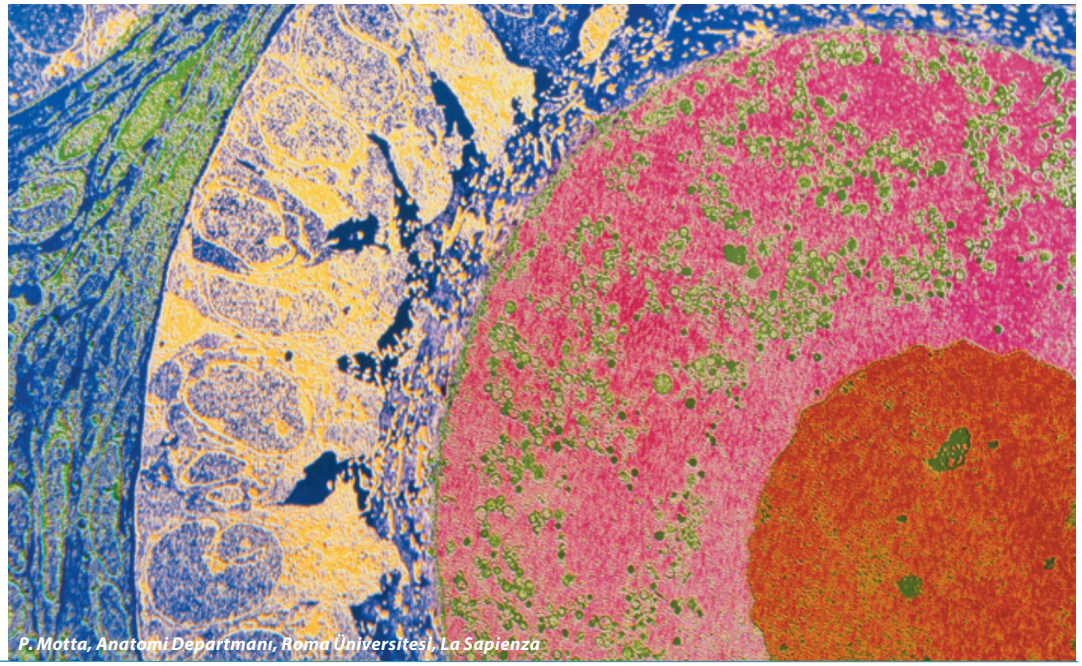
2016 World Stem Cell Summit
6-8 Aralık 2016, West Palm Beach, Florida A.B.D.

Sizlerden Gelen...

Sayın Alp hocam, Ülkemizdeki bu zor günlerde bile çalışmalarınızdan hiç ödün vermeden Kök Hücre Bülteni yayınınıza devam ettiğiniz için teşekkür ederiz. Araştırmalarda çalışan tüm ekibinizi kutluyorum. Sizlerin çalışmaları bizlere güç veriyor. İyi haberlere ihtiyacımız var. Emeğinize , elinize sağlık. ***Sevim Şengün***

Sayın Prof. Can; Yayınlamış olduğunuz olağanüstü nitelikli Kök Hücre Bülteni, ülkemiz biliminin zaman zaman durma noktasında geldiği günlerde bize sıcacık bir kaynak oluşturuyor. Ülkenin gündeminden başka birşeyi tekip edemediğimiz şu günlerde sizlerin gerçek bilimden haberler ve yorumlar veriyor olmanız ülkedeki yarınlar konusunda bize ümit veriyor. Saygılarımla. ***Nurten Saygın***

AYIN FOTOĞRAFI



P. Motta, Anatomi Departmanı, Roma Üniversitesi, La Sapienza