ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

Yaşam Bankası FamiCord Group destekleriyle...

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 26
Temmuz-Ağustos 2018

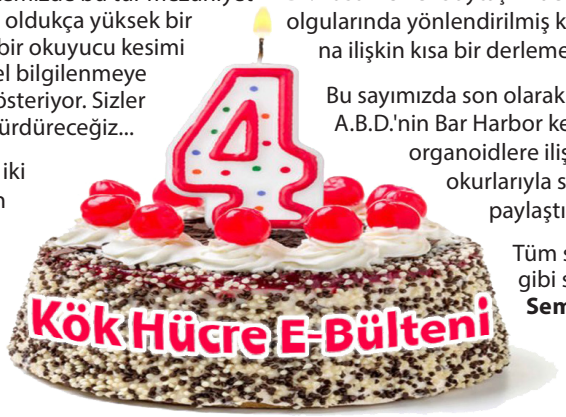
Editör'den

Alp Can

Kök Hücre E-Bülteni 4 Yaşında!

KHB'nin 26. sayısıyla hepinize tekrar merhaba.

Bu sayımızla birlikte **KHB** dördüncü yılınızı tamamlamış bulunuyoruz. Bugüne dek sizlerden gelen geri bildirimler ve katkılar ülkemizde bu tür mezuniyet sonrası bilimsel bültenlere oldukça yüksek bir ilginin olduğunu ve geniş bir okuyucu kesimi tarafından izlenerek güncel bilgilenmeye önemli katkı sağladığını gösteriyor. Sizler okudukça bizler yazmayı sürdüreceğiz...



Dört yıldır olduğu gibi her iki ayda bir yayınlanan ve ayın ilk günü sadece üyelerine duyurulan **KHB**'nin bu sayısında da son gelişmelere yer verdik.

Önce Editör'den 4 yılın kısa bir değerlendirmesi yer almakta. Ardından **Prof. Dr. Çiler Çelik Özenci** Dr. Telfer ve ark'nın MHR'de yayınlanan ve oldukça ses getiren çalışmasını KHB okurları için yorumladı. Hemen ardından **Yrd.Doç.Dr.** Duru Aras Tosun yine yakın zamanda çok ses getiren bir Dr. Rivron ve ark'nın Nature'da yayınlanan erken döenm kök hücre çalışmasını **KHB** için derledi. Daha sonra Yaşam Bankası'ndan Dr. Füsun Öner Soytaş Akdeniz anemisi (talasemi) olgularında yönlendirilmiş kordon kanı bankacılığına ilişkin kısa bir derleme kaleme aldı.

Bu sayımızda son olarak **Dr. İrem İnanç** A.B.D.'nin Bar Harbor kentinde katılmış olduğu organoidlere ilişkin izlenimlerini KHB okurlarıyla samimi bir uslupla paylaştı.

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

27. sayıda buluşuncaya kadar hoşça kalın...

Editör'den

Alp Can

KHB'nin İlk 25 Sayısına Kısa Bir Bakış

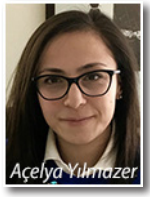
Kök Hücre E-Bülteni (**KHB**)'yi yayınlama düşüncesi ve planları 2014 yılının Nisan ve Mayıs aylarına kadar uzanıyor. O dönemde yoğun olarak yaptığımız gözlemler ve kongre-sempozyum benzeri organizasyonlarda edindiğimiz izlenimler ve talepler ülkemizde haber bültenine benzer bir e-yayının çok faydalı olacağını ve büyük izleyici kitlesine hitap edeceğini göstermişti. Hızla aldığımız bir kararla ilk sayıyı 2014 yılının Haziran ayında çıkardık. Birinci sayının içeriği ve çizgisiyle bugün okumakta olduğunuz 26. sayının içeriği ve bilimsel çizgisi arasında hemen hiç bir fark yok. Bir başka deyişle; **KHB** son derece tutarlı çizgisi ve konulara bakış açısı okuyucuyu tatmin etme açısından ilk günkü tazeleğini ve güncelliğini korumakta. Kuşkusuz, okuyucu sayısı ilk sayıda birkaç yüz ile sınırlıyken bugün binleri bulmuş durumda. Bilindiği üzere **www.kokhucrebulteni.com** adresinde herkese açık olan **KHB**'nin yeni sayısının çıktığı bilgisi sadece üye kaydı yaptıran kişilere her iki ayda bir olmak üzere ulaştırıyor. Şu anda bu sayı **1280 abone**ye ulaşmış durumda.

KHB'nin okunuyor ve izleniyor olmasını sağlayan en önemli etken yazarlarının yapmış olduğu eşsiz katkılar. Hemen hepsinin aktif olarak kök hücre alanında çalışan kişiler olması, yazılarındaki içeriğe yorum getirme konusundaki yetkinliklerini ortaya koymakta. Bu vesileyle en çok yazı kaleme alan yazarlarımızı size kısaca tanıtmak isterim. Akdeniz Üniversitesinden **Prof. Dr. Çiler Çelik Özenci** ve Ankara Üniversitesinden **Prof. Dr. Özgür Çınar**, çoğunluğu literatürün kapsamlı derlemesi olan **9** adet yazıyla **KHB**'ye katkıda bulundu. **Prof. Özenci**'nin özellikle Nobel Ödülü alan çalışmalara ilişkin bilgi aktarımı ve yorumları, **Prof. Çınar**'ın ise özellikle gametlere ilişkin çalışmalara yaptığı yorumlar çok ilgi çekti ve **KHB**'nin yazılı tarihinde yerini aldı.

Çiler Ç. Özenci

Özgür Çınar

Hemen ardından Ankara Üniversitesinden **Doç. Dr. Açelya Yılmazer** ve İspanya-Alicante'deki Sinir Bilimleri Enstitüsünden **Dr. Hakan Coşkun, 8**'er adet yazı ve yorumla **KHB**'ye katkıda bulundu. Bildiğiniz üzere **KHB**'nin en çok izlenen köşelerinden birisi de yeni çıkan kitapların kısa tanıtımları. Bu köşenin rakipsiz uzmanı ise **19** kitap tanıtımıyla Yüksek İhtisas Üniversitesinden **Yrd. Doç.Dr. Duru Aras** oldu. Bu yazarlarımızın dışında kimisi yurt dışında çalışmakta olan toplam **51 bilim insanımız KHB**'ye eşsiz katkılar yaptılar. Hepsine çok çok teşekkür ederiz. İnanıyoruz ki, üniversitelerde veya benzeri araştırma kurumlarında çalışan ve bilim üreten kişilerin önemli görevlerinden birisi de kendilerinin ve başkalarının araştırmalarını kendi bilgi ve deneyimleriyle harmanlayıp derlemek ve yorum yaparak bunu daha büyük okuyucu/izleyici grubuyla paylaşmaