

Kök Hücre E-Bülteni

ISSN: 2148-9815

Yaşam Bankası
FamiCord Group
destekleriyle...

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 19
Mayıs-Haziran 2017

Editör'den

Baharın Dayanılmaz Yoğunluğu!..

KHB'nin 19. sayısı ile hepimize tekrar merhaba. Neredeyse üç yılını dolduran **Kök Hücre E-Bülteni**'nin aktif üye sayısı 1000'i geçti. Üye olmayanların da KHB'yi izlediğini görüyoruz. Bunun en somut delili aylık indirilme oranları. Sonuç olarak, tüm bu veriler **KHB**'nin ele aldığı konuların ne denli güncel ve popüler olduğunun bir kanıtı olsa gerek.

Bu sayıya NEJM'de yayınlanan ve kötü bir kök uygulamasının yol açtığı körlük haberine başlamak istedik. Konuyu **Doç.Dr. Tamer Önder KHB** için derledi ve konunun geniş özetini 20. sayıya sakladık. Ardından bizi gururlandıran bir çalışmaya **Dr. Berna Sözen** imza attı. Akdeniz Üniversitesinden Dr. Sözen bu aralar çalışmalarını İngiltere'de Dr.

Literatürden Seçmeler

Kök Hücre Nakli Sonrasında Körlük!

New England Journal of Medicine'in (NEJM) Mart sayısında yayınlanan ve **Kuriyan ve ark.** tarafından kaleme alınan makale kök hücre temelli tedavilerin kullanımları hakkında çok önemli noktalara dikkat çekiyor. Sarı nokta hastalığı olarak bilinen makula dejenerasyonu olan hastalara Florida'da bir "kök hücre" kliniğinde yapılan yağ doku kaynaklı kök hücre nakli sonrasında gelişen komplikasyonlar tanımlamakta [*N Engl J Med*; 376:1047-1053, 2017]. Ototolog yağ doku kaynaklı hücrelerle PRP karışımı hastaların her iki göz küresi içine (intravitreal) enjekte ediliyor. Kullanılan hücreler ile ilgili yayınlanmış herhangi bir bilimsel makale olmadıktan sonra enjekte edilen hücrelerin karakteri hakkında net bir bilgi mevcut değil. Elde edilen hücresel karışımın retina pigment epiteli hücrelerinin normalde buldukları retina altı tabakaya değil de doğrudan göz sıvısının içine enjekte edilmesi de bir

Alp Can



Zernicka-Goetz'in laboratuvarında sürdürüyor. Kendisi Science'ın Nisan sayısında yayınlanan çalışmalarını **KHB** için derledi. Hemen sonrasında Dr. Yasuo Kurimoto'nun ilk kez bağışlanan uPK hücreleriyle yaptığı klinik girişime yer verdik. **Dr. Hakan Coşkun** çok tartışmalı bir konuya ışık tutan önemli bir gelişmeyi **KHB** için topladı. Perisitler kök hücre değil mi? Ardından **Prof.Dr. Özgür Çınar** üç ebeveynli bebeğin bilimsel makalesini ve editörlerin yorumlarını kaleme aldı. Sık sık **KHB** için yazan **Prof.Dr. Çiler Çelik Özenci** Paris'te katıldığı ve üreme tıbbının en iyilerinin tartışıldığı toplantıyı bizler için değerlendirdi.

Tüm sayılarımızda olduğu gibi son olarak **Sizlerden Gelen, Yeni Çıkan Kitaplar, Kongre-Sempozyum ve Kurs** duyurularıyla **Ayın Fotoğrafı**'na yer alıyor.

20. sayıda hep birlikte **KHB**'nin 3. yılını kutlamak dileğiyle hoşça kalın...

Tamer Önder



başka sorun. Etkililiği ve güvenilirliği kanıtı dayalı olmayan bu tip bir uygulama için hastaların 5.000 Amerikan Doları ödediği belirtiliyor. Uygulama yapılan hastalar bir hafta içinde bozulan görme duygusu şikayetiyle göz kliniğine başvuruyor. Yapılan testler sonucu enjeksiyonların retina yırtılması ve kanama gibi ciddi komplikasyonlara neden olduğu anlaşılıyor. Oluşan hasarları düzeltmek için yapılan müdahalelere rağmen her üç hastada da çok ciddi görme kaybının geliştiği belirtiliyor. Bu üç hastanın durumu, kanıtlanmamış kök hücre uygulamalarının ve FDA-onayı almamış klinik denemelerin yaratabileceği sorunları ortaya koyması açısından çok önemli. Bu yaşananlar hücre temelli tedavilerde otolog hücreler kullanılıyor olsa dahi bu tip uygulamaların klinik öncesi verilerle güvenli ve etkin olduklarını kanıtlanmasının ve klinik denemelerin sağlık otoritelerinin denetiminde yapılmasının gerektiğini bir kez daha gösteriyor.

Konuya ilişkin daha ayrıntılı bilgiyi ve benzeri durumlara yol açan çalışmaları **KHB**'nin bir sonraki 20. sayısında aktarmaya çalışacağız.

Pluripotent Hücreler

Berna Sözen



Laboratuvarda Kök Hücrelerden Yapay Fare Embriyosu Üretmeyi Başardık!

Memelilerin erken dönemdeki gelişimi, embriyon ve embriyon dışı hücre gruplarının ve dokuların oluşması ve bu dokuların aralarında uyumlu bir ortaklık kurulmasını gerektirir. Embriyonun mi-marisinin başarılı bir şekilde oluşturulmasında bu ortaklığın doğru yapılması ön koşuldur. Embriyonun gövdesi dışındaki tabakalar olan embriyon dışı ektoderm ile visseral endodermden plasenta ve vitellus kesesi gelişirken embriyonu oluşturan tabakalardan embriyonun vücudu gelişir. İmplantasyon ile başlayan tüm bu süreçler embriyonun gastrülasyona hazırlık sürecidir, embriyonda simetrisinin bozulması mezoderm oluşumunun başlamasıyla sonuçlanır.

