ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

Yaşam Bankası FamiCord Group destekleriyle...

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 18
Mart-Nisan 2017

Editör'den

Alp Can

Bahara Merhaba...

KHB'nin 18. sayısıyla hepinize tekrar merhaba.

Kök hücre dünyası her zaman olduğu gibi hız kesmeden yoluna devam ediyor. Ancak ülkemizdeki laboratuvarlarda durum biraz farklı. Aldığım izlenimler eskiye göre çalışmaların daha yavaş ilerlediği ve ancak eskiden yapılan deneylerin tekrarlandığı şekilde. Yeni fon başvuruları yapılıyor, ancak yanıt almak çok uzun zamana yayılıyor. Bunların yanı sıra bazı fonlayıcı kurumlar projeleri sürdüremiyor. Bunun bir nedeni de son dönemde özellikle döviz kurlarında meydana gelen hızlı artış, kuşkusuz.

Tüm bunlara rağmen, hâlâ yapacak çok işimiz var. Bu sayıda sizler için son gelişmeleri derledik. Bio. **Ceren Mungan** Cell'de yayınlanan insan-domuz kimerasını haber olarak özetledi. **Uzm. Dr. Ferda Topal Çelikkan** Dr. J. Wells ve ekibinin mide organoidlerine ilişkin son makalesini derledi. **Bio. İrem İnanç** bir süredir bilim dünyasının ilgisini çeken Zika virüsünün insan gelişiminde hangi aşamayı etkilediğini ortaya koyan çalışmalardan birisini derledi. A.B.D.'nin yeni başkanının göreve başlamasından çok kısa süre sonra aldığı bir dizi karara tüm bilim dünyası gibi kök hücre bilim insanları da tepki gösterdi. Bunun bir örneği olarak ISSCR'ın başkanı Dr. Sally Temple'ın yazısına yer verdik. **Dr. Duru Aras** S. Yamanaka'nın The New York Times gazetesine verdiği mülakatı özetledi. Ardından ben kök hücre uygulamalarında nereye gelindiğine ilişkin bir editoryal kaleme aldım. **Prof. Dr. Özgür Çınar** son çalışmalarının kısa öyküsünü **KHB** okuyucularıyla paylaştı.

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

19. sayıda buluşuncaya kadar hoşça kalın...

Haberler

Ceren Mungan

İnsan Kök Hücresi Taşıyan Domuz Embriyosu Üretildi...

İnsan ve domuz hücrelerinin bileşimiyle bir domuz embriyosunun elde edilmesi, bilim dünyasında etik tartışmalara yol açacağı düşünülmekte. Hem ABD'de hem de diğer tüm batı ülkelerinde insan ve hayvanın karışımında bir kimera meydana getirmek yasa dışı sayılıyor. Fakat bilim insanlarının amacı karma canlılar üretmek değil, söz konusu organ bağışı bekleyen hasta insanları sağlığına kavuşturmak. Özellikle kalp ve böbrek gibi organlarda bekleme süresinin uzaması hastalar için riskli bir durum oluştururken hastanın yabancı organı reddetmesi de diğer önemli bir sorun. Kaliforniya Salk Biyoloji Araştırmaları Enstitüsü araştırmacılarının insan ve domuz hücreleriyle ürettikleri domuz embriyoları az sayıda insan hücrelerinden oluşuyor. Cell dergisinde yayınlanan çalışmaya göre embriyon içindeki insan hücresi oranı yüzde 0,001 [Cell 168, 473–486, 2017]. İnsandan alınan kök hücreler çok genç domuz embriyolarına verildikten sonra embriyolar, dişi domuzlara aktarılmış. Burada kalp ve karaciğerin öncü dokuları gelişmiş ve gelişime 3-4 hafta sonra son verilmiş. Araştırmacılarından **Juan Carlos Izpisua Belmonte** ilk kez insan hücrelerinin bir hayvanda yaşayabileceğini kanıtladıklarını belirtmekte ve bu çalışmadan önce etik açıdan çok tartışmalı olan bu kombinasyonu Cripr/Cas9 tekniğinin yardımıyla genleri değiştirilmiş farelerde ve sıçanlarda denemiş. Örneğin sıçanın pankreasını oluşturan genler kesilip fare embriyonuna aktarılınca, organ burada sıçan dokusunun yardımıyla gelişmiş. Araştırmacıların, fare ile sıçanın, insan ile domuza kıyasla, birbirine çok daha yakın oldukları için fare ve sıçan karışımı kimeranın daha ileri gelişme evresine kadar erişmesine rağmen insana ait kök hücrelerin domuza aktarılması o kadar kolay olmamış. 2000 karma hücre kümesinden sadece 180'i anne domuzun karnında gelişmiş.

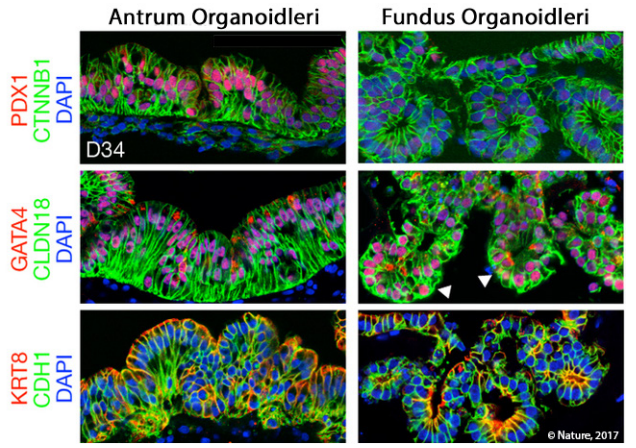
Doku Mühendisliği

Ferda Topal Çelikkan

Laboratuvarda Mide Mukozasının Geliştirilmesi, Araştırmalar İçin Yepyeni Kapılar Aralıyor.

Bilim insanları işlevsel bir mide mukozası üretebilmek için pluripotent kök hücreleri kullanmakta. Cincinnati Çocuk Hastanesi Tıp Merkezinde çalışan araştırmacılar hormon üreten bir bölge olan midenin antrumunu geliştirdikten iki yıl sonra korpus/fundus bölgesinde bulunan hücreleri oluşturdu. İnsan midesinin her iki bölümünün geliştirilebileceğini ortaya koyan bu son buluşla birlikte yeni tedavileri modellemek, insan gelişimi ve sağlığını anlamak daha kolay hale gelmekte.

