ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

Yaşam Bankası FamiCord Group destekleriyle...

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 17
Ocak-Şubat 2017

Editör'den

Alp Can

17. Sayıyla 2017'ye Merhaba

KHB'nin 17. sayısıyla hepinize tekrar merhaba.

Her zaman olduğu gibi her iki ayda bir yayınlanan ve ayın ilk günü sadece üyelerine gönderilen **KHB**'nin bu sayısında özellikle üreme biyolojisi konusunda literatürü sarsacak iki önemli çalışmayı öne çıkardık. Birincisi **Prof.Dr. Özgür Çınar** tarafından haber olarak özetlenen pluripotent kök hücrelerden sağlıklı ovositlerin geliştirilemesi ve bunun tersine çevrilerek tekrar pluripotent karakter kazandırılması. İkincisiyse S. Mitalipov ve ekibi tarafından yayınlanan polar cisimcik nakliyle sağlıklı ovositlerin ve buradan embriyonik kök hücrelerin elde edilme başarısı. **Doç.Dr. Sinan Özkavukcu** bu çalışmayı kapsamlı biçime ele alan bir yazı kaleme aldı **KHB** için.

Bio. Merve Sucu İspanya'dan gelen ve kalbin oksijen metabolizmasında rol aldığının ortaya konduğu HIF1 çalışmasını KHB için özetledi.

Dr. Duru Aras 2014 yılında dünyada pek çok ülkede deneme çalışmalarına başlanan **AUGMENT**[SM] teknolojisini ve yumurta öncüsü hücrelerinden elde edilen mitokondriyal DNA'nın yumurta (ovosit) kalitesini arttırmasına yönelik deneyimlerini birinci elden bize aktarmakta. Üreme biyoteknolojisiyle ilgilenen okurlar için çok önemli bir katkı.

Geçtiğimiz günlerde Elsevier Yayınevi'nden mezenkimal kök hücreler üzerine yazılmış bugüne kadarki en kapsamlı kaynak kitaplardan birisini yayınladı. Mezenkimal kök hücrelere ilişkin A'dan Z'ye tüm konuların ele alındığı 620 sayfalık bu eseri kapsamlı biçimde **Uzm. Dr. Zeynep Gülhan Yığman, KHB** okurları için derledi.

Son olarak **Dr. İrem İnanç** yakın zamanda ardı ardına yayınlanan serebral organoidler konusunu güncel verilerle tanıtan bir yazıyla bizimle birlikte oluyor.

Tüm sayılarımızda olduğu gibi son olarak **Kongre, Sempozyum ve Kurs** duyuruları ve **Ayın Fotoğrafı**'na yer alıyor.

18. sayıda buluşuncaya kadar hoşça kalın...

Haberler

Özgür Çınar

Kök Hücreden Ovosit, Ovositten Kök Hücre Üretildi!

Nature dergisinin Kasım sayısında [Nature. 2016 17; 539: 299-303, 2016] üreme kök hücreleri çalışmalarıyla ilgilenen bilim insanlarının yakından ilgisini çekecek çok önemli bir araştırma yayımlandı. Japonya'dan çeşitli üniversite ve enstitülerinin ortak çalışmasıyla hayat bulmuş çalışmanın ilk isminin **Orie Hikabe**, sorumlu yazarının **Katsuhiko Hayashi** olduğu görülmekte. Dişide öncül germ hücrelerinin, ileride totipotent bir hücre olan zigotu oluşturacak olan ovosite dönüşmesi sürecinde bir dizi eşsiz farklanma aşamalarından geçtiği, pluripotent kök hücreler kullanılarak bu farklanma sürecinin in vitro ortamda da yapılabilmesinin üreme biyolojisi ve rejeneratif tıp çalışmalarında başarının anahtarı olabileceği vurgusuyla başlayan makalede, fare pluripotent kök hücrelerinden ovogenezin tüm aşamalarının gerçekleştirilerek ovosit elde edilmesi in vitro ortamda başarılmış durumda. Çalışmada, embriyonik kök hücreler ile embriyonik fibroblastlardan ve erişkin kuyruk fibroblastlarından türetilen uyarılmış pluripotent kök hücrelerin in vitro ortamda kültüre edilerek tamamen olgun ovositlere dönüşümü sağlanmış. Ayrıca; elde edilen bu ovositler kullanılarak in vitro koşullarda yeniden pluripotent kök hücre hatları elde edilmiş, adeta süreç başa döndürülmüş durumda. Bu araştırma, kök hücrelerden ovositlerin üretilmesini ve bu ovositlerin daha sonra tekrar kök hücre karakteri kazanması sürecini kültür ortamına taşıması bakımından çok önemli olup konuyu ele alan, moleküler mekanizmaları araştıran pek çok çalışma için önemli bir kapının açılmasını sağlaması bakımından önümüzdeki yıllara damgasını vuracak bir çalışma olarak görünmekte.

Literatürden Seçmeler

Merve Sucu

Hipoksi Sinyali Kalbin Oluşumunda Rol Oynamakta.

Madrid'de bulunan '**Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos (CNIC)** Tıp Merkezi'nde bir grup bilim insanı geçtiğimiz ay, kalp ventriküllerinin gelişmesinde hipoksi tepkisinin temel rolünü gösterdiler. Oksijen düzeyinin azlığı anlamına gelen hipoksi, dokunun gereksinimi olan besin maddelerinin ve oksijenin karşılanması için bir uyum tepkimesi olarak oluşmakta. Bu tepkinin temel unsurları, oksijen eksikliğine geçici bir uyum sağlayacak olan çok sayıda genin aktivasyonuna aracılık eden "hipoksiyle indüklenen transkripsiyon faktörleri (HIF'ler)". HIF'in uyarılmasının kanser ve tümör metastazında önemli rol oynadığı bilinmekte, ancak fizyolojik süreçlerdeki payı daha az araştırılmış. **Dr. Silvia Martin Puig** liderliğindeki CNIC ekibi, embriyo miyokardiyumdaki metabolik bölgeleri tanımladılar. Çalışma, HIF1'in, kontraktil kas dokusunun olgunlaşmasını düzenlemek ve kalbin iletim sistemini düzenlemek için farklı kardiyomiyosit türleri arasındaki ayrıntılı metabolik sınırların moleküler mekanizmalarını ortaya çıkarmakta. Developmental Cell'de yayınlanan bu çalışma [Developmental Cell 39, 724-739, 2016], fizyolojik süreçte hipoksi yolağının önemini, kalp odacıklarının oluşumunu, hastalığın dışında hipoksinin önemini ortaya koyuyor.

Çalışma bulgularının, hipoksi veya metabolik değişikliklerle ilişkili preeklampsi veya gestasyonel diyabet gibi doğuştan kalp hastalıklarının altında yatan mekanizmaların belirlenmesine yardımcı olacağı düşünülmekte. Dr. Martin Puig'e göre, bu bulgu yetişkin kalbi etkileyen rahatsızlıkların tedavisinde ilgi çekici olabilir. Miyokard enfarktüsünde (oksijen eksikliğinde veya iskemide) olgun miyokardiyumun metabolizmasını embriyoda olduğu gibi yeniden programlayabilen HIF1'in aktivasyonunu başlatarak, bununla bağlantılı metabolik uyarlamalar diğer kardiyomiyopatilerde de uygulanabilir.