Kültür ortamından alınan embriyonik kök hücreler (EKH) erken dönem embriyo içerisine aktarıldığında ilerleyen embriyo gelişimine katılma potansiyeline sahiptir. Ancak, kendi başlarına kültüre edildiklerinde embriyo gelişiminin uzaysal ve zamansal değişimlerini gerçekleştirmezler. Embriyo benzeri yapılar oluşturabilmek için yalnızca EKH'yi kullanarak

daha önceki yıllarda bazı çalışmalar gerçekleştirilmiş; fakat bu girişimlerin başarısı sınırlı olmuştur. Embriyonsuz cisimler veya mikro-desenli koloniler olarak adlandırılan bu yapılar, hücre dışı uyarıların etkisiyle embriyonik soy oluşumuyla ilişkili gen ifadelerini başlatabilmesine rağmen, devamındaki embriyogenez aşamalarını tamamlayamadıkları için implantasyon sonrası embriyonun karakteristik biçimini oluşturamamaktadır. Biz çalışmamızda, erken embriyo gelişimde farklı hücre tiplerinin birbirleriyle yakın bir iş birliği içerisinde olması gerektiği bilincinden yola çıkarak EKH'nin onlara adeta rehberlik edecek ve gerekli hücre sel sinyalleri sağlayacak olan embriyon dışı dokulara gereksinim duyduğu hipotezimizi kurduk [*Harrison ve ark, Science, 2017*]. Bu noktadan yola çıkarak implantasyon sırasında ve sonrasında embriyon/embriyon

dışı etkileşimlerin esas olduğu erken embriyogenez basamaklarını iki farklı kök hücre kullanılarak in vitro ortamda taklit etmeyi amaçladık.

Çalışmadaki ilk amacımız hücreler için doğru kültür ortamının oluşturulmasıydı. Bunu başarabilmek için, tek hücre halinde EKH'yi ve küçük kümeler halindeki trofoblastik kök hücreleri (TKH) birlikte, Matrigel® olarak adlandırılan, üç boyutlu (3B) hücre dışı matris iskeleti içerisinde birleştirdik. Çalışmada kullandığımız 3B-Matrigel ortamı hücre dışı bileşenleri sağlamasından ötürü, doğal embriyogenezde ilkel endoderm dokusunu çevreleyen bazal laminanın görevlerini taklit etmemizi sağladı. Özetle, doğal bir in vivo erken dönem embriyosundaki iki temel tabaka olan epiblast ve embriyon dışı ektodermin birlikteliğini, in vitro ortamda, sırasıyla EKH ve TKH ortaklığı ile; in vivo embriyoda da üçüncü önemli bileşen olan ilkel endoderm dokusunu ise in vitro ortamda 3B-hücre dışı matris iskeleti ile taklit etmeyi planladık. İlk sonuçlarımızda, EKH ve TKH'lerin birlikte gelişerek implantasyon sonrası fare embriyosunun "yumurta silindiri" olarak isimlendirilen tipik morfolojisini sergilediğini gözlemledik. Gerçek bir embriyo gibi görünen ve davranan bu yapıları 'ETS-Embriyo' (Embryonic-Trophoblastic Stemcell Embryo) adını verdik.

Çalışmamızda, ETS-Embriyoların İmplantasyondan gastrülasyon aşamasına kadarki beş çok önemli embriyogenez

aşamasını başarıyla in vitro taklit ettiklerini gösterdik. Bu aşamalardan ilki; kök hücrelerin kendilerini kendiliğinden organize etmeleriyle önce EKH-türevi olan embriyonik kompartmanın, sonra da TKH türevi olan embriyon dışı kompartmanın kutuplaşması ve ortada lümen oluşturmasıydı. İkinci aşama; embriyon ve embriyon dışı lümenlerin birleşerek doğal bir embriyoda "pro-amniyonik kavite" olarak bilinen tek parçalı boşluğu oluşturması. Üçüncü aşama; embriyon ve embriyon dışı kompartmanların arasındaki doğru birliktelik ve embriyo-benzeri mimarinin oluşumu için gerekli olan Nodal hücre içi sinyal iletişiminin kurulmasıydı. Dördüncü aşama; doğal embriyoda olduğu gibi, Wnt hücre içi sinyal uyarılarına yanıt olarak embriyonik kompartman da mezoderm belirteçlerinin ifadesinin başlaması

DEVELOPMENTAL BIOLOGY

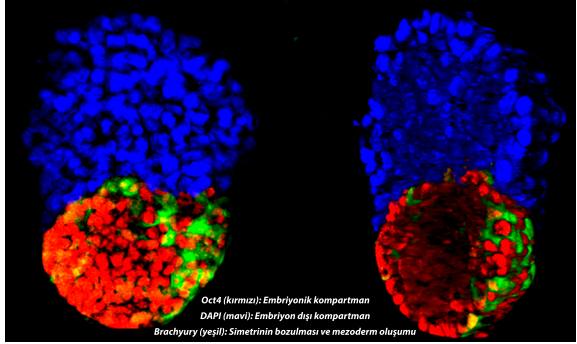
Science 356, 153 (2017) 14 April 2017

Assembly of embryonic and extraembryonic stem cells to mimic embryogenesis in vitro

Sarah Ellys Harrison,* Berna Sozen,* Neophytos Christodoulou, Christos Kyprianou, Magdalena Zernicka-Goetz†

ve doğru yerleşimde yer almasıydı. Beşinci aşama; embriyon ve embriyon dışı sınırında, BMP hücre içi sinyalinin etkisiyle primordiyal üreme hücrelerine (PGC) benzer hücre kümelerinin oluşmasıydı. Olağüstü bir biçimde, kök hücre-türevi embriyolarda in vitro gerçekleşen tüm bu olaylar, embriyo gelişim sürecinde in vivo gözlenen uzaysal ve zaman-sal dinamiklerle neredeyse eşdeğer gerçekleşmektedir. Kök hücre türevi

yapay embriyolar her ne kadar ana rahminde gelişen doğal embriyolara çok yüksek oranda benzerlikler gösterse de, bu yapılardan sağlıklı bir



cenin gelişebileceğini düşünmek şu an için gerçekçi değil. Bunu başarabilmek için, embriyoya beslenme sağlayan kan damarı ağının geliştiği vitellus kesesinin oluşmasına izin verecek olan üçüncü bir kök hücre formuna ve tabii ki bu alanda yapılacak daha bir çok bilimsel çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte, insan kök hücreleri ile aynı yaklaşımın başarıya ulaşması halinde, şimdiye kadar esas mekanizması saklı kalmış pek çok morfojenetik olaya ışık tutulabilecektir. Bu

yaklaşım, pek çok dogmatik bilgiyi değiştirebilir ve insan gelişiminin temellerini anlamaya yönelik yeni bir bakış açısı kazandırabilir.