Hastanenin kök hücre merkezi yöneticisi ve araştırmacısı olan **Dr. James M. Wells** mide mukozasını geliştirerek bu dokuların fizyolojik olarak nasıl etkileşime girdiğini, enfeksiyona, yaralanmaya ve farmakolojik tedaviye nasıl yanıtlar verdiğini anlamanın mümkün olduğunu, bunun yanında mide hastalıklarının Amerika'da milyonlarca insanı etkilediğini ve mide kanserinin kanser ölümlerinde üçüncü sırada geldiğini ifade etmekte. Wells'in başında olduğu ekibin Nature dergisinin 4 Ocak 2017'de yayınlanan makalesinde [Nature 541: 182-187, 2017] gastrointestinal sistem hastalıklarının sebeplerini ve tedavilerini anlamak için; insan vücudunda herhangi bir hücreye farklılaşabilen pluripotent kök hücreleri mide ve bağırsak mukozası geliştirmede kullandıkları aktarılmakta. Aynı ekip 2014 yılında tarihinde Nature dergisinde enterik sinir sistemi içeren, besinleri absorbe edebilen ve gıdaların ileriye iletilmesini sağlayan peristaltizm hareketleri gösterebilen işlevsel bağırsak dokusunun geliştirildiğini ortaya koyan bir çalışma sundular [Nature 516, 400–404, 2014]. Araştırmacıların son çalışmalarda anlamaya çalıştığı ana konu; midenin embriyonik süreç boyunca nasıl normal olarak geliştiğine ilişkin temel bilgilerimizin eksikliğinden kaynaklanıyor. Dr. Wells midenin embriyonik olarak nasıl oluştuğu ortaya konana kadar kültür ortamında söz konusu dokuyu geliştiremediklerini ifade etmekte.



Araştırmacılar midenin embriyonik gelişiminin temelindeki genetiği göstermede fare modellemelerini kullanmakta. Fare embriyosunda midenin korpus/fundus bölgesinin gelişimini yönlendiren en temel mekanizmanın WNT/β-katenin yolağı olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmekte. Söz konusu gelişmeden sonra, çalışma ekibi bu yolağı kullanarak insan midesi organoidlerini oluşturmayı başlatmış. Ayrıca, fundusun önemli hücre tiplerinin gelişiminde rol oynayan diğer moleküler sinyal yolaklarını da tanımlamışlar. Bu hücrelerin başında pepsin salgılayan esas hücreler ile hidroklorik asit ve intrinsik faktör salgılayan ve B12 vitamini emiliminde görev alan pariyetal hücreler gelmekte. Dr. Wells kök hücrelerden mide fundusunun gelişim sürecinin kültür ortamında yaklaşık altı hafta sürdüğünü belirmekte. Araştırmacılar bundan sonra doku mühendisliğinin yardımıyla geliştirilmiş organoidleri farelere naklederek insanda mide hastalıklarının modellemesini çalışmayı planlamakta. Cincinnati Üniversitesinden **Prof. Dr. Wells** ve **Doç. Dr. Yana Zavros** bu organoidlerin mide ülserlerine sebep olan ve mide kanser gelişiminde büyük risk faktörü olan Helicobacter pylori ile enfekte olduktan sonra nasıl yanıt vereceğini araştırmak istediklerini ifade etmekte.

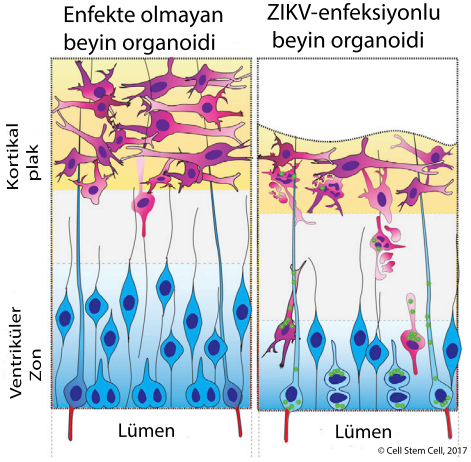
Mide organoidleri bağırsak organoidleriyle biraraya getirildiğinde gastrointestinal sistemi etkileyen tıbbi durumları araştırmanın yanı sıra vücudun sindirimi ve besin alımını nasıl kontrol ettiğini ortaya koymak için de kullanılabilir. Bu tıbbi durumların içerisinde motilite bozuklukları, inflamatuvar hastalıklar, ilaç emilimi ve yararlı mikroorganizmalar (probiyotikler) kadar zararlı olanları da incelemek yer almakta.

Kök Hücre Biyolojisi

İrem İnanç

Zika Virüsüyle Ortaya Çıkan Mikrosefalinin Hücresel Mekanizması Aydınlatılıyor...

Son yıllarda Amerika'daki ortaya çıkan Zika virüsü (ZIKV) salgını, yenidoğanlarda mikrosefaliyle ilgili olguların ani bir artışına neden olmuş ve enfekte hamile kadınların amniyon sıvılarında ZIKV belirlenmiştir. ZIKV ile nörogelişim defektleri arasında bağlantı kurulmasına rağmen, altta yatan mekanizma henüz pek anlaşılamamıştı. Buradan yola çıkan Almanya, İtalya ve Finlandiya'lı bilim insanları **26 Ocak 2017** tarihli **Cell Stem Cell** dergisinde ***Son Dönem Zika Virüs İzolatları İnsan Beyni Organoidlerinde Nöral Progenitörlerin Erken Farklılaşmasını Uyarır*** başlıklı çalışmalarını yayınladılar [Cell Stem Cell 20, 1-10, 2017]. Bu çalışmada; son dönemde izole edilen Amerikan (FB-GWUH-2016) (ZIKV-AM) ve Asya (H/PF/2013) (ZIKV-AS) suşları ile 1947'de izole edilen Afrika MR766 (ZIKV-AF) suşunun iki farklı uyarılmış pluripotent (uPK) kök hücre hattı kullanılarak oluşturulan iki boyutlu nöron kültürlerinde ve üç boyutlu beyin organoidleri üzerindeki etkileri incelenmiştir.