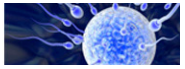
Şu ana kadar, embriyonik evrelerde kalbin metabolizmasına glikoz tüketiminin egemen olduğu ve artan oksijen kullanımından yararlanmak için doğumdan hemen sonra enerjik olarak daha etkili olan yağ asidi oksidasyonunun gerçekleştiği düşünülmekteydi. Martin-Puig'in ekibi tarafından gerçekleştirilen bu araştırma ise, gebelikte HIF1'in kardiyak düzeylerindeki düşüş ile ilgili yeni bir mekanizmasının ortaya konuşuyla önceki modele meydan okumakta. İlk yazar Iván Menéndez-Montes gelişmekte olan kalbin farklı bölümlerinin nasıl farklı metabolik programlar gerçekleştirebildiğini ve bunda HIF1'in rolünü açıklarken "*Yetişkin kalpte kontraktil kas yapısını oluşturan kompakt miyokardiyum, yüksek düzeyde HIF1 ve glikolitik bir metabolizmaya sahiptir. Elektrik uyarıları iletmekten sorumlu ventriküler iletim sisteminin gelişmesini sağlayan trabeküler miyokardiyum, kompakt miyokardiyumun tersine ihmal edilebilir düzeyde HIF1 ve glikolitik enzimleri ifade eder*". şeklinde açıklama yapıyor.

Araştırmacılar, glikolitik enzim ekspresyonunda keskin bir düşüşle beraber, mitokondriyon sayısının belirlenmesine ve yağ asidi metabolizmasına katılan genlerin aktivitesinin de eşzamanlı olarak düşmesini ve bu metabolik sınırın gebeliğin ortasında (farede 14.5 gün) kaybolduğunu ortaya koymaktalar. Metabolik programdaki bu değişim kalpteki HIF1 ekspresyonunun kaybolması ile aynı zamana denk gelmekte. Araştırmacılar, gelişme sırasındaki HIF1 dalgalanmalarını düzenleyen mekanizmalara ilişkin araştırmalarını sürdürse de, birkaç genetik modelle yaptıkları çalışmalar, gebelik ortası dönemin ötesinde HIF1 aktivasyonunun sürdürülmesinin yaşamla bağdaşmayan ciddi yapısal kusurlara neden olduğunu göstermekte. Dr. Martin-Puig'e göre "*HIF1'in sürekliliği, glikoz tüketimine dayanan bir metabolik programın korunmasını sağlar; kardiyak mitokondriyon sayısında ve aktivitesinde keskin bir düşüşe neden olur ve oksidatif metabolizmaya geçişini engeller. Embriyonun metabolik programında ve HIF1 ekspresyonundaki bu değişiklikler miyokardiyumun kontraktil kapasitesinden ödün verir ve kalp işlevini olumsuz yönde etkiler*".

Sonuç olarak; embriyonik miyokardiyumdaki oksidatif metabolizma artışıyla HIF1'in kademeli kaybı paralel biçimde gerçekleşmekte. Bu değişiklikler kasın düzgün olgunlaşıp kasılması için gerekli olup, kalbin iletim sistemini kuran genetik programı koruyarak ventriküllerin doğru oluşumunu sağlamakta. Çalışma, bu metabolik durum ile miyokardiyum fonksiyonunun gelişimi arasındaki bağlantıya HIF1'in doğrudan katılımını açıklamanın yanı sıra, kardiyovasküler hastalıklarda kardiyak fonksiyonu iyileştirmek için HIF1'i veya bu metabolik durumu hedefleyen yeni tedavi girişimlere giden yolu açmakta.

Üreme Hücreleri

Sinan Özkavukcu

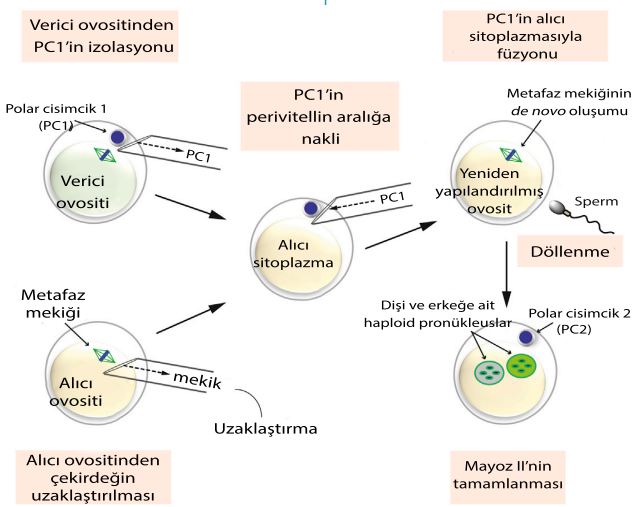


Polar Cisimcik Genomunun Nakliyle İşlevsel İnsan Ovositleri Oluşturuldu!

Dr. Shoukhrat Mitalipov önderliğinde Amerika Birleşik Devletleri'nde çalışmalarını yürüten araştırma ekibi "polar cisimcik çekirdeğinin nakli (PCÇN)" olarak isimlendirilen bir teknikle, insana ait olgun metafaz-II ovositlerini yeniden programladıklarını, bu ovositlerin sperm ile döllendikten sonra mayoz bölünmeyi tamamlayabildiklerini ve gelişen blastokistlerin fenotipik olarak normal olan insan embriyonik kök hücre hatları oluşturabildiklerini **Cell Stem Cell** dergisinin Kasım sayısında bildirdiler [Ma ve ark. Cell Stem Cell, 10 Kasım 2016].

Bilindiği üzere kısırlık sorunu erkek ve/veya kadına atfedilen çeşitli patolojiler nedeniyle dünya üzerinde milyonlarca aileyi olumsuz yönde etkilemekte. Bu sorunla mücadele eden yardımla üreme tekniklerinin önündeki en büyük kısıtlayıcı basamak, ileri üreme yaşında bulunan kadınların karşı karşıya kaldığı ovosit kalitesindeki gerileme. Bu sorun, her ne kadar bağış programlarıyla aşılmaya çalışılsa da gerek ülkemizin de içinde bulunduğu pek çok ülkede uygulanan yasal kısıtlamalar ve gerekse ailelerin kendi genetik miraslarına sahip çocuk arzulamaları, sağlıklı ovosit eldesi için farklı kaynakların araştırılması gereksinimini ortaya çıkarmakta. Bu amaçla ulaşılmaya çalışılan hedef, kişinin kendisine ait pluripotent kök hücrelerinin primordiyal germ hücrelerine farklılaştırılması ve sonuçta olgun ovositlerin elde edilmesi gibi gözükmekte. Ancak haploid insan ovositlerinin vücut dışında elde edilmesi için gereken karmaşık işlemler bu çalışmaları kısıtlamakta. Dr. Mitalipov'un araştırmasındaysa alternatif bir yöntem geliştirmek amacıyla birinci polar cisimciğin (PC1), donör ovositlere çekirdek transferi yöntemiyle nakledilmesi sonrasında haploid ovositlerin yeniden oluşturulması üzerine çalışılmış.