Haberler

uPK Hücreleri İlk Kez Bir Kişiden Diğere Nakledildi!

28 Mart'ta 60 yaşlarındaki bir erkeğe tarihte ilk kez birisinin bağışladığı ve uyarılmış pluripotent kök (uPK) hücresi haline getirildikten sonra retina epitel hücrelerine dönüştürülen hücreler nakledildi. Bu konuda ilk adımları atan Japonya, uPK hücresi bankacılığının kurulmasıyla birlikte anonim olarak bağışlanan somatik hücrelerden geliştirilen uPK hücrelerini uygun alıcılara nakletme konusunda ilk adımı attı. Bağışlanan hücre vericisinin derisinden alınan fibroblastlar uygun koşullarda retina pigment epitel hücrelerine dönüştürülerek yaşa bağlı makula dejenerasyonu (sarı nokta hastalığı) olan alıcıya nakledildi. Böylece hastanın kendisinden elde edilen hücrelerle kişisel uPK hücresi üretimde karşılaşılan yüksek fiyatın ve zaman kaybının düşürülmesi hedeflenmiş durumda. İleride körlüğe



Dr. Yasuo Kurimoto

neden olabilen makula dejenerasyonu bu yolla yavaşlatılabileceği hatta durdurulabileceği umut edilmekte. Ekibin başındaki Kobe Şehir Hastanesi doktorlarından **Dr. Yasuo Kurimoto** Japon Sağlık Otoritesinin bu girişimi onayladığını ve geçtiğimiz Şubat ayından itibaren beş hastanın bu yolla çalışmaya alındığını kaydetmekte. Bir kişiden diğere yapılan uPK hücresi nakillerinde tam doku uyumu gerekmesi de 3 HLA antijeninin uyumuna sahip bireyler arasında bu naklin yapılabildiği öne sürülmekte. uPK hücresi bankası kuran Nobel Ödüllü araştırmacı **Dr. Shinya Yamanaka**'nın elinde şu anda doku tiplmesi yapılmış bir adet uPK hücre hattı bulunmakta. Ancak 2018 yılının Mart ayına kadar 5-10 uPK hücre hattının HLA tiplemesinin yapılacağını ve bunun da tüm Japon halkının %30-50'sine yetebileceği öngörülmekte. Şimdilik sonuçları bilinmeyen girişimlerin en az beş hastanın izlenmesiyle ortaya çıkacağı duyuruldu. Bu konunun uzmanlarından **Dr. Masayo Takahashi** "henüz yolun başındayız" demekle yetiniyor.

Alp Can



Kök Hücre Biyolojisi

Kök Hücre Olarak Bilinen Perisitler Kök Hücre Değil mi?

Yaşam boyunca kök hücreler, doku homeostazisi ve onarımında kritik bir role sahiptir. Bu hücrelerin kendini yenileme ya da farklılaşma yönündeki kaderi, içsel belirleyicileri ve özgülleşmiş bir mikroçevrenin, yani kök hücre nişinin ürettiği sinyaller tarafından kararlaştırılmakta. Erişkin yaşamda kök hücre nişlerinin yerleşimleri, kemik iliği, deri ve bağırsak gibi bazı dokular için iyi bilinmekte. Bunun yanında farklı doku ve organlarda damar yapılarını çevreleyerek endotel hücreleri üzerinde bulunan hücreler de kök hücre özelliği sergilemekte [Developmental Cell 21: 193-215, 2011]. Perisit (perivasküler hücre) olarak adlandırılan bu hücrelerin in vitro koşullar altında kemik, kıkırdak veya yağ doku gibi farklı hücre türlerine farklılaşabildiği gösterilmiştir [Cell Stem Cell 3: 301-313, 2008]. In vivo yapılan çalışmalarda, perisitlerin beyaz yağ dokusu, foliküler dentritik hücreler veya iskelet kasi hücrelerine farklılaşmaları bilinmekte [Nat Commun 2: 499, 2011; Cell 150: 194-206, 2012; Science 322: 583-586, 2008]. Bununla birlikte nöron, astrosit ve oligodentrosit gibi sinir sisteminin hücrelerine farklılaşabilme kapasitelerinin olduğu, doku hasarı sonucunda ortaya çıkan fibröz dokuyu oluşturan fibroblastların, perisitlerden farklılaştığı rapor edilmiştir [J Cereb Blood Flow Metab 26: 613-624, 2006; F1000Prime Rep 5: 37, 2013].

Geçtiğimiz Mart ayında Cell Stem Cell dergisinde yayınlanan bir çalışmada daha önceki bulguların aksine, perisitlerin in vivo koşullarda kök hücre özelliği sergilemediği gösterildi [Cell Stem Cell 20: 245-259, 2017]. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda perisit belirteci olarak PDGFRβ (Platelet-derived growth factor receptor beta) kullanılmaktaydı. California Üniversitesinden **Dr. S.M. Evans ve ekibinin** in vivo hücre izleme sistemiyle yaptığı çalışmada, PDGFRβ'nin embriyon gelişimi boyunca oldukça geniş bir ifade profiline sahip olduğu, bu yüzden daha önceki çalışmalarda kullanılan PDGFRβ-cre rekombinaz hücre izleme sisteminin sadece perisitleri izlemek için uygun bir sistem olmadığı gösterildi. PDGFRβ'nin yerine Tbx18'i belirteç olarak kullanan ekip, 8 haftalık fareler üzerinde yaptıkları oldukça geniş bir tarama sonucunda kalp ve iskelet kasi, beyin, retina, kahverengi ve beyaz yağ doku, omurilik, kemik iliği, lenf düğümü, deri, aort damar duvarı, ureter, sinoatrial