Kendini yenileyen, multipotent özellikli ve gelişmekte olan beyinde birçok hücre tipini oluşturabilen nöral progenitör hücreler (NPH), nöron kültürlerinde geliştirilip ZIKV suşlarıyla enfekte edildikten sonra hücre içindeki virüs partikülleri elektron mikroskobunda aktin filamanlarının, sentriyollerin ve mikrotübülüslerin yakınında, yaklaşık 60 nm çapında elektron yoğun küreler olarak gözlenmiştir. ZIKV enfeksiyonunun NPH'nin proliferasyonunu azalttığı; bunu yanı sıra NPH'nin nörona farklılaşmasını tetikleyip tetiklemediğini test edildiğinde enfeksiyon sonrası 4. günde ZIKV-AF, ZIKV-AS/AM'ye göre farklılaşmayı daha az uyardığı belirlenmiştir. NPH'nin TUJ1$^+$ nöronlara farklılaşmasını ZIKV-AS/AM'nin daha yüksek sıklıkta uyardığı görülmüştür.

ZIKV enfeksiyonu sonucunda mikrosefaliyle ilişkilendirilebilecek bazı sentrozom proteinlerinin azaldığını belirleyen araştırmacılar, elektron mikroskop analizlerinde, ana sentriyollerin distal uçlarının uzantılardan yoksun olduğunu ve üçlü mikrotübülüslerden birinin eksik olduğunu ortaya koymuşlardır.

Gabriel ve ark. beyin organoidleri üzerinde yaptıkları çalışmada da ZIKV-AS/AM'nin ventriküler zon'da çoğalmakta olan apikal progenitörleri hedef aldığı izlenirken ZIKV-AF'nin organoidin yüzeyine yakın olan hücrelerde yerleştiği belirtilmekte. Ayrıca kontrol grubundaki enfeksiyon olmayan organoidler 3 mm çapa kadar ulaşabilirken ZIKV enfeksiyonlu organoidlerin büyümesinde azalma olduğu da ifade edilmekte.

İlginç olarak, ZIKV-AS/AM tarafından hedeflenen ventriküler zonda çoğalan NPH'nin daha az oranda ölme eğiliminde olduğu ortaya konmasına rağmen ventriküler zon dışında, TUJ1$^+$ nöronların biriktiği alanlarda TUNEL$^+$ apopitotik hücreler saptanmıştır. Bu durum, ZIKV'nin, primitif kortikal plağı oluşturmak üzere ventriküler zondan çıkan farklılaşmış nöronların ölümünü uyarabileceği şeklinde yorumlanmakta. ZIKV-AS/AM ile enfekte olan organoidlerin, enfekte olmayan organoidlere kıyasla daha ince ventriküler zon sergilediği izlenmekte. Bunun nedeninse NPH'nin erken farklılaşmasıyla kayba uğradığı şeklinde yorumlanmakta. Bu etkinin ZIKV'ye özgü olup olmadığını değerlendirmek için organoidler LCMV-WE (Lenfositik Choriomeningitis Virüs suşu olan WE) ile enfekte edildiğinde organoidin büyümesinde ve ventriküler zon kalınlığında azalma görülmemesi, bu özelliğin ZIKV enfeksiyonuna özgü olduğunu göstermekte.

ZIKV suşları tarafından uyarılan NPH farklılaşmasının kinetiklerini incelemek için ventriküler zonun fosfo-vimentin$^+$ apikal nöral progenitörlerinin bölünme eksenleri analiz edilmiş; enfeksiyondan sonraki 5. günde kontrol gruplarında yatay bölünme ekseni izlenirken ZIKV enfeksiyonlu organoidlerde dikey bölünme ekseni izlenmiştir. Bu durumun, erken farklılaşmayla birlikte progenitörlerin tükenmesine neden olabileceği ve bunun ZIKV ile enfekte olan organoidlerdeki toplam mitotik apikal progenitörlerin azalmasıyla paralellik gösterdiği belirtilmekte. Bu bulguların bozulmuş sentrozom işlevinin neden olduğu erken farklılaşmayla uyumlu olduğu ifade edilmekte.

Sonuç olarak; bu çalışmada son zamanlardaki ZIKV suşlarının neden olduğu salgının ventrikül zondaki apikal progenitörleri hedeflediği; sentrozom proteinlerinin yapı ve işlevlerinin bozulmasıyla ilişkili olarak nöral progenitörlerin erken farklılaşmasına; progenitör tükenmesine; ventriküler zonun düzeninin ve nörogenezin bozulması sonucunda kortikal incelmeye yol açtığı ortaya konmuştur. Bu değişikliklerin ZIKV ile ilişkili mikrosefaliyi yakından anımsattığı, bu çalışmada kullanılan yeni suşların neden olduğu enfeksiyon sürecinin ve hücresel sonuçlarının ZIKA MR766'dan farklı olduğu belirlenmiştir.

Haberler

Alp Can

ISSCR Başkanı Dr. Sally Temple'ın A.B.D. Başkanı D. Trump'ın 29 Ocak 2017'de Sınırlarını Belli Ülkelere Kapatma Kararına Yanıtı Gecikmedi.

Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği'nin (ISSCR) şu anki başkanı olan sinirbilimci Dr. Sally Temple tüm üyelere gönderilen mesaj aynen şöyle;