Araştırma grubu daha önceki deneylerinde interfaz aşamasındaki deri fibroblast çekirdeklerinin, çekirdeği çıkarılmış insan metafaz-II aşamasındaki ovositlerine nakli sonrasında hücre içinde hızlı bir düzenlemenin ve hücre döngüsünde yeniden programlamanın mümkün olduğunu, böylece kontrol ovositlerindekine benzer biçimde metafaz-II bölünme mekiğinin oluştuğunu göstermişlerdi [Nature 511: 177-83, 2014; Cell 153:1228-38, 2013]. Farede yapılan çalışmalardaysa hem PC1'in hem de ikinci polar cisimciğin (PC2) sağlıklı metafaz-II ovositlerne ya da zigotlara nakledilmesiyle canlı yavru eldesinin mümkün olduğu gösterilmişti [J Reprod Fertil 110: 263-6, 1997; Biol Reprod 59: 100-4, 1998]. Bu kemirgen çalışmalarının primat ya da insana yönelik denemeleri ise sonuçsuz kalmıştı. Dr. Mitalipov ve ekibi bu çalışmayla PC1'de bulunan genomun nakliyle insanda haploid ovositi elde etmeyi ve spermin ovosite verilmesiyle mayoz-II'nin yeniden başlatılmasını hedeflemişler. Ek olarak polar cisimcikten alınan çekirdeğin nakledildiği ovositlerin blastokiste dönüşümleri izlenmiş ve embriyoların genetik ve epigenetik özellikleri incelenmiş. Söz konusu çalışma için etik izinler alındıktan sonra 25-31 yaşlar arasındaki 11 sağlıklı vericiden kontrollü olarak ovaryum uyarımı ve vajinal yolla folikül toplanmasından sonra metafaz-II ovositler elde edilmiş. Üremeye yardımcı tedavilere başvuran hastalar göz önüne alındığında seçilen yaş aralığı ovosit kalitesi açısından iyi prognozlu bir popülasyonu temsil etmekte. Ancak yeni ve hücre biyolojisi açısından kolay olmayan manipülasyon tekniklerinin uygulandığı bu çalışmada, yöntemin uygulanabilirliğini sınama açısından uygun olduğu değerlendirilebilir. Şekilde de özetlendiği gibi toplanan ovositlerden verici olarak ayrılanların PC1'leri mikromanipulasyon yöntemleriyle çıkarılmış ve alıcı olarak belirlenen ovositlerden mayoz mekikleri dışarı alındıktan sonra vericinin PC1'leri alıcının perivitellin aralığına nakledilmiş. Bu naklin ovositin sitoplazması içine mi yoksa perivitellin aralığına mı yapıldığı net olarak ortaya konmamış ve işlemi anlatan iki ayrı çizimde farklı grafikler kullanılmış olsa da nakledilen PC1'lerin "füzyonundan" söz edilmesi, naklin perivitellin aralığa yapıldığı düşüncesini kuvvetlendirmekte. Bu nakil sonrasında oluşması beklenen PC1-sitoplazma füzyonundan söz edilirken yazarların daha önce yayınladıkları somatik hücre çekirdek nakli çalışmasına [Cell 153:1228-38, 2013] atıfta bulunması yöntem sırasında inaktive edilmiş Japon-hemaglütine-edici virüs zarfının kullanıldığını düşündürmekte. Füzyonun başarılı olduğunu gösteren kanıtlardan ilki bu ovositlerin %67'sinin 60 dakika içerisinde mekik yapısını oluşturduğunun izlenmesi. Polarizasyon mikroskobuyla izlenen bu görünüm umut verici olsa da, 5 ovositte yapılan immünflüoresan işaretlemeler, sadece ikisinde mayoz mekiklerinin metafaz-II paternini gösterdiği, diğerlerinde mekiklerin profaz (n=2) ya da anafaz (n=1) görünümünde olduğunu ortaya koymuş. Bu durum işlem yapılan ovositlerin yarıdan fazlasında normal fertilizasyonda ve mayozun tamamlanmasında sıkıntıların olabileceğinin ipuçlarını vermekte. Çalışmanın bir sonraki adımında bu ovositlerin sitoplazmalarına mikroenjeksiyon yöntemiyle spermatozoon verilmiş. Bu aşama PCÇN yapılmış ovositlerin aktivasyonu, mayozun tamamlanması, PC2'nin atılması ve pronükleus oluşumuyla sonuçlanarak işlemin başarısını ortaya koymuş. PCÇN yapılmış ovositlerin enjeksiyon sonrası sağ kalım (%97, 31/32) ve görünür pronükleus oluşturma oranları (%81, 25/31) kontrol grubuyla benzer bulunmuş. PCÇN yapılan zigotların çoğunluğu (%76, 19/25) hem iki pronükleusa ve hem de ikinci polar cisimciğe sahip olup, bu bulgu mayozun normal şekilde tamamlandığı yönünde yorumlanmış.



Gelişim kapasitelerini ortaya koymak amacıyla PCÇN uygulanan ovositlerin izlemleri yapılmış ve embriyo kaliteleri kontrol grubuyla karşılaştırılmış. Bu ovositler, blastokist oluşumu haricindeki embriyo gelişim basamaklarını kontrol grubuyla eşzamanlı şekilde ilerletirken blastokist oluşumu açısından neredeyse yarı yarıya bir oran göstermişler. Bu embriyolar %68 düzeyinde kompaktlaşma gösterirken sadece %42 oranında blastokist oluşturmuşlar ve kontrol grubunun (%75) gerisinde kalmışlar. Ancak deneyde gerçekleştirilen ovosit manipülasyonunun mayozun ileri aşamalarına geçmesinde ve kromozom dağılımında bir takım hatalara yol açma olasılığının yüksek olduğu belirtilmekte. Hem doğal döllenmede hem de yardımla üremede, embriyo gelişim basamaklarından bağımsız şekilde anöploidinin, implantasyon başarısızlıklarına ve spontan düşüklere yol açtığı bilinmekte. Bu nedenle az sayıda blastokist, kromozom sayısı açısından incelenmek üzere her iki gruptan seçilmiş, mikrosatellit belirteçler kullanılarak kısa bitişik tekrarların incelenmesiyle tüm genomun diploid olduğu, maternal ve paternal dağılımı eşit şekilde gösterdiği saptanmış. Ek olarak 3 adet PCÇN kaynaklı blastokiste trofoektoderm biyopsisi uygulanıp array CGH yöntemiyle değerlendirildiğinde, iki tanesinin normal, bir tanesinin anöploidik olduğu saptanmış (17. kromozomun kaybı). Bu sonuç kontrol grubunda saptanan üçte birlik anöploidi oranıyla karşılaştırıldığında (21. kromozomun kaybı) normal olarak değerlendirilmiş.

PCÇN yöntemiyle gelişen ve kontrol grubundaki blastokistlerin iç hücre kitlelerinden embriyonik kök hücre hatları oluşturulmuş. PCÇN'den gelişen blastokistlerin hücreleri kontrole göre daha yavaş gelişim göstermiş olsa da, embriyonik kök hücre hatlarının tamamına yakını normal karyotip ve diploid kromozom yapısı ortaya koymuşlar. Bir fertilizasyon anomalisi olan üç pronükleusa sahip zigottan gelişen hücre hatlarındaysa beklendiği gibi 66–69, XXX triploid karyotip saptanmış. Ayrıca DNA metilasyon profilleri arasında kontrol ve deney grupları arasında fark bulunmamış.