düğüm gibi doku ve organlarda Tbx18 ifadesini saptadılar. Aynı zamanda PDGFRβ ifade eden Tbx18 pozitif hücreleri farklı dokulardan izole edip kök hücre koşullarında gerekli büyüme ve farklılaşma faktörleriyle muamele ettiklerinde, bu hücrelerin yağ, kemik ve kıkırdak gibi hücre tiplerine farklılaştıklarını gösteren bilim insanları, tamoksifen ile uyarılabilir Tbx18-cre rekombinaz sistemiyle Tbx18 pozitif hücreleri in vivo olarak izlediklerinde, bu hücrelerin doku oluşumuna katılmadıklarını gözlemlediler. İlk olarak yağ doku üzerinde yaptıkları çalışmada, doku oluşumu boyunca Tbx18 ifade eden perisitlerin doku oluşuma katılmadığını gösteren ekip, bunun yanında beyinde ve kalp kasında oluşturulan yapay doku hasarı sonrasında oluşan fibröz dokunun oluşumunda da fibroblastların perisitlerden farklılaşmadığını buldular. Kalp kasında oluşturulan hasar sonrasında perisitlerin az miktarda kollajen salgılayarak fibröz dokunun oluşumuna kısmen katkı sağladığını belirttiler.

Perisitlerle ilgili şimdiye kadar yapılmış çalışmalara karşı bulgular sunan oldukça iddialı bu çalışmada PDGFRβ izleme sisteminin sadece perisitleri izlemek için uygun olmadığını rapor eden ekip, Tbx18'in birçok yetişkin doku ve organda perisitler tarafından ifade edildiğini gösterdi. Bu çalışmanın en önemli mesajlarından biri ise, kök hücre koşullarında farklı hücre tiplerine farklılaşabilen Tbx18 pozitif perisitlerin, in vivo koşullar altında bu potansiyeli sergilememesi. Yapay ortamda gerçekleştirilen "kök hücre" çalışmalarının ne kadar büyük bir titizlikle yapılması gerektiğinin önemini ortaya koyan bu çalışmanın etki değerini gelecekte yapılacak olan diğer çalışmalar gösterecek.

Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 19 (Mayıs-Haziran 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; (yazarların geliş sırasına göre)
Bio. Berna Sözen (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji - Embriyoloji A.D.)
Uz.Bio. Hakan Coşkun (Instituto de Neurociencias CSICUMH, Alicante, İspanya)
Prof.Dr. Çiler Çelik Özenci (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji - Embriyoloji A.D.)
Prof.Dr. Özgür Çınar (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji - Embriyoloji A.D.)
Doç.Dr. Tamer Önder (Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Teknik ve Uygulamalar

Çalışma mı İlginç, Yoksa Çalışma İçin Yazılan Editör Yorumları mı?

Önemli Bir Bilimsel Çalışma, Yayın ve Etik Üzerine...

Nisan 2017'de üremeye yardımcı tedaviler alanında gerçekleşen ve oldukça ilginç bulduğum bir durumu sizlerle paylaşmak istiyorum. **Reproductive BioMedicine (RBM) Online** dergisinin 2017 Nisan sayısında **Zhang ve ark.**'ın "Live birth derived from oocyte spindle transfer to prevent mitochondrial disease" (Mitokondriyon hastalıklarından korumak için ovositten mekik nakli sonrası canlı doğum) [[Reprod Biomed Online. 34: 361-368, 2017](#)] başlıklı bir olgu sunumu (bilimsel çalışma) ve dergilerinde yayımladıkları bu makaleyi ele alan editörlerin (**M. Alikani, B.C.J. Fauser, J. A. García-Valesco, J. L. Simpson ve M. H. Johnson**) kaleme aldıkları "First birth following spindle transfer for mitochondrial replacement therapy: hope and trepidation." (Mitokondriyon yerine koyma tedavisi için mekik naklini izleyen ilk doğum: umut ve kaygı) [[Reprod Biomed Online. 34: 333-336, 2017](#)] başlıklı yazıları bilimsel çalışma, yayın ve etik üçgeni içinde alışılmışın dışında bir süreç olarak karşımıza çıkı. Nasıl mı?

Öncelikle, konuya uzak olan okurları aydınlatmak için konuyla ilgili biraz bilgi verelim. Bilindiği gibi mitokondriyonlar ovosit aracılığıyla (dolayısıyla anneden) yavrulara aktarılır ve kendisine ait DNA, RNA, ribozom ve protein sentezleme yeteneği olan eşsiz organellerdir. Yaklaşık her 5000 kişiden birisinde mitokondriyon kaynaklı hastalık olduğu düşünülmekte [[Ann Neurol 77: 753-9, 2015](#)] ve bu hastalıkların özellikle kalıtımının engellenmesi önemli bir sağlık sorununun çözümü olarak düşünülmekte. Bu bağlamda, üremeye yardımcı tedaviler kapıyı aralamış, temel olarak mitokondriyon hastalığı olduğu bilinen kadınların kromozomları, mitokondriyonların sağlıklı olduğu ve bir başka kişiye ait ovositlerin kromozomlarını çıkarıldıktan sonra hasta kişinin kromozomlarının buna aktarılması üzerine çalışmalar kurgulanmış. Kimi araştırmacılar bunu "mitokondriyon yenileme tedavisi" olarak adlandırmakta. Böylece hasta annenin genetik materyalini yavrusuna aktarması sağlanabilecek. Bu amaçla bu güne kadar iki yöntem önerilmiş. Bunlardan

Özgür Çınar



birisinde, hasta annenin ovosininin baba spermyle döllenmesi sonucu oluşacak zigotun çekirdeklerinin (pronükleusların) verici annenin ovosinine nakli; bir diğeriye hasta annenin mayoz bölünme mekiğinin ovosit vericisi annenin ovositlerine nakli ve ardından babanın spermyle döllenmesi. Mekiiğin aktarılması hassas yapısından dolayı kaygı taşımakta, ancak zigottan çekirdek alınması da dini/etik kaygılar barındırmakta. Hangi yöntemle olursa olsun oluşacak yavru hücreleri, i) çekirdek DNA'sının bir kısmını çekirdek vericisi annesinden, ii) mitokondriyon DNA'sını (mtDNA) ovosit sitoplazmasını veren annesinden, iii) çekirdek DNA'sının diğer kısmını da babasından alacak ve böylece önemli bir etik tartışma konusu olan "üç ebeveynli bireyler" dünyaya gelebilecektir. Yetmezmiş gibi hücreleri kaynaştırmak amacıyla çoğu zaman Sendai virüsünün kullanılması - her ne kadar şu an için belirtilen bir komplikasyona neden olmamış olsa da - önemli bir soru işareti olarak durmaktadır. Ayrıca, hasta anneden DNA alırken hastalıklı mitokondriyonların da istemeden alınması ve aktarılması riski de söz konusu.