ISSCR'nin, uluslararası topluluğun bilim alanında ilerleme kaydetmek için sınır ötesi seyahat kabiliyetini desteklediğini, teşvik ettiğini ve savunduğunun altını çizmek için yazıyorum. İran, Irak, Suriye, Sudan, Yemen, Libya ve Somali'deki tüm vatandaşlarımız için 90 gün boyunca vize ve diğer göçmenlik yardımlarının askıya almasını talep eden ABD'deki son Yönetim Düzeni'ne kesinlikle karşı çıkıyoruz. ISSCR, dünya genelindeki bilim topluluğunda başkaları ile birlikte bu yürütme kararının bilimsel girişim üzerindeki etkileri konusunda derin endişe duyuyor. Bilimsel buluşun gerçekten küresel doğası, araştırmacıların bilimsel toplantılara katılmalarını, işbirliği yapmalarını ve dünyanın çeşitli yerlerindeki laboratuvarlarda çalışabilmelerini kritik hale getirmektedir. Her düzeydeki ve her ülkedeki öğrenciler, post-doc'lar ve araştırmacılar, insan sağlığının anlaşılması ve hastalıkların tedavisi için terapilerin geliştirilmesi için ayrılmaz bir araçtır. ISSCR bu konudaki sesini duyuracak ve yasağa karşı bir bildiri hazırlamış ve dünya toplumunun bilimi ilerletmek için kritik önem taşıyan, çeşitli, küresel bir iş gücünü desteklemiştir. Bu önemli mesajı ABD içindeki ve dışındaki izleyicilerle paylaşacağız ve ABD yönetiminden seyahat hakkındaki bu kısıtlayıcı yasağı tekrar düşünmelerini istedik. Düşünceleriniz veya ek endişeleriniz varsa, lütfen isscr@isscr.org ile iletişime geçin. Doğrudan yasaklardan etkilenen diğer bilim adamlarımız için güçlü destek ve dayanışmamızı ifade etmek ve elimizden gelen her şeyi yapabilmek için 4000 kişilik güçlü bir topluluk olarak birlikte çalıştığımızdan emin olmak istiyoruz. Saygılarımla;

Sally Temple, ISSCR Başkanı

Kök Hücre E-Bülteni **Sayı: 18 (Mart-Nisan 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)
Dr. İrem İnanç (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji - Embriyoloji A.D.)
Uzm. Dr. Ferda Topal Çelikkan (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji - Embriyoloji A.D.)
Bio. Ceren Mungan (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji - Embriyoloji A.D.)
Prof.Dr. Özgür Çınar (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji - Embriyoloji A.D.)

Pluripotent Hücreler

Duru Aras

Yavaş Ama Emin Adımlarla Kök Hücre Devrimi Yolda!

2006 yılında Science Dergisinde yayonlandıktan sonra 10 yılda beklenenin çok üzerinde bilimsel etkisi olan uyarılmış pluripotent kök (uPK) hücre teknolojisinin öncüsü olan ve bu buluşuyla 2012 Nobel Tıp ve Fizyoloji Ödülüne layık görülen Dr. ***Shinya Yamanaka****'nın The New York Times gazetesinin bilim alanı muhabirlerinden* ***Wallace Ravven****'e verdiği ve 16 Ocak 2017 tarihinde yayınlanan röportajını sizler için derledik.*

2001 yılında Başkan George W. Bush preimplantasyon insan embriyolarının kök hücre kaynağı olarak kullanılmasını yasaklayan bir kararname imzaladı. Bu karar araştırmaları durdurdu ve bilim insanlarının cesaretini kırdı. 5 yıl sonra, Kyoto Üniversitesi'nden ***Shinya Yamanaka*** *ve lisansüstü öğrencisi* ***Kazutoshi Takahashi****, herhangi bir erişkin hücresinin yeniden programlanabileceğini gösterdi ve kök hücre dünyasına yeni bir soluk getirdi. Bu teknikle söz gelimi bir deri hücresi "pluripotent" evreye geri döndürülebiliyor, üstelik buradan herhangi bir hücre türüne, örneğin kalp kası hücresine veya nörona dönüşebiliyor.*

Bilim dünyasında çığır açan bu gelişme embriyonik kök hücre tartışmalarına son noktayı koyarken araştırmacılara da sınırsız bir kök hücre kaynağı sundu. Dr. Yamanaka 2012 yılında bugün uyarılmış pluripotent kök hücreler veya uPK hücreleri olarak da bilinen erişkin hücreleri yeniden programlama teknolojisiyle Fizyoloji ve Tıp Nobel Ödülü'nün sahibi oldu. Yine de yeni kök hücre tedavileri halen tam olarak uygulanamıyor.

Dr. Yamanaka Kyoto Üniversitesi uPK Hücreleri Araştırma ve Uygulama Merkezinin başkanı; aynı zamanda California Üniversitesine bağlı Gladstone Enstitüsünde küçük bir araştırma laboratuvarının da yöneticisi. Dr. Yamanaka'nın ekibi burada pluripotensi ve "yeniden programlama"nın altında yatan moleküler mekanizmaları araştırıyor. Dr. Yamanaka'yla San Francisco'a görüştüm, işte oldukça uzun süren röportajın özeti.

Son 20 yıldır kök hücrelerin birden çok hastalık için yeni ve etkili tedavilere olanak sağlayacağına ilişkin güçlü bir inanış var. Şu an, keşfinizden 10 yıl sonra, ne gibi yeni tedaviler geliştirildi?

Hâlâ gelişimin erken dönemlerindeyiz. 2014 yılında, Riken Enstitüsü Gelişim Biyolojisi Laboratuvarlarından Dr. Masayo Takahashi ve meslektaşları makula dejenerasyonunun uPK hücreleriyle tedavisinde oldukça başarılı oldular. 70 yaşında bir hastadan deri hücrelerini aldılar ve bu hücrelerden uPK hücreleri elde ettiler. Daha sonra bu hücreleri normal gelişim yolağına sokarak erişkin retinal hücrelere farklandırdılar. Elde edilen hücreler hastanın retinasına enjekte edildi ve sonuç büyük bir başarı. Hasta artık çok daha iyi görüyor.

Kaç hasta daha tedavi edildi?

İkinci hastaya nakilden önce hastanın uPK hücrelerinin genomik sekansını inceledik ve hücrelerde bir mutasyona rastladık. Bu yüzden devam etmedik. Pluripotent kök hücreler hızlı ve sonsuz sayıda çoğalma yetisine sahip. Bu iki yüzü keskin bir bıçak. Birden çok hücre döngüsünden sonra mutasyon riski artıyor. Bu mutasyonlar kanseri tetikleyen onkogenlerde de gerçekleşebilir.

Yani bu tedaviler duraklatıldı?

Evet. Bağışçılardan alınan allojeneik kök hücre hatları geliştiriyoruz. Hücreler hastanın kendisine ait olmayacak, bunun yerine hastaya uyumlu hücreler nakledilecek. Örnek vermek gerekirse hastaya uyumlu kan gruplarıyla kan transfüzyonu yapılabilmesi gibi. Bu aşamada kansere neden olan mutasyonlar içermediğinden emin olmak için kök hücre genomlarında dizi analizi de dahil son derece titiz kalite testleri uyguluyoruz. Bu kök hücrelerden geliştirilen erişkin retina hücrelerinin normal retina hücreleri gibi davranıp davranmadığını kontrol ediyoruz. Ardından bu hücreler fare veya sıçanlara enjekte ediliyor ve güvenli olduğundan emin olmak için bir yıl süreyle izleniyor.

Bu, kök hücre tedavilerinin başlangıçta toplu ma anlatıldığı halinden oldukça farklı! Hastanın kendi kök hücreleri kullanılarak kişiselleştirilmiş ilaçlar geliştirilecek ve doku uyumu sorunu ortadan kalkacaktı.

Evet ama, her bir hasta için oldukça pahalı ve zaman alan ayrıntılı dizi analizi ve hayvan deneyleri yürütmenin gerçekçi olmadığını farkettik.

Pekala, Japon nüfusunun tamamıyla uyumlu olabilmesi için kaç hücre hattına ihtiyaç var?

O kadar çok değil. Tek bir hücre hattı Japon halkının %17'sinde işe yarayacaktır. Yaklaşık 100 hücre hattının Japonya'da 100 milyon insanın gereksinimini karılayabileceğini öngörüyoruz.

Ya çok daha çeşitli olan ABD nüfusu için?

Yaklaşık 200 hücre hattı yeterli olacaktır.

Sizce kök hücrelerle ilgili verilen sözler abartılmış mıydı?

Bazı açılardan evet, abartıldı. Örneğin, hücre tedavisi uygulanabilecek potansiyel hastalık sayısı sınırlı, yaklaşık 10 civarında. Bunlar Parkinson hastalığı, retina ve kornea hastalıkları, kalp ve karaciğer yetmezliği, diyabet ve belki omurilik hasarı, eklem hastalıkları ve bazı kan hastalıkları olarak sıralanabilir. İnsanda hastalık sayısı çok fazla. Kaç tane bilmiyorum. Kök hücre tedavileriyle yalnız küçük bir hasta grubuna yardım edebiliriz.

Neden bu kadar az?

Vücudumuzda 200'den fazla hücre tipi var. Sözünü ettiğim hastalıklar yalnız tek tip bir hücrenin işlevinin kaybına bağlı olarak ortaya çıkıyor. Örneğin Parkinson hastalığı dopamin salgılayan oldukça özelleşmiş beyin hücrelerinin işlevini yitirmesiyle ortaya çıkıyor. Kalp yetmezliği'nde kardiyak hücreler zarar görüyor. İşte anahtar burada. Kök hücrelerden bu tek tip hücreyi üretebilir ve çoğaltabiliriz, bu hücreleri hastaya naklederek yaşamlarını kurtarabiliriz. Ancak birden fazla hücre tipinin işlevini yitirdiği veya zarar gördüğü pek çok hastalıkta kök hücre tedavisi uygulanamaz.

Sözünü ettiğiniz hastalıklarla ilgili bizi ne gibi gelişmeler bekliyor?

Önümüzdeki on yılda bu hastalıklarla ilgili pek çok klinik çalışma yürütüleceğini öngörebilirim.

Öyleyse keşfiniz "embriyonik kök hücrelerle gerçekleştirilebilecek tüm potansiyel tedavilerin yerini aldı" diyemeyiz.

Farklı uygulamalar farklı koşullar altında daha iyi çalışır.

Pekala; ya erişkin hücreleri yeniden programlamada geliştirilen son teknoloji ne kadar önemli? Erişkin hücreleri kök hücre evresine değil de hücrelere kaynaklık eden dokuya özgü evreye kadar geri döndürmekten söz ediyorum.

Sözünü ettiğiniz teknoloji dorğdudan hücresel programlama olarak adlandırılıyor ve söz gelimi yaşlı bir hastanın dizindeki tüm kıkırdak değiştirilecekse, evet bu yaklaşım uPK hücrelerinden daha iyi sonuç verebilir. Ancak dizin yalnız ufak bir bölgesinin tedavi edileceği genç bir hastada uPK hücreleri muhtemelen daha iyi bir seçim olur. uPK hücrelerinden iyi kalitede kıkırdak üretebilir ve saf kıkırdağı küçük bir bölgeye enjekte edebiliriz.

Kök hücre tedavilerinin geleceği hakkında en büyük endişeleriniz neler?

Bence artık bilim etik tartışmaların çok uzağında bir noktaya geldi. uPK hücrelerini yapmayı başardığımızda, artık kök hücre hattı yapmak için embriyoları kullanmak zorunda değiliz, etik kaygıları ortadan kaldırdık diye düşünmüştük.

Kısa bir süre sonra aslında yeni etik kaygılar yarattığımızı farkettik. İnsan kaynaklı uPK hücrelerini embriyolara enjekte ederek domuzlarda insan pankreası veya karaciğeri oluşturabiliyoruz. Bunun ne kadarı gerçekten yapılabilir? Bu çok tartışmalı bir konu. Bu tedaviler binlerce insana yardım edebilir. Bu yüzden etik konularda fikir birliğine varılması son derece önemli.

Tanımladığınız 10 civarında hastalığın kök hücrelerle tedavi edilebilmesi için ne gerekli?

Zaman ve para.

Babamın küçük bir fabrikası vardı. Ben ortaokuldayken fabrikada bacağını yaraladı. Kan transfüzyonuna ihtiyaç duyuldu ve babam hepatit C oldu. 1989'da babamı kaybettik. Bundan iki yıl önce, bilim adamları oldukça etkili bir tedavi geliştirdi. Bugün elimizde hepatit C için bir hap var. 3 ayda virüs yok oluyor – mükemmel. Ama bu noktaya gelmemiz 25 yıl sürdü. iPS hücreleri yalnız 10 yaşında. Araştırmalar zaman alır. Herkesin anlaması gereken bu.

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Alp Can

Laboratuvardan Kliniğe Kök Hücre Tedavilerinde Neredeyiz?

Günümüzde kök hücrelerin hemen her hastalığa çare olabileceğine ilişkin bilgi ve reklam bombardımanı altındayız. Kendimizi bu hastalıklardan birisinden mustarip bir kişinin yerine koyacak olursak, bu tür bilgilerin hasta kişilerde nasıl bir ümit/ümitsizlik ortaya çıkarabileceğini daha iyi anlamış oluruz. Doğru kaynakların neler olduğunun ayırdına varmak sıradan insanın işi olmamalıdır. Öncelikle şunu çok iyi anlamak gerekiyor ki, her bireyde her hastalığın tedavisinde başarılı olabilecek **tek bir kök hücre tipi yoktur**. Dolayısıyla kök hücre girişimlerinin sonuçlarını **genellemek** son derece yanıltıcı olacaktır. Bazı klinik durumlarda (örn: lösemilerde hematopoetik kök hücre nakli, yanıklarda epidermis kök hücreleri gibi) kök hücre tedavileri neredeyse rutin uygulanır ve yüksek oranda başarılı olurken, birçok kök hücre uygulaması henüz deneysel aşamadadır (faz 1/2) ve diğer tedavi girişimlerine oranla henüz somut katkısı belirlenmemiştir. Çok sayıda başarılı hayvan deneyi sonuçları (gerek küçük deney hayvanlarında gerekse büyük hayvanlarda) çoğu zaman insanda da tedavi başarısı gibi algılanmaktadır.

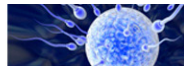
Yanıtlanması beklenen çok sayıda bilimsel soru bulunmakta; (**i**) kök hücreler hangi koşullarda kullanılmalı, (**ii**) nereden elde edilmeli (kişinin kendisi, akraba, akraba dışı yarı uyumlu kişi, ilişkisiz kişiler, hücre bankaları), (**iii**) hangi kaynaktan elde edilmeli (embriyonik, fötal, yenidoğan, erişkin), (**iv**) hangi vücut bölgesinden alınmalı (kemik iliği, kan, yağ dokusu, diğer), (v) uygulamada en uygun yol ne olmalı (dokuya, kana, vücut boşluklarına), (**vi**) nakledildiğinde bölgesel veya sistemik olarak ne tür yan/toksik etkiler ortaya çıkarabilirler.

Bugüne dek elde edilen bulgular belli bir klinik durumda kullanılması gereken kök hücrenin belirlenmesi ve bunun laboratuvarda çoğaltılmasının tek başına yeterli olmadığını göstermekte. Tedavi girişiminin **genel uygulamadan çok hastalığa ve hatta hastaya özgü olması** gerekiyor. Kök hücre tedavileri, yakın zamana kadar bildiğimizin tersine çok daha heterojen bir özellik göstermekte. Lokal doku hasarlarında kök hücre uygulamasının "kaybolanın yerine konması" şeklinde olması beklenir. Bu tür durumlarda, özelleşmeye başlamış olan öncül hücrelerin sınırlı farklılaşma yetileri sayesinde parankim içine verilmesiyle hedeflenen hücrenin yerini alması "başarı" olarak kabul edilmektedir. Buna karşın; bir çok odağı ilgilendiren, cerrahi şansının olmadığı veya çok riskli olduğu durumlarda kan yolunu kullanmak söz konusu olabilir; ancak bu tür girişimlerin çoğu henüz deneysel aşamadadır.

Kök hücrelerle yapılan tedavi girişimlerinde henüz tam olarak bilinmeyen bir diğer unsur da hücrenin etki mekanizmasıdır. Transdiferansiyasyon (öteye farklılaşma) olarak isimlendirilen, yani bir hücrenin bir başka hücreye dönüşmesinin yanı sıra kök hücrelerin nakledildiği dokuda bir dizi **koruyucu molekül** salgıladıkları ve etkilerini bu yolla gösterdikleri bilinmekte. **Görgü tanığı etkis**i de denen bu etki, çevre faktörleri tarafından yönetilmekte ve doğal olarak tedavi yanıtları kişiden kişiye değişmekte. Bu durum da **tedavide plastisite** kavramını gündeme getirmekte ve transdiferansiyasyon etkisi göz ardı edilmekte. Literatürde bunun birçok örneğini görmek olası; nöral öncü hücrelerin ve pankreasın adacık hücrelerinin böbrek kapsülü altına yerleştirilmesiyle nöroblastoma benzeri tümörlerin gelişmesi; kök hücre faktörünü aşırı ifade eden mezenkimal kök hücrelerin kalbe enjekte edilmesiyle göğüs duvarında sarkoma gelişmesi; lupus nefriti olan bir hastaya otolog $CD34^+$ hücrelerin nakliyle anjiyoproliferatif lezyonların ortaya çıkması gibi. Bu nedenle, henüz birçok bilinmeyenin olduğu bir dönemdeyiz. Çok sayıda faz 1 ve faz 2 tedavi denemeleri yürütülmekte. Ancak **kök hücre tedavi merkezi** adıyla açılan ve genellikle katı kalite kontrollerinden uzak bir dizi deneme aşamasındaki girişimin standart tedavi yöntemiymiş gibi sunulduğu yerler insanlığın beklediği gerçekçi başarıyı karşılayamamakta. Çoğunlukla kâr amacıyla çalışan bu tür merkezlerin yanı sıra ulusal fonların desteğini alan, bağımsız komisyonlarca denetlenen tedavi denemelerinin her hangi bir kâr etme kaygısı olmaksızın olgu sayısının yüksek olacağı kliniklerin açılması sağlanmalıdır. Kuşkusuz bu tür ilerlemeler birkaç yıl değil birkaç onyıl alacaktır.

Üreme Hücreleri

Özgür Çınar



Kızartma ve Kavurmalardan Nasıl Zehirleniyoruz? Uzun Bir Çalışmanın Kısa Öyküsü...

PLoS One dergisinin 2017 yılı Şubat sayısında yayınlanan "*In vivo acrylamide exposure may cause severe toxicity to mouse oocytes through its metabolite glycidamide* (In vivo olarak uygulanan akrilamid, onun metaboliti olan glycidamide aracılığıyla fare oositlerinde ciddi toksisiteye neden olabilir)" [Aras D ve ark., PLos One 2017] başlıklı çalışmamızı sizlere tanıtmak isterim. Kızarmış ekmekten kahveye, kavrulmuş çerezlerden patates kızartmasına kadar pek çok gıdada yüksek sıcaklığa bağlı yan ürün olarak ortaya çıkan **akrilamid**'in dişi üreme hücreleri olan ovositler üzerine etkilerini ele aldığımız bu çalışmanın bilimselliği kadar ortaya çıkışının da ilginç bir yanı var.