Tüm bu verilerin ışığında daha önce kemirgenlerde gösterilen ancak insanda fizyolojik potansiyeli keşfedilmemiş olan PC1 genomunun uygun şartlarda yeniden aktive edilmesiyle embriyo gelişimine yol açabileceği anlaşılmakta. Mayoz mekiğiyle birlikte DNA içeriği de tamamen sitoplazmadan çıkarılan bir ovosit, PC1'in sitoplazmaya nakledilmesi sonrasında mayoz bölünmeye en baştan başlayarak biyolojik saati hem kendisi, hem de içerisine nakledilen PC1 için adeta başa sarmış olmakta. Yakın zamanda Birleşik Krallık'ta kabul edilen ve mitokondriyon transferini mümkün kılan yasanın yankıları ulusal ve uluslararası basında sürmekte. Ülkemizde üç ebeveynli bebek şeklinde tanıtılan ve özellikle mitokondriyonlara özgü hastalıklarda dikey geçişe engel olacak uygulamanın temel yöntemlerinden birisi de bu çalışmada konu edilen yöntemdir. Dr. Mitalipov ve ekibi bu yöntemin yüksek enerjili genç ovositlerin yardımıyla, ileri yaştaki kadınlarda sıkça izlenen mayoz-II hatalarını da azaltacağını iddia etmekte. Günümüzde çocuk sahibi olma yaşı bireylerin

kariyer odaklı yaşam biçimine geçmesiyle, ertelenme eğilimde. Bu durum, kadınlarda üreme yaşının son dönemi olan ovosit kalitesinin düşüşe geçtiği süreçte, kendi genomunu kullanarak daha genç bir ovoplazma ile çocuk sahibi olma şansını artırabilir.

Ancak unutulmamalıdır ki, bu teknikten faydalanabilmek için ülkede "bağış programı"nın yasal olarak kabul edilmiş olması ve kişinin en azından PC1'ini atmış ovositler üretebiliyor olması gerekmekte.

Genç Gözlemler

Duru Aras

Kök Hücre Kaynaklı Mitokondriyon DNA'sıyla Daha Sağlıklı Yumurtalar Elde Etmek Mümkün mü?

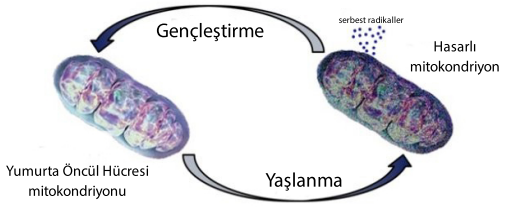
Bu soruyu yanıtlamadan önce 2014 yılının Aralık ayında başlayan ve bu yılın Ağustos ayında sona eren maceramdan söz etmem gerekir. İki yıl önce kadın infertilitesine yönelik yeni tedaviler sunan **Ovascience** firması popüler bir insan kaynakları sitesi üzerinden bana ulaştı ve ekiplerine katılmamı istedi. Kişisel bir not eklemeden geçemeyeceğim; hayatımın en güzel iki yılıydı.

Gelelim işin bilimsel yönüne… Bu maceranın tam da merkezinde yer alan **Yumurta Öncüsü Hücreleri** (YÖH; EggPCTM; Egg Precursor Cells) 2004 yılında **Jonathan Tilly ve ark**. [Nature 428: 145-50, 2004]. tarafından fark edildi. Ovascience, 2011 yılında üreme biyolojisi ve infertilite alanında önemli başarılara imza atmış bilim adamlarının önderliğinde kuruldu. YÖH ise, deyim yerindeyse, şirketin belkemiğiydi. Nitekim 2014 yılında piyasaya sürdükleri ilk ürün olan **AUGMENT**[SM] teknolojisi bu hücrelerden elde edilen mitokondriyal DNA'nın (mtDNA) yumurta (ovosit) kalitesini arttırmasına dayanmakta. Peki ama nasıl?

Fertilizasyonun ardından gerçekleşen mayoz bölünme mekiğinin oluşturulması, kromatidlerin ayrılması ve hücre bölünmesi gibi kritik olaylar iyi embriyo gelişimiyle yakından ilişkilidir. Döllenmiş yumurta (zigot) bu olayların gerçekleşmesi için yüksek miktarda enerjiye ihtiyaç duyar. Bu enerji kendi DNA'sına sahip tek hücre içi organel olan mitokondriyonlardan sağlanır. Zigot fertilizasyondan blastokistin implantasyonuna kadarki süreçte mitokondriyonlardan sağlanan bu enerjiye bağımlıdır. 2005 yılında yapılan bir çalışmada **Takeuchi ve ark.** [Biology of Reproduction 72: 584-92, 2005]. optimal mitokondriyon sayısına ve 2 pikomolardan az olmayan ATP'ye sahip ovositlerin daha yüksek kalitede blastosist oluşturduğunu ortaya koydu.

Embriyo gelişiminin ilk günlerinde yeni mitokondriyon sentezi olmaz ve blastomer başına düşen mitokondriyon sayısı giderek düşer. Bu nedenle başlangıçta ovosit sitoplazmasında bulunan mtDNA miktarı embriyo gelişiminde kritik önem taşımakta. Çeşitli deney hayvanı modellerinde mitokondriyonların işlevi kimyasal ajanlarla bloklanabilmekte ve bu yumurtalardan gelişen embriyolarda anöploidi oranlarının arttığı ve bölünme (yarıklanma) oranlarının azaldığı gösterilmiş durumda. Öte yandan, artan yaşla birlikte ovosit sitoplazmasında mtDNA sayısında azalma ve mitokondriyon işlevi bozuklukları izlenmekte. Son yıllarda yapılan çalışmalar, ileri yaşı olanlarda sıklıkla rastlanan kalitesiz embriyo gelişimini ve anöploidi gibi tedavi başarısızlıklarının kaynağını enerji yetersizliği olarak göstermekte. Bu sorunun çözülmesi yönünde atılan adımlardan birisi de **sitoplazma transferi**'dir. Ovosit sitoplazması daha genç bir ovositin sitoplazmasıyla değiştirildiğinde embriyo oluşumu, implantasyon ve canlı doğum oranlarında artış izlenmekte. Bu yöntem, sadece ileri yaşı olanlarda değil, daha önce yetersiz embriyo kalitesi saptanan ve tekrarlayan IVF başarısızlığı olan hastalarda da başarılı sonuçlar vermiş durumda. Ancak, sitoplazma transferi yöntemi, alınan olumlu sonuçlara karşın, etik kaygılar nedeniyle kabul görmedi. Yöntemde mtDNA kaynağı olarak üçüncü bir kişinin kullanılıyor olması da kalıtsal olarak geçebilecek hastalıklar açısından bir dezavantaj olarak kabul edildi.

Bir başka çözüm yoluysa ovosit sitoplazmasına doğrudan mitokondriyon transferi olarak kabul edildi. Fare yumurtalarıyla yapılan çalışmalarda mitokondriyon transferinin intraselülar ATP düzeylerini artırdığı gösterildi. Ovosite enjekte edilen



GFP işaretli mitokondriyonlar blastosist aşamasına kadar izlenebildi ve pronukleus aşamasından blastokist aşamasına geçişte bir ivme kazandı. İnek ovositleriyle yapılan bir çalışmada etidyum bromid uygulanan ovositlerin mtDNA'larının bir bölümünü kaybettiği için embriyo gelişiminin sekteye uğradığı saptandı. Yine inek ovositlerine granüloza hücrelerinden elde edilen mitokondriyonların transferi yapıldığında ovosit kalitesinin yanı sıra, morula, blastokist ve zonadan çıkan blastokist oranlarında da artış izlendi. Domuzlarla yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar kaydedildi. Mitokondriyon transferinin yetersiz gelişmiş olan domuz ovositlerinde mitokondriyon sayısını artırdığı ve normal embriyo gelişimini sağladığı, fertilizasyon oranlarının 2-3 kat arttığı Van Blerkom ve ark. tarafından yıllar önce gösterildi [Human Reproduction 13(10): 2857–68, 1998].

İnsan çalışmalarında alınan olumlu sonuçlara karşın temel sorunun transfer edilecek mitokondriyon kaynağının hangi doku/hücre olması gerektiği oldu. Kişinin kendi granüloza hücrelerinden elde edilen mtDNA'nın transferi olumlu sonuçlar verse de, somatik hücrelerin yüksek oranda mtDNA delesyon ve mutasyonları içermesi etik kaygılar doğurmaktaydı.

Bu tartışmalar YÖH'ün 2012 yılında Jonathan Tilly'nin öğrencilerinden **Yvonne White** tarafından ovaryum korteksinden elde edilebilmesiyle son buldu (Yvonne halen Ovascience'da Ar-Ge başkanı olarak görev yapıyor). YÖH, tıpkı olgun bir ovosit gibi, mutasyona uğramış mtDNA parçaları barındırsa da bunu düzeltecek mekanizmalara da sahip. Kişinin kendi yumurta öncüsü hücrelerinden elde edilecek mtDNA kopyaları doku-hücre uyumu avantajına sahip olacak; farklı mtDNA genotiplerinin oluşturacağı oksidatif fosforilasyon bozukluklarını da engelleyecek. İşte AUGMENT olarak bilinen teknik kişinin kendi ovositlerinden elde edilen YÖH'den yararlanmakta (Bkz. **Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 15**-*Hasta Ovositler Kök Hücre Yardımıyla İyileştirilebilir mi? Özgür Çınar)*. Tedavinin temel prensibi YÖH'den izole edilen mtDNA'nın kişinin kendi ovositine aktarılması ve yumurta kalitesinin arttırılması prensibine dayanıyor. AUGMENT tedavisi öncelikli olarak zor olarak tanımlanan, standart IVF'le başarısızlığa uğramış hastalar üzerinde uygulanmakta. İlk sonuçların açıklandığı farklı merkezlerde klinik gebelik oranları sırasıyla %11 ve %18 oranında artmış olarak bildirildi. Bu merkezlerde 25 kişiyle sınırlandırılan çalışma grubunda normal ICSI (intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu) ve AUGMENT grupları oluşturuldu. Rutin olarak kullanılan embriyo morfolojisi, preimplantasyon genetik tanı gibi yöntemler kullanılarak embriyo transferleri gerçekleştirildi. Morfogenetik embriyo seçimi ve transferi oranlarının AUGMENT tedavisi uygulanan grupta daha yüksek olduğu gösterildi, artan klinik gebelik oranları AUGMENT tedavisiyle artan embriyo kalitesine bağlandı [JFIV Reprod Med Genet 3:3, 2015] Şu ana kadar dünyada seçilmiş merkezlerde AUGMENT yöntemi uygulanan hastalarda toplam 22 canlı doğum gerçekleşmiş durumda.

Bu canlı doğumlarda benim de bir payım olduğunu bilmek bana gurur veriyor. Ancak tarafsız olarak ele almam gereken bir konu daha var ki, o da literatürde iyi dergilerde yayınlanan ve ovaryumda bu hücrelerin varlığını inkar eden yayınlar olduğu gerçeği. Tartışmalar sürerken Ovascience'ın yeni teknolojileri yolda. Artık bu ekibin bir parçası olmasam da gelişmeleri yakından izliyor olacağım. kalım bu yeni teknoloji rutin tedavilerde kendine bir yer bulacak mı? İzleyip hep birlikte göreceğiz.

Yeni Çıkan Kitaplar

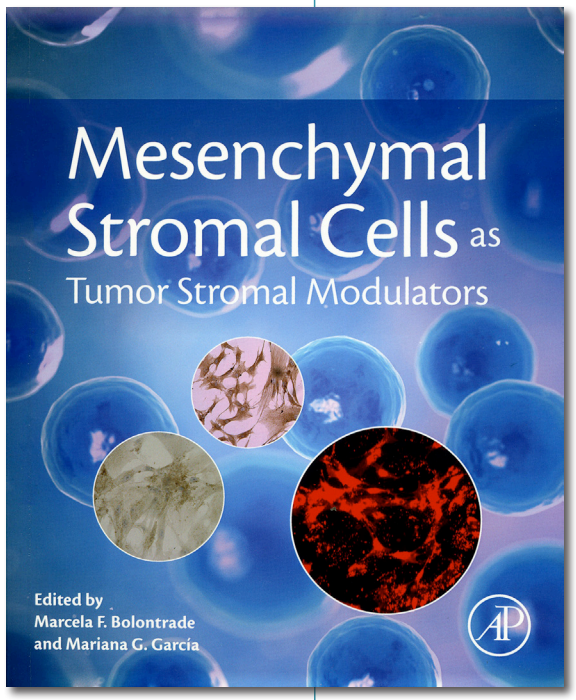
Zeynep Gülhan Yığman

Mesenchymal Stromal Cells as Tumor Stromal Modulators.

Mezenkimal kök hücreler (MKH) ve rejeneratif tıpla ilgilenen bilim insanları için yeni bir başucu kitabı niteliğindeki "**Mesenchymal Stromal Cells as Tumor Stromal Modulators**" Elsevier Yayınevi'nden Kasım ayında yayınlandı. **Marcela F. Bolontrade** ve **Mariana G. García**'nın editörlüğünde, Arjantin, Birleşik Devletler, Kanada, İtalya, Türkiye, Fransa, Danimarka ve Japonya gibi ülkelerden bilim insanlarının katkılarıyla hazırlanan bu kitapta, yıllarca kök hücrelerle özellikle de göbek kordonu stroması MKH ile ilgili bilim dünyasına yaptığı katkılarla bu konuda söz sahibi olan **Prof. Dr. Alp Can**'ın kaleme aldığı bir bölüm de (Bölüm 3) bulunmakta.

Bu kitapta, diğer kök hücrelerle kıyaslandığında immünoregülatör özellikleri nedeniyle son yıllarda hücresel tedavilerde daha geniş bir uygulama alanına sahip olan MKH'nin rejeneratif uygulamalarının yanı sıra, esas olarak neoplazi durumlarındaki davranış biçimleri ve etkinlikleri, ayrıca MKH üzerin-

den sürdürülen bir takım yaklaşımlar yoluyla tümör tedavisi olanakları kapsamlı bir biçimde ele alınmış durumda. 23 bölümden oluşan kitap, içerik olarak ele alındığında (editörün önsözde de belirttiği gibi) 6 temel bölüme ayrılabilir; ilk bölümlerde MKH'ye ilişkin bilinmesi gereken temel bilgiler sunulmuş. MKH'in prototipi olan kemik iliği MKH'nin keşfiyle başlayan tarihsel sürecin derlendiği **Bölüm 1**'de hematopoetik kök hücrelerin köklülük özelliklerinin korunduğu ve akıbetlerinin belirlendiği mikroçevrenin niş kavramına doğru evrimleşmesinden; hücresel ve stromal bileşenleriyle kemik iliği nişinin tanımlanmasından; farklılaşma potensiyelleri ve işlevleri nedeniyle değişik isimlerle anıldıktan sonra en sonunda "mezenkimal stromal/kök hücre" şeklinde tanımlanmasına karar verilen söz konusu hücrelerin adını koyma sürecinden; MKH'in izolasyonundan, morfolojik, immünolojik ve fizyolojik özelliklerinden ve işlevlerinden; bu hücrelerin vücuttaki dağılımı ve kemik iliği dışındaki diğer MKH kaynaklarına değinilmiş. Bunu izleyen sonraki üç bölümde (**Bölüm 2, 3, ve 4**) ise sırasıyla erişkin MKH, neonatal MKH ve pluripotent kök hücre (PKH) türevi MKH'ye değinilmiş. Erişkin MKH kaynakları olarak kemik iliği, yağ dokusu, menstrüasyon kanı ve bu kaynaklardan elde edilen MKH'ler hakkında verilen bilgilerin ardından bu hücrelerin kullanıldığı klinik çalışma alanları ve örnekleri verilmiş. Bunun yanı sıra diş pulpası MKH ve iskelet kası MKH de bu başlıkta yer alan diğer erişkin MKH türleri arasında yer almakta. Neonatal MKH başlığında ise öncelikle neonatal MKH kaynaklarının gelişim süreçleri irdelenmiş ve özetlerle şematize edilmiş. Potensi bakımından embriyonik kök hücrelerle erişkin kök hücreler arası bir skalada yer alıyor olmalarıyla diğer MKH'den biraz farklı olan bu hücre grubundan göbek kordonu stroması MKH, kordon kanı MKH ve plasenta kaynaklı MKH'ye yer verilmekte olup bölümün son kısmında ise bu hücrelerle yapılmış klinik çalışmaların tümünü özetleyen tablolar bulunmakta. Bir sonraki bölümde PKH'den; sonuna kadar farklılaşmış bir hücrenin geriye doğru programlanmasıyla oluşan uyarılmış PKH'den; PKH'den MKH'lerin türediği epitel-mezenkim geçişi olarak adlandırılan biyokimyasal süreçte rol alan yolaklardan; PKH'den MKH elde etmek üzere geliştirilmiş protokollerden; MKH kriterlerini karşılayan bu hücrelerin diğer MKH ile karşılaştırmalı olarak verilen özelliklerinden ve bu anlamda aslında diğer MKH türleri arasında da görebildiğimiz küçük farklılıklardan ve son olarak da bu hücrelerle yapılmış deneysel tedavi çalışmalarından söz edilmekte. **Bölüm 5**'te güncel hücresel tedavi çalışmalarında daha çok ön plana çıkmaya başlayan aktif moleküllerin ve ekstrasellüler veziküllerin (ESV) kaynağı olarak MKH ele alınmış. Ürettikleri sitokinler, büyüme faktörleri, ekstrasellüler matriks bileşenleri ile MKH'in trofik, immünomodülatör ve antimikrobiyal özelliklerine değinilmiş. ESV'in oluşumu, sınıflandırılması, içerikleri ve çok sayıdaki işlevlerine ilişkin bilgiler; MKH kaynaklı ESV'in izolasyon yöntemleri, elektron mikroskobi ya da western blotting gibi yöntemlerle bu yapıların ve içeriklerinin tespit edilmesi; en sık çalışılan hastalık modelleri üzerinden MKH kaynaklı ESV'in teröpatik etkinlikleri ve son olarak da tümörojenik/antitümörojenik olup olmadıkları bu başlıkta irdelenen diğer konular. Kitabın bu kısmına ait son bölümünde (**Bölüm 6**) ise transplantasyon sonrası MKH'nin organizmada dağılımı, engraftmanı ve in vivo davranış biçimlerinden; doku onarımındaki etkinliklerinden ve doku onarımında kullanımlarına yönelik stratejilerden söz edilmekte.



Kitabın ikinci kısmında gerek fizyolojik gerekse de kanser gibi patolojik durumlarda MKH davranışlarına değinilmiş. Bu konu altındaki **Bölüm 7**'de hasarlı dokuda veya sağlıklı organizmalarda MKH'nin lokal ya da sistemik uygulanmaları sonrası biyodağılımı; farklılaşması, füzyonu ve salgıladıkları biyoaktif moleküller yoluyla doku onarımında nasıl işlev gördükleri ve bu teröpatik etkinliklerini geliştirmeye yönelik uygulamalar; hücre-hücre etkileşimi ya da parakrin mekanizmalar yoluyla immünomodülatör etkileri; yanlış zaman ve yanlış mikroçevrede bulunmaları nedeniyle MKH'nin tüm bu potansiyelinin nasıl oluyor da antitümör ve antimetastaz etkinlikleriyle çelişen bir biçimde proneoplastik etkinlik gösterdiği değerlendirilmiş. **Bölüm 8'**de MKH kemotaksisine neden olan tümör kaynaklı sinyal molekülleri ve mekanizmaları yanı sıra radyoterapi uygulanmış veya hipoksi ile belirgin tümör mikroçevreleri MKH açısından ele alınmış. Bu konuyla ilişkili son iki bölümde (**Bölüm 9 ve 10**) ise sırasıyla gastrointestinal ve merkezi sinir sistemi tümörleri özelinde yukarıda sıralanan süreçler derlenerek bu tümörlerin tedavisinde MKH yaklaşımlarına değinilmiş.

MKH ile tümör arasındaki karşılıklı etkileşimlerin konu edinildiği bölümlerin ilkinde (**Bölüm 11**) tümör hücrelerinin yanı sıra diğer stroma hücrelerini de içeren heterojen mikroçevre içerisinde tümör hücrelerini destekleyerek invazyon ve metastaz gibi süreçlerde kilit rol oynayan fibroblast, adiposit, endotel hücreleri gibi tümör ilişkili hücre tiplerinden, bunların özelliklerinden ve normal eşlenikleriyle farklarından ve bu hücrelerin tümör hücreleriyle karşılıklı etkileşimi sonucu ortaya çıkan proneoplastik etkinliklerinden söz edilmiş. **Bölüm 12**'de dolaşımdaki MKH'nin iyileşmeyen bir yara olarak tanımlanan tümör dokusuna göç edip tümörün stromal bileşenlerine dönüşümü özellikle de anjiyogenez ve lenfogenez süreçlerine katılması, bazı dokulara özgü tümörlerin özelinde MKH'nin tümör dokusundaki rolleri, tümör anjiyogenezinde kaynak ve kültür koşullarına göre değişiklik gösteren MKH etkileri, MKH aracılı tümör anjiyogenezinde rol alan moleküler mekanizmalar ve MKH'nin antitümör etkileri verilmiş. MKH'nin antineoplastik ilaç direncindeki rolleri ile direnç gelişme mekanizmalarının verildiği **Bölüm 13**'ü izleyen **Bölüm 14**'te kanserin ilerlemesinde tümör ilişkili MKH'nin epitel mezenkim geçişini, neoplastik hücre oluşumunu, tedavi direncini ve neoplastik hücre metabolizmasını düzenlemek gibi çoklu işlevleriyle nasıl etki ettiğine ve bu etkileşimlerde rol alan mekanizmalara değinilmiş.

MKH ve metastatik niş kavramlarının ele alındığı dördüncü kısmın ilk bölümünde (**Bölüm 15**) kemik iliği (Kİ) MKH, hematopoetik hücreler, osteoprogenitör hücreler gibi Kİ'nde yer alan farklı hücreler ve bu hücrelerin kemikteki lokalizasyonlarına göre değişen işlevleri; kemik oluşumu ve rezorpsiyonu süreçlerinde Kİ-MKH'nin rolü; osteoblast döngüsünü kontrol eden sinyal yolakları; osteoklastlar ve hematopoetik nişin oluşumu; tümör hücrelerinin metastatik bir niş olma yolundaki Kİ mikroçevresiyle nasıl etkileşim kurduğu ve kemik metastazıyla sık karşılaşılan meme kanseri örneğinde MKH'nin önemi değerlendirilmiştir. **Bölüm 16**'da ise vücuda yayılmış/dolaşım halindeki tümör hücrelerinin moleküler özellikleri; metastazdaki rolleri ve klinik örnekleri; yayılan bu neoplastik hücrelerin sessiz (dormant) halde kalmaları ve bu süreçte mikroçevrenin, fibroblastların, ekstrasellüler matriksin ve Kİ-MKH'in etkileri ele alınmış.

Kitabın MKH ve immün sistem ilişkilerini inceleyen kısmında (**Bölüm 17**) öncelikle MKH'nin immünomodülatör özellikleri, rejeksiyon yanıtındaki rolleri, immün sistem ile tümör ilişkisi, tümörogenez sırasında MKH ve makrofaj etkileşimleri, tümörün varlığını sürdürmesinde MKH'nin etkisi derlenmiş. Bir sonraki bölümde (**Bölüm 18**) ise hipoksinin, sitokinlerin ve enflamatuvar süreçlerde yer alan bir takım endojen ve ekzojen moleküllerin MKH üzerine etkisi; enfeksiyöz ajanlarla MKH'nin etkileşimleri ve antienflamatuvar ve immünsüpresif ilaçların MKH işlevleri üzerine etkileri değerlendirilmiş.

Kitabın son kısmında ise tümör tedavilerinde MKH'nin potansiyel kullanımları ele alınmış. Bu konuya ilişkin ilk bölümde (**Bölüm 19**) MKH'nin tek başına ya da onkolitik virüslerle terapi ve gen terapisi için MKH'nin birer taşıyıcı olarak kullanıldığı tedavilere ilişkin bilgiler ve bunlarla ilgili klinik çalışmalara yer verilmiş. Sonraki bölümde (**Bölüm 20**) mühendislik stratejileriyle MKH'de yapılan hücre membranı, metabolik ve enzimatik modifikasyonları yoluyla ya da bu hücreleri teröpatik ajanların taşıyıcısı haline getirmek suretiyle tümör tedavisine katkıları ele alınmış. Son iki bölümde (**Bölüm 21 ve 22**) ise sırasıyla MKH kaynaklı ESV ve bunların tümör tedavisindeki yeri ile ex vivo çoğaltılan MKH'nin tedavide kullanımlarına ilişkin riskler ve tedavi hedefleri incelenmiş.

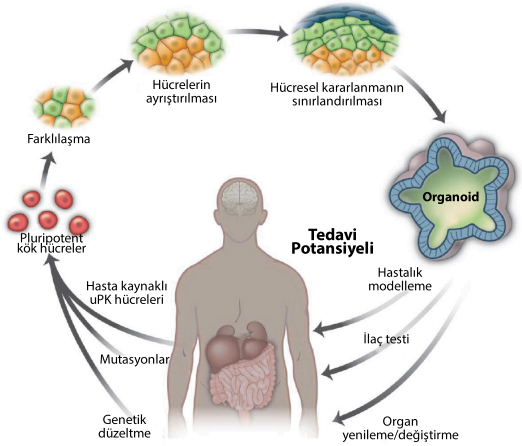
Mezenkimal kök hücrelere ilişkin çok önemli bilimsel verileri belki de bir kitapta ilk kez barındıran "**Mesenchymal Stromal Cells as Tumor Stromal Modulators**" konuyla ilgilenenler için tam bir masaüstü kaynak kitabı.

Pluripotent Hücreler

İrem İnanç

Petri Kutusundaki Beyin Taslakları! Serebral Organoidler

1890'lı yıllarda Sigmund Freud ile modern psikolojinin temellerinin atıldığı Viyana'dan araştırmacılar 2013 yılında bilimin sınırlarını genişleterek insan pluripotent kök hücrelerinden "serebral organoidler" geliştirdiler. Organoid terimi bir organa benzeyen ya da bir organı anımsatan anlamında kullanılmakta. Organoidler modellediği organın birden fazla hücresini içeren, organa özgü bazı işlevler sergileyen ve organdakine benzer biçimde organize olan yapılar olarak nitelendirilmekte [Science 345, 1247125, 2014]. **Dr. Madeline A. Lancaster** ve **Dr. Juergen A. Knoblich** öncülüğünde Nature'da yayınlanan makalede insan pluripotent kök hücrelerinden üç boyutlu organoid kültür sistemiyle, birbirinden farklı fakat birbirine bağlı beyin bölgeleri geliştirdiklerini belirttiler. Geliştirdikleri bu yapıları serebral organoid olarak tanımladılar [Nature 501, 371-379, 2013].



Beyin ile ilgili çalışmalarda fare ve benzeri deney hayvanlarından faydalanılmakta. Ancak mikrosefali gibi bazı hastalıkları farelerde modellemek pek mümkün değil. Buradan yola çıkan araştırmacılar, üç boyutlu kültür ortamlarının geliştirilmesiyle bağırsak, hipofiz gibi organlarda in vitro modellemelerin yapılabildiğini ve beyin dokusunda da böyle bir modellemeye gereksinim olduğunu belirttiler. Araştırmacılar herhangi bir büyüme faktörü içermeyen insan embriyonik kök hücre medyumu içerisinde ilk 6 gün boyunca pluripotent kök hücrelerin kümelenmesini sağlayarak embriyonumsu cisimcikler geliştirdiler. Bu yapıları 6 ile 11. günler arasında nöral indüksiyon kültür ortamına alarak nöroektodermin gelişmesini sağladılar. Bu yapılar üç boyutlu gelişim için 11. günde Matrigel® damlacıklarına alınarak 4 gün boyunca farklılaşma ortamında tutuldu. Bu aşamadan sonra yaklaşık 15. günde Matrigel® damlacıkları besin ve oksijen emilimini arttırabilmesi için döner (*spinning*) biyoreaktöre alındı. Bu teknikle serebral organoid olarak adlandırılan beyin dokularının hızla gelişimini sağlayarak yaklaşık 8-10 günde nöral kimliğin ortaya çıktığı, 20-30 günde ise tanımlanmış beyin bölgelerinin oluştuğunu ve 2 ayda maksimum boyuta gelerek 4 mm'lik çapa ulaştıkları belirtildi. Araştırmacılar 15-20 günlük organoidlerde tıpkı bir beyin ventrikülünü anımsatan içi sıvı dolu boşluklar ve bu boşlukları çevreleyen büyük, kesintisiz bir nöroepitelyal tabakası olduğunu gözlemlediler. Çalışmanın bir sonraki aşamasında 35 organoidin tümünün dorsal kortikal morfoloji sergilediği, % 71'inin koroid pleksus, % 34'ünün ventral ön beyin kimliği ve % 11'inin retina tabakasını oluşturduğu belirlendi. Bu organoidlerde ön-arka beyin, hippokampus, prefrontal kortekse özgü belirteçlerle işaretlemeler yapıldı. GFP (green fluorescent protein) elektroporasyonuyla kök hücrelerin apikalden bazale doğru hareket ettiklerini, bunun da interkinetik nükleer migrasyona işaret ettiğini ve hücrelerin in vivo koşullardakine benzer bir davranış içinde olduğu gözlemlendi.

Araştırmacılar bu aşamadan sonra mikrosefali olan bir bireyden aldıkları deri biyopsisiyla uyarılmış pluriptent kök (uPK) hücreler oluşturup bu hücrelerden serebral organoidler geliştirmiş. Kontrol grubunun organoidleriyle karşılaştırıldığında mikrosefali grubu organoidlerinin daha küçük olduğu belirlenmiş. Çalışmanın bu aşamasının belki de en ilginç kısmı ise 22 günlük organoidlerde mikrosefali grubunun kontrole göre çok daha fazla nöron belirteciyle işaretlenmesi. Normal koşullarda kök hücreler önce gelişip daha sonra nörogenez sürecine girmekte. Ancak araştırmacılar mikrosefalide kök hücrelerin çok erken nöronlara farklılaştığını ve sonunda uygun sayıda nöron oluşması için yeterli miktarda kök hücre kalmadığını ifade etmekte.

Serebral organoidler insan pluripotent kök hücrelerinden, gelişimin erken dönemlerini işaret eden beyin modeli ortaya koymasının yanı sıra mikrosefali gibi hastalıkların sebeplerini araştırmada da öncü olmuş durumda. Bu teknoloji, genetik kökenli hastalıklara, davranış bilimleriyle ilgili çalışmalara, gelişimsel süreçle ilgili olaylara ve kişiye özel ilaç tedavi yaklaşımlarına yeni bir boyut kazandırmış gibi gözükmekte. Serebral organoidleri Petri kaplarında geliştirilen organ benzeri yapılar olarak nitelendirdiğimizde bilim kurgu sahneleri gözünüzün önüne gelebilir, ancak serebral organoidler sanal değil gerçek; ve görünen o ki, onlardan daha çok şey öğreneceğiz.

KONGRE, SEMPOZYUM ve KURSLAR

Transcriptional and Epigenetic Control in Stem Cells
8-12 Ocak, California, A.B.D.

Translational Opportunities in Stem Cell Research
27 Şubat-1 Mart 2017, Basel-İsviçre

Hematopoiesis
31 Ocak-4 Şubat, Alberta-Kanada

Sağlık Bilimleri Akademik Yazı Eğitimi Toplantısı
24-26 Şubat 2017, İstanbul

15th International Cytochemistry & Histochemistry Meeting
18-21 Mayıs, Antalya

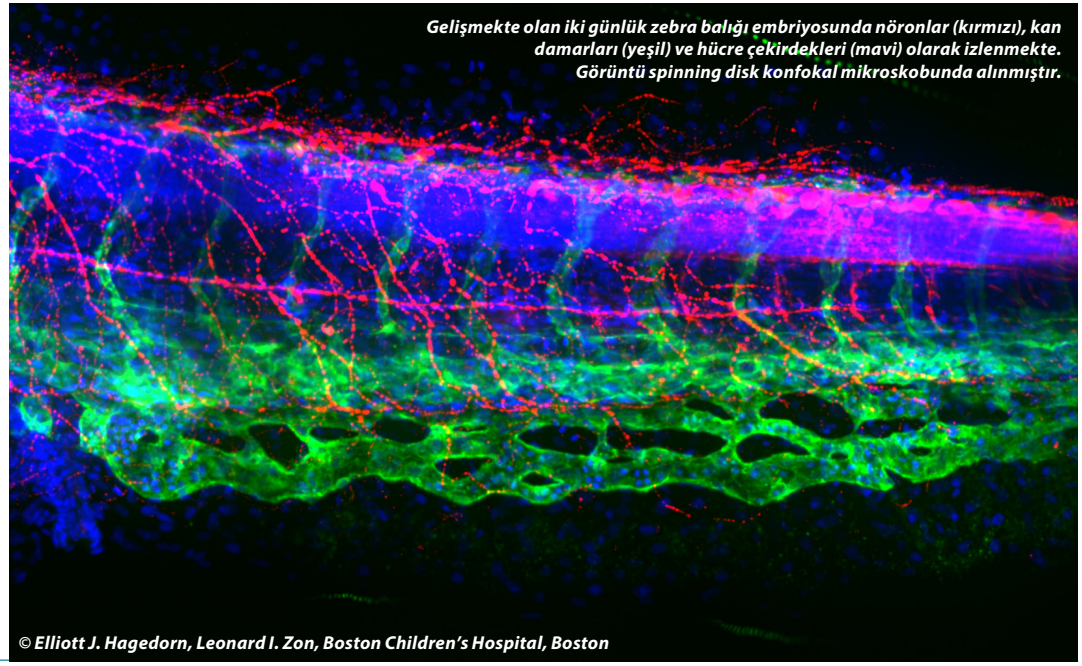
ISSCR 2017 Annual Meeting
14-17 Haziran, Boston, A.B.D.

Kök Hücre E-Bülteni **Sayı: 17 (Ocak-Şubat 2017)**

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)*
Dr. Duru Aras (Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü)
Prof.Dr. Özgür Çınar (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji - Embriyoloji A.D.)
Doç.Dr. Sinan Özkavukcu (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, ÜYTE Merkezi)
Uzm.Dr. Zeynep Gülhan Yığman
Dr. İrem İnanç (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji - Embriyoloji A.D.)
Bio. Merve Sucu (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji - Embriyoloji A.D.)

AYIN FOTOĞRAFI



Gelişmekte olan iki günlük zebra balığı embriyosunda nöronlar (kırmızı), kan damarları (yeşil) ve hücre çekirdekleri (mavi) olarak izlenmekte. Görüntü spinning disk konfokal mikroskobunda alınmıştır.

© Elliott J. Hagedorn, Leonard I. Zon, Boston Children's Hospital, Boston