Gelelim, aktarmak istediğim makalelere... **Zhang ve ark.**'nın mitokondriyon DNA'sındaki bir mutasyon sonucu görülen Leigh sendromuna sahip bir anneye mitokondriyon yenileme tedavisi uygulamıştır. Makalede hastalığa ilişkin aile geçmişini de ekledikleri hastalarının dini nedenlerle, zigot oluşturulup çekirdeğinin alınması ve kalanın imha edilmesi yerine, mayoz mekiğinin naklini tercih edip çalışmaya onay verdikleri belirtilmekte. Uygulamalar için gerekli etik onay başvurusu kliniğin Meksika'daki şubesi aracılığıyla yapılmış, gereken onay yerel etik kurul tarafından verilmiş. Ovosit vericisi annenin bazı ovositlerinde genetik tarama yapılarak uygun oldukları belirlendikten sonra hasta anneden iki ayrı işlemle ovositler toplanmış, ilkinde elde edilenler dondurulmuş ve ikinci işlemde toplanan ovositler ve ilk girişimde dondurulanların çözülmesinden sonra dejenere olmayanların mayoz mekikleri alınarak mayoz mekikleri çıkarılmış verici anne ovositleriyle elektrofüzyon yöntemiyle (Sendai virüs yerine) kaynaştırılmıştır. Ardından mikroinjeksiyon işlemiyle babanın spermleri beş sağlıklı ovosite verilmiştir. Bunlardan dördü döllenmiş, gelişen blastokistlerden yapılan genetik inceleme sonucu birisinin öploid (normal sayıda kromozom),

erkek cinsiyetinde ve aktarılan ortalama hasta mitokondriyon oranının %5,1 (kabul edilebilir bir oran) olduğu saptanarak embriyo daha sonra başka bir yerde (!) anneye nakledilmek üzere dondurulmuştur. Çalışmaların bu aşamaya kadar olan kısmı Amerika Birleşik Devletlerinde yapılmış, ancak daha sonra dondurulan embriyonun çözülmesi ve anneye nakli Meksika'da yapılmıştır (Gerçekten "ilginç". Neden acaba? Yanıtı aşağıda). Nakil sonrası gebe kalan hastanın gebelik sonunda sağlıklı bir erkek çocuk dünyaya getirdiği, doğumdan sonra geçen 7 ay sürecinde çocukta bir hastalık belirtisinin görülmediği ve bundan sonra da çocuğun 18 yaşına kadar belli aralıklarla izleneceği belirtilmiştir.

Gelelim, **RBM Online** dergisinin editörlerince kaleme alınan yazıya. Öncelikle editörlerin, "mitokondriyon yerine koyma yaklaşımlarının önemli olduğu, bu nedenle Zhang ve ark.'ın bu çalışmasının, her ne kadar yazarlardan çalışmanın ayrıntıları istenmiş olsa ve bu haliyle sınırlamaları ve zayıflıkları bulunsa da, **RBM Online** dergisinde basılmasının ve konuyu bu vesileyle tartışmaya açmanın gerekliliğine, editörler olarak karar verdikleri" vurgusuyla başladığını belirtmeliyim. Yazının devamında Zhang ve ark.'nın makalesi altı başlıkla değerlendirilmekte. İlki, "etik kurul, kabul edilmiş onam ve takip" başlığı altında, Meksika'daki etik kuruldan alınan onayın önemli bir kısmının ABD'de yapılan bir çalışma için uygun olamayacağı, ovosit vericisi kadından alınan onamda uygulanacak işlemin ayrıntılı yazılmadığı, hasta anneye riskler konusunda yeterince bilgi verilmediği, yazarların çalışmadan doğacak çocuğu 18 yaşına kadar izlemeyi planladıklarını ancak, bir çalışmaya katılan gönüllünün çalışmadan dilediği anda çıkabilme hakkının olduğuna vurgular yapılmaktadır. Diğer başlıklarda, hasta kadına ilişkin hastalık özgeçmişinin daha ayrıntılı çıkarılması gerekliliği, vitrifikasyona bağlı etkilerin ele alınması gerektiği, dejenere olan hasta ovositlerinde mtDNA araştırılmasının yararlı olabileceği, anöploid (bozuk sayıda kromozom) oranlarının elektrofüzyonla mı, yoksa hasta yaşıyla mı ilişkili olabileceğinin ayrıntılı ele alınmasının gerekliliği, mayoz mekiğini aldıkları hasta ovositlerin mtDNA'larının mutasyon oranlarını ele almalarının nakil sonrasında karşılaştırmak için gerekli olduğu belirtilmekte. Tüm bunlara ek olarak, başta İngiltere olmak üzere ABD'de mitokondriyon yerine koyma tedavileriyle ilgili yasal düzenlemeler kaleme alınmış olup Zhang ve ark.'ın çalışmasının bir kısmının ABD'de, bir kısmının da Meksika'da

yapılmış olmasının sorunlu bir konu olduğu vurgulanmakta. ABD yasalarınca mitokondriyon yerine koyma tedavileri konusunun net olmadığı, FDA'nın "gamet çekirdeklerinin birleştirilmesinden başka tedavi amacıyla genetik materyalin aktarılması" uygulamaları için yeni araştırma ilacı (*Investigational New Drug, IND*) başvurusunun gerekliliği olduğu, ancak ne yazık ki konan bir federal yasayla FDA'nın bu tür başvuruları değerlendirmesinin engellenmediği belirtilmektedir. RBM Online hakemlerinin makalenin yazarlarına çalışmanın yasal çerçevesini sorduklarında, yazarların FDA'ya yaptıkları ön-IND başvurularının olduğunu belirttikleri ifade edilmedikçe, devamındaysa editörler, ancak bu başvurunun federal yasadandırıldığından dolayı FDA tarafından yapılamadığını belirttikler. Yine editöryal yazıda, çalışmanın ABD'de yapılarak embriyo naklinin yukarıda belirtilen yasal uygulamaların olmadığı Meksika'da yapılmasının teknik olarak yasalardan kaçmayı sağladığı, ama ileride benzer uygulamaların gerek hastalar için gerekse diğer ülkelerde de benzer sınırlamalar getirebileceği için risk taşıdığı belirtilmekte. Görüldüğü gibi editörler, kendi dergilerinde yayın olarak görmek istedikleri bu çalışmayı baştan sona eleştirmişlerdir ki, bu durum oldukça ilginçtir. Editör yazısını okuyunca insan bir yandan, "yapılan bu çalışmayı ne kadar güzel eleştirmişler ve konuyu açmışlar" derken; bir yandan da kendisini, "çalışmanın sınırlamalarının, zayıflıklarının ve etik sorunlarının bilindiği halde bunların düzeltilmesi ya da çalışmanın reddedilmesi yerine, bu haliyle, adeta bir denek gibi, editörlerin çalışmayı kabul ettiği ve bunu kullanarak, bilim dünyasına ve yasal düzenleyicilere mesaj vermeye çalıştığı" düşüncesinden alamıyor. Acaba, bu editörler yazacaklarını Zhang ve ark.'larına bildirdiler ve onay aldılar mı? Aynı yazı editöre mektup olarak bir başka araştırmacı tarafından yazılsa durum böyle olmayabilirdi. Çünkü yayımlanmış bir makaleyle ilgili bir bilim insanı çıkıp bununla ilişkili düşüncelerini yazabilir, ama buradaki durum farklı. Zhang ve ark.'ın çalışması iyisiyle kötüsüyle "insanda-ilk çalışma" olması ve alacağı atıfları bakımından pek çok editörün yayımlamak için can atabileceği bir çalışma, öte yandan bunun eksikliklerini bile bile yayımlayıp ardından üzerine yorum yazmak! Düşünsenize; bir makalenizi bir dergiye yolluyorsunuz, dergi bunu kabul edip basıyor ve ardından temel olarak çalışmanızın eksikliklerini ele alan bir yazı yayımlıyor, belki de size sormadan! Editör yazısı bir bilimsel araştırma çalışması olsaydı, o zaman yayımlanan makale de deney grubu olurdu. Kabul edilmiş onam alındı mı acaba?

Kongreler, Sempozyumlar

Çiler Çelik Özenci



Üreme Tıbbının “En İyileri” Amerika ve Avrupa’nın Görüşleriyle Paris’te Buluştu...

Tarih ve sanatın nişi olan Paris insana özgürlük kavramını “en iyi” hissettiren şehirlerden birisi. Yazarların, sanatçıların, filozofların, bilim insanlarının romantik şehri. İngilizcesi “Best of” olan “En İyisi” kavramı, felsefik olarak üzerinde düşünüldüğünde “kime göre, neye göre” sorularını beraberinde getirir de, yaşam, biyolojinin en iyi seçimleriyle ilerlediğinden olsa gerek, biz bilim insanları “en iyi” bilgiyi okumayı, dinlemeyi, öğrenmeyi istiyoruz. O bilgiden edindiğimiz vizyon sayesinde bilime eklediğimiz “yeni bilgi” de böylece iyi olabiliyor. İşte bu felsefeden yola çıkarak çıkarak üreme tıbbı biliminde dünya otoritelerini bir araya getiren bir geleneği kısa zamanda oluşturan “ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) ve ASRM’nin (American Society of Reproductive Medicine) En İyisi” (The Best of ASRM & ESHRE); dersler, karşılıklı tartışmalar ve arka arkaya oturumlarla üreme tıbbı alanında en yeni konseptlerin ve gelişmelerin paylaşıldığı bir platform. Bu platformun mimarları olan iki kıtanın temsilcileri, ESHRE ve ASRM; bir araya gelerek, üreme biliminin “en iyisi”ni bütün kıtalarda üretilen bilgi üzerinden tartışıyor.

Best of ASRM & ESHRE’nin 5. Toplantısı 23-25 Şubat 2017 tarihleri arasında Paris’teki Palais des Congrès’de gerçekleştirildi. Bilimsel program akışında: “son teknoloji sunumları”nda; üreme tıbbı ve biyolojisi alanında yeni buluşlar ve inovasyonlar ortaya kondu, “tartışma”larda; aynı konu hakkında alanından iki uzman farklı teorik ve yaklaşımları destekleyen görüşlerini ortaya koyarak konuyla ilgili tartışmalı noktalara değindi, “genel sunum”larda; önemli konularla ilgili güncel bilgiyi uzmanları özetledi ve “arka arkaya sunum” oturumlarında; farklı başlıklar ve uygulamalar Avrupa ve Amerika bakışı açısından analiz edildi. Bu bağlamda 2017 programında; gen düzenlenmesi (editing), yapay gametler, ovosit enerjisi, prekonsepsiyonel genetik testler, RNA ile sperm tanısı ve sperm DNA

fragmentasyonu yer aldı. Bu başlıkların pek çoğu üreme tıbbı alanında yeni gelişen konseptleri temsil ettiğinden, üreme sağlığının gelişmesi kapsamında oldukça önemli. Diğer yandan, programda uterus bozuklukları, üremeye yardımcı teknikler (ÜYTE) laboratuvarlarında otomasyon ve ilgili personelin eğitimi de yer aldı. Bu yazıda, toplantı programında tartışılan tüm konulara kısaca değinmeye ve esasen Kök Hücre Bülteni okuyucularının ilgisini çekeceğini düşündüğüm ovaryum dinamikleri ve in vitro folikül aktivasyonu, yapay gametleri ve insan germ hücre hattı genom düzenlemelerini masaya yatıran “son teknoloji başlıklar” hakkında daha detaylı açıklamalar yapmaya çalışacağım.

“Tartışma”lar

Karşıt görüş oturumlarında; ovositlerde mitokondriyon işlevinin artırılmasının “evet” ve “hayır”ları tartışıldı. Kanada’dan **Dr. Robert Casper** mitokondriyon işlevinin artırılmasının ovosit kalitesini artıracığını savunurken, Amerika’dan **Dr. Jonathan van Blerkom** biyolojide “belki ve mümkünler” vardır noktasından yola çıkarak mitokondriyonların sayısal artışının değil hücrede kompartmanlaşmasının önemli olduğunu, yani enerjinin ovositin neresinde üretildiğinin işlevsel önemini vurguladı. Diğer bir “tartışma”da genetik testin tüm infertil hastalara uygulanıp uygulanmasının gerekliliği tartışıldı ve İspanya’dan **Dr. Rita Vassena** konuyu destekleyen bilimsel çalışmalardan yola çıkarak tüm hastalara uygulanması konusunda görüş bildirirken Amerika’dan **Dr. Glenn Schattman** “önce zarar verme” dedi ve genç hastaların prekonsepsiyonel genetik taramaya (PGS) ihtiyaçları olmadığını, yaşlı hastaların ise PGS’den potansiyel zarar görebildiğini bilimsel verilerle sundu. Her iki konuşmacı da “önleyici tıbbın önemi” konusunda ortak görüş bildirdi. Diğer bir önemli tartışma konusu da IVF-ET

The Best of ASRM and ESHRE 2017



fragmentasyonu yer aldı. Bu başlıkların pek çoğu üreme tıbbı alanında yeni gelişen konseptleri temsil ettiğinden, üreme sağlığının gelişmesi kapsamında oldukça önemli. Diğer yandan, programda uterus bozuklukları, üremeye yardımcı teknikler (ÜYTE) laboratuvarlarında otomasyon ve ilgili personelin eğitimi de yer aldı. Bu yazıda, toplantı programında tartışılan tüm konulara kısaca değinmeye ve esasen Kök Hücre Bülteni okuyucularının ilgisini çekeceğini düşündüğüm ovaryum dinamikleri ve in vitro folikül aktivasyonu, yapay gametleri ve insan germ hücre hattı genom düzenlemelerini masaya yatıran “son teknoloji başlıklar” hakkında daha detaylı açıklamalar yapmaya çalışacağım.

“Genel sunum”lardan en ilgi çekici olanlarından birisi; ideal endometriyum alıcılığının (endometrial receptivity) İngiltere’den **Dr. Nick Macklon** tarafından özetlendiği konuşmaydı. Dr. Macklon, desidualize olmuş endometriyumun embriyo kalitesini

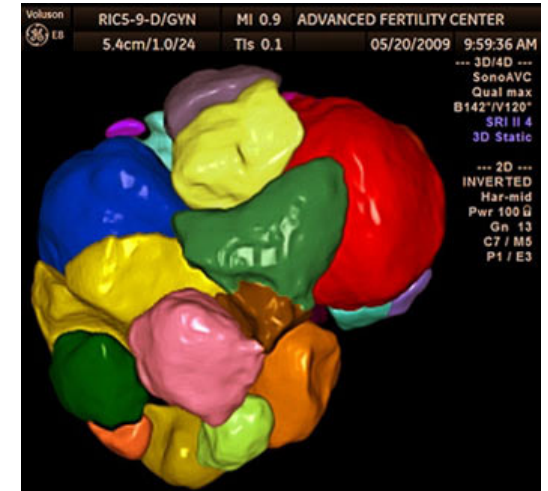
ölçebilen bir biyosensör olduğunu vurguladı ve doğada anöploid bir embriyoyla karşılaşan endometriyumun seçici mekanizmasının buzdüğünün altı gibi olduğunu betimledi. Son olarak; daha az seçici annenin daha çok düşük yaşadığını, üstelik bazı düşüklerin “aşırı seçici” endometriyumdan nedeniyle gerçekleştiğini söyledi.

“İleri Teknoloji”ler

İleri teknoloji temalı oturumlarda üç önemli konu ele alındı. (i) Ovaryumun üç boyutlu görüntülenmesi ve Hippo sinyalizasyonu, (ii) Yapay gametler fertilitiyi yeniden kazandırabilir mi? ve (iii) İnsan germ hücre hattı düzenlenmesi - nasıl ve neden? Prematür ovaryum yetmezliği için yeni yaklaşımlar ve ilk sonuçları Stanford Üniversite’sinden **Dr. Aaron Hsueh** ovaryumun üç boyutlu mimarisini, damar yapılanmasının folikül gelişimdeki rolünü, ovaryumdaki Hippo sinyalinin önemini ve primer ovaryum yetmezliği olan hastaların infertilite tedavisinde in vitro folikül aktivasyonun (IVA) yerini anlattı. Folikül gelişimde damarlanmanın

öneminden yola çıkarak büyüyen foliküllerde granüloza hücrelerinin FSH ile bağlı yakın infrared II (FSH conjugated near infrared - NIR) kullanılarak işaretlenmesi gelişen canlı foliküllerin izlenmesinde önemli bir bulgu olarak paylaşıldı. Şimdilik deney hayvanlarındaki bulgularla paylaşılan bu sistemin işaretlemede kullanılan flüorofor CH1055’in hücre sitotoksitesininin düşük olması ve flüoresan boyanın vücuttan hızla uzaklaştırılması sebebiyle, düşük ovaryum rezervi olan hastalarda preantral folikülleri belirlemede kullanılabilceği öne sürüldü.

Diğer yandan yine primer ovaryan yetmezliği olan kişilerde; folikül gelişiminin in vitro aktivasyonu için PTEN inhibitörlerinin kullanılmasının yanı sıra, ovaryumu parçalara bölmenin (kesmenin) F-aktin organizasyonunu arttırarak büyümeyi baskılayan Hippo sinyalizasyonunu baskılayarak folikül gelişimini uyardığı ifade edildi. Diğer yandan, genomik ve genetik çalışmalar Hippo sinyal yolağında rol oynayan genlerin primer ovaryum yetmezliği, polikistik over sendromu, folikül rezervi, infertilite ve ovaryum kanseri ile ilişkili olduğunu ortaya koyuyor. Kawamura ve ark. tarafından kriyopreservasyon sonrasında parçalara kesilerek ve PTEN inhibitörü kullanılarak in vitro aktivasyon (IVA) yöntemi uygulanan hastalarda, yardımcı üreme tekniği sonrasında 2016’te 3. IVA bebeğinin doğumu (2’si erkek, 1’i kız) bildirilmişti [J Clin Endocrinol Metab 101: 4405-4412, 2016].



Şekil 1. Uyarılmış bir ovaryumda gelişen foliküllerin üç boyutlu ultrason görüntüsünden elde edilen birleştirilmiş görüntü.

Sizlerden Gelen...

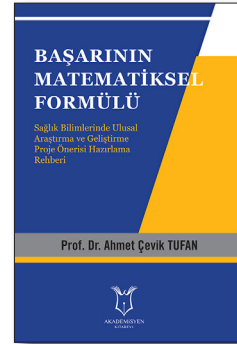
Dear Alp; Thank you for the latest issue. Once again it looks very nice. You are doing a great job! Congratulations! I am hoping that life is not as bad as it looks from distance. **Kursad Turksen (Canada)**

Merhabalar Sayın Editörler; Kök Hücre Bülteni'nin ilk çıktığı sayısından itibaren düzenli olarak gönderdiğiniz yayınlar için teşekkürler

Yeni Çıkan Kitaplar

Bu sayımızda bilimsel proje hazırlama ve yayınlama konusunda çıkan iki kitabı kısaca tanıtıyoruz.

Başarının Matematiksel Formülü



Sağlık Bilimlerinde Ulusal Araştırma ve Geliştirme Proje Önerisi Hazırlama Rehberi.

Yazar: Prof.Dr. Ahmet Çevik Tufan
274 sayfa
Yayınevi: Akademisyen
Baskı Tarihi: Mart 2017

Yazar Prof. Dr. Ahmet Çevik Tufan, bu kitabı yazmaya karar vermesini

sağlayan sürecin 2013'te Türkiye Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Kurumu (TÜBİTAK) Araştırma Destek Programları Başkanlığı (ARDEB) Sağlık Bilimleri Araştırma Destek Grubu (SBAG) Danışma Kurulu üyesi olarak seçilmesiyle başladığını; görevi süresince TÜBİTAK ARDEB tarafından, akademik destek programlarının etkisinin artırılması ve ülkemizdeki araştırmacıların bu desteklerden daha etkin yararlanması amacıyla yeni bir eğitim programı başlatıldığı ifade ediyor. Bu program kapsamında ilk etkinlik Şubat 2014 tarihinde Ankara'da gerçekleştirilmiş; yazar 2016 yılı sonu itibarıyla gerek TÜBİTAK, gerek Sağlık Bakanlığı, gerekse Türk Histoloji ve Embriyoloji Derneği işbirliği ile Türkiye'nin 20'ye yakın değişik il merkezinde, 50'nin üzerinde tanıtım ve eğitim etkinliğini tamamlamış durumda. Akademik eğitimci olarak görev aldığı tüm bu eğitim etkinliklerinden edindiği izlenimler ve toplamda 4000'i aşkın katılımcının geri bildirimleri, özellikle ulusal proje destek kuruluşlarına başvuruda yarar-



etmek istedim. Sizi ilgiyle takip ediyorum. İyi çalışmalar dilerim. **Ayşe Köylü PhD. (Gazi Üniversitesi)**

Lisans tezimde ips hücrelerinin teorisini poster sunumu ile anlattığım günden beri kök hücrelere ilgilimim. Dokuz Eylül Tıp Fakültesinde MSC öğrencisiyim. **Hüseyin Kısaoğlu (İBĞ Izmir)**



lanılabilecek rehber niteliğinde bir kaynağın eksikliğini ortaya koymuştur. Bu eksikliği giderebilecek bir kitap yazmayı 2016 yılı hedefi olarak belirleyen Dr. Tufan kitabının rehber niteliğinde olmanın ve eğitimlerden edindiği "Türkiye'de bilim" izlenimlerini yansıtanın yanı sıra "Rakamlarla Türkiye'nin bilimsel performans göstergeleri" konusunda da 1996-2016 yılları arası dönemi içine alan bir durum tespiti yapmakta olduğunu belirtmekte, bilim hayatına yönelik önemli sorunları ortaya koymakta ve bazı somut çözüm önerileri sunmakta olduğunu vurgulamakta.

Sağlık Bilimlerinde Yazar-Hakem-Editör



Yazar: Prof.Dr. Bilgin Tümuralp
136 sayfa
Yayınevi: Nobel Tıp Kitabevleri, Baskı Tarihi: 2017

Bu kitap, yazarı elli dört yıllık tıp dünyasındaki ve on altı yıllık Anadolu Kardiyoloji Dergisi'ndeki (AJC) deneyimlerini özetlemektedir. Genç bilim insanlarının araştırmalarını

yazarken dikkat edecekleri önemli konular, hakemlerin deneyimleri ile bu yazıları en doğru ve eğitici tarzda değerlendirmeler ve en sonunda karar verecek olan editörün dikkat etmesi gereken noktalar örnekleriyle anlatılmaktadır. Yazıların neden kabul ya da reddedildiği, hakemlerin önem verdikleri hususlar, editörlerin yazı, başlık, özet ve içeriği ile atıf alma şansını bu kitapta sizlere sunulmaktadır. kadar sıralı bir şekilde bir araya getirilmiş durumda. Bu doğrultuda okuyucuların uzman katkılarından önemli bilgiler edinmeleri bekleniyor.

KONGRE, SEMPOZYUM ve KURSLAR

Kök Hücre Kursu

05 Mayıs 2017 - İstanbul

6. Kök Hücre Sempozyumu

06 Mayıs 2017 - İstanbul

Temel Hücre Kültürü ve Hücre Ölümü Analiz Yöntemleri Uygulamalı Kursu

14-16 Haziran 2017 - Izmir

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

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

2nd National Festival and International Congress on Stem Cell and Regenerative Medicine

13-15 Temmuz 2017 - Tahran, İran

Stem Cells, Cellular Therapies, and Bioengineering in Lung Biology and Diseases

24-27 Temmuz 2017 - Vermont, A.B.D.

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.

Normal and Cancer Stem Cells: Discovery, Diagnosis and Therapy

5-6 Ekim 2017 - Kiev, Ukrayna

43. Ulusal Hematoloji Kongresi

1-4 Kasım 2017, Antalya

AYIN FOTOĞRAFI