İnsan sağlığını tehdit eden kimyasalların üreme sistemi hücreleri üzerine etkilerini konu alan ve son 20 yıla yayılan çalışmalarımız kapsamında son olarak, atık suların uzaklaştırılmasında, kağıt endüstrisinde, madencilikte, tekstil ve kozmetik sanayinde ve bilimsel çalışmalar için laboratuvarlarda kullanılan, öte yandan, 120 °C ve üzeri sıcaklıklarda pişen protein ve karbonhidrat içeren gıdalarda, kavrulmuş badem, fındık, kızarmış patates, bisküvi ve kahvede bir yan ürün olarak açığa çıkan akrilamidin ovositler üzerine etkilerini araştırma fikri, bilimsel bir kongreye katılmak için gitmiş olduğum Amerika Birleşik Devletlerinin California eyaletinde kahve almak için girmiş olduğum bir kahve satıcısında dikkatimi çeken bir uyarı da akrilamidin özellikle kanser yapıcı etkilerinden söz ediyordu ve potansiyel riskinin altı çiziyordu. Yurda dönüş sonrası ekibimizle konuyu masaya yatırmamız üzerine doğdu.

Yaptığımız literatür araştırmasında akrilamidin üreme sistemiyle ilişkili olarak testis ve sperm hücreleri üzerine olan toksik etkileri ele alınmış olmakla birlikte; bizim çalışma alanımız olan ovositlerin gelişme dinamikleri üzerine etkisi hiç ele alınmamış ve yapılan çalışmalarda bu konudaki gereksinim vurgulanmaktaydı. Gerekli etik onayların alınmasından sonra maddi destek sağlamak için TÜBİTAK'a proje başvurusunda bulunuldu. "*Akrilamidin zaten toksik olduğu, o nedenle başka araştırma yapmanın özgün olmadığı*" gibi bizce bilimsellikten oldukça uzak bir gerekçeyle, projemiz "2013 yılı öncesi dönemde (!!!)" reddedilen diğer projelerimizin kaderine uğrayarak reddedildi. Nitekim, aradan geçen zamanın sonunda, çalışma bulgularımızın American Society for Reproductive Medicine kongresinde bildiri olarak sunumu ve ardından PLOS One dergisinde yayımlanması, bunun kanıtları oldu. Ardından akrilamid projesi Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri kapsamında hakem değerlendirmesi sonrasında desteklendi.

Çalışmalarımızın ilk aşamasında akrilamidin farelerden elde edilen germinal vezikül (GV) aşamasındaki ovositlerin in vitro gelişme sürecindeki etkilerinin araştırılmasını ele aldık. Bu noktada hipotezimiz "akrilamid ovositin gelişmesine ve mayoz mekiğine zarar verir" idi. Kültür ortamına eklenen 100, 500 ve 1000 µM konsantrasyonunda akrilamidin ovositlerde mayoz mekiği ve gelişmesi üzerine olan etkilerini incelediğimizde; kontrol grubuyla verilen dozlar arasında anlamlı bir farkın olmadığını saptadık ve hipotezimiz reddedilmiş oldu. Bu durum literatürle, özellikle akrilamidin testis ve sperm üzerine etkileriyle çelişiyordu. Sonraki aşamada akrilamidin vücuda verilerek in vivo etkilerini araştırmamız gerektiğini düşünerek 7 gün boyunca hayvanlara periton içine akrilamid verdik. Ardından farelerden GV aşamasında topladığımız ovositleri in vitro geliştirme ortamında tutarak gelişme oranlarıyla mayoz mekiğini değerlendirdik. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, istatistik

olarak anlamlı sayıda ovositin metafaz II aşamasına ulaşamadığını saptarken hücrelerin mayoz mekiğinde anlamlı düzeyde bozulma olduğunu gördük. Bu bulgular akrilamidin vücutta metabolize olduktan sonra bu etkileri neden olduğu düşüncesini doğurdu. Bu süreç içinde 2015 yılının sonlarında PLOS One dergisinde Liu ve ark. [PloS one. 14: 10: e0135818; 2015] bizim in vitro çalışma tasarımımıza çok benzer bir deney planı içinde 20 µM yani bizimkinden çok daha düşük konsantrasyonda akrilamidin ovosit gelişimini engellediği gibi mayoz mekiğini de bozduğunu bildirdiler ki, bu bizim sonuçlarımızla çelişmekteydi. İki çalışma arasındaki tek farkın bizim ovositleri çıplak halde kültüre ederken, onların kümülüs hücreleriyle birlikte kültüre etmelerinin olduğunu görerek akrilamidin doğrudan kendisinin değil de, onun bir metabolitinin ovosit üzerine toksik etkisinin olabileceği düşüncesini öne çıkardı. **Glycidamide (GLY)**, akrilamidin sitokrom P-450 sistemi üzerinden metabolize edilmesi sonucu ortaya çıkan bir epoksi metaboliti. Bulgularımız, proje öncesinde araştırmayı hiç düşünmediğimiz bu metabolitin, akrilamidin etkinliğinin nedeni olabileceğini akla getirdi ve akrilamidin GLY'e çevrilmesinde etkinlik gösteren **CYP2E1** enziminin etkinliğini sorgulamamıza neden oldu. Yaptığımız literatür araştırmasında, Ghanayanem BI ve ark.'nın [Biol Reprod 72: 157–163, 2005] CYP2E1'i olan (yabanıl tip) ve olmayan erkek farelere akrilamid verildiğinde enzimi olmayanlarda toksik etkiye bağlı etkiler ortaya çıkmazken; enzime sahip olanların, yani akrilamidin GLY'e çevrildiği durumda, toksik etkilerin ortaya çıktığının gösterilmesi, akrilamidin daha önce etki göstermediği in vitro ovosit gelişiminin sorgulandığı gruba GLY'nin etki edip etmediğini araştırma fikrini doğurdu. Kullandığımız dozlardaki akrilamidin metabolize olması sonucunda ortaya çıkabilecek GLY doz hesapları ışığında, 25 ve 250 µM dozlarında in vitro kültür ortamına alınmış ovositlere uygulanan GLY her iki dozda da tüm ovositlerde dejenerasyona neden olarak canlı ovositin izlenmesini engelledi. Bu bulgu daha önce çeşitli sistemlere toksik etkisinin olduğu gösterilmiş olan akrilamidin bu etkilerinin altında onun metaboliti olan GLY'nin olabileceğini göstermesi bakımından çok önemliydi. Liu S ve ark.'nın benzer çalışmalarını yayınladıkları dergi olması bakımından konu bütünlüğünü düşünerek yine aynı dergide bulgularımızı yayınlama düşüncesiyle makalemizi PLOS One'a göndermeye karar verdik. İki çalışma arasındaki bulguların farklılığını açıklamak elbette kolay değil ama makalemizde de belirttiğimiz gibi, buradaki temel etki mekanizması kümülüs hücrelerinin akrilamidi metabolize ederek onu GLY'e çeviriyor olması olabilir. Önemli olan; günlük yaşamımızda vücuda giren akrilamidin ne kadarının GLY'e çevrildiği; bu GLY'nin ovositlere etki edip etmediği ve folikül sıvısına geçip geçmediğidir. Bu soruların yanıtlarını bulmak için kaleme aldığımız yeni projemizde İVF tedavisi sırasında toplanan folikül sıvısında GLY içeriğini ölçerek bunun ovosit kalitesi, olgunluğu, embriyo kalitesi ve gebelikle ilişkisini ele almayı planlıyoruz.

Her ne kadar günlük yaşamda vücuda alınabilecek ortalama akrilamid miktarı deneylerimizde kullandığımız dozların çok altında olsa da akrilamidin etkisini metaboliti olan GLY üzerinden göstermesi ve birikici etkisinin henüz bilinmemesi nedeniyle yiyecekleri pişirirken, kavrulmuş yiyecek ve içecek alırken dikkatli davranılması gerektiğinin altını çizerek akıl ve beden sağlığınızın yerinde olduğu mutlu günler dilerim.

Bültenin Size Düzenli Olarak Ulaşması İçin Abonelik Formunu Doldurmayı Unutmayınız...
www.kokhucrebulteni.com

KONGRE, SEMPOZYUM ve KURSLAR

Epigenetic Regulation of Stem Cell Differentiation
1 Mart 2017 - Amsterdam, Hollanda

Stem Cells in Drug Discovery
6-7 Mart 2017 - Cambridge, İngiltere

Programming and Reprogramming The Brain
3-4 Nisan 2017 - Münih, Almanya

12th Annual Wisconsin Stem Cell Symposium - Engineering Cells and Tissues for Discovery and Therapy
19 Nisan 2017 - Madison, WI, A.B.D.

2nd International Congress on Stem Cells and Regenerative Medicine
19-21 Nisan 2017 - Mashhad, İran

New Approaches to Stem Cell Applications in Patient-Based Therapies
4-5 Mayıs 2017 - Manisa

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

Advances in Stem Cells and Regenerative Medicine
23-26 Mayıs, 2017 - Heidelberg, Almanya

The Biology of Regenerative Medicine
25-27 Nisan 2017 - Cambridge, İngiltere

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

10th International Conference on Cancer Stem Cells and Regenerative Medicine
29-30 Haziran 2017 - Londra, İngiltere

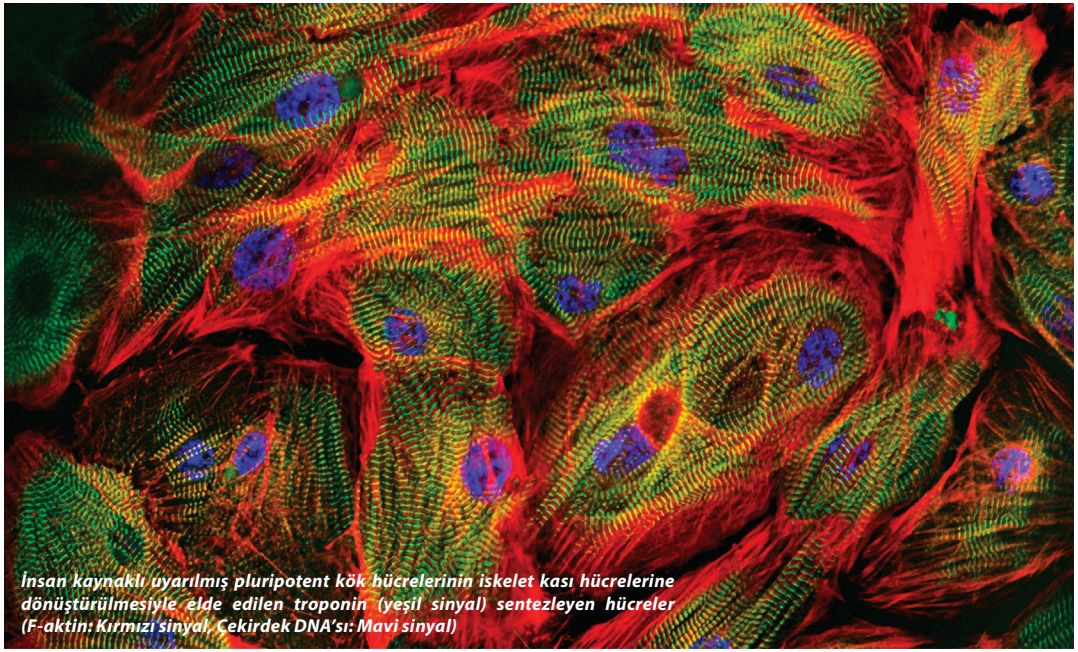
5th Annual NextGen Stem Cell Conference
2-4 Ağustos 2017 - Hartford, CT, A.B.D.

Innovations on Cancer Research and Regenerative Medicine
10-13 Eylül 2017 - Ho Chi Minh City, Vietnam

6th Annual International Symposium of Regenerative Rehabilitation
1-3 Kasım 2017 - Pittsburgh, PA, A.B.D.

43. Ulusal Hematoloji Kongresi
1-4 Kasım 2017, Antalya

AYIN FOTOĞRAFI



İnsan kaynaklı uyarılmış pluripotent kök hücrelerinin iskelet kası hücrelerine dönüştürülmesiyle elde edilen troponin (yeşil sinyal) sentezleyen hücreler (F-aktin: Kırmızı sinyal, Çekirdek DNA'sı: Mavi sinyal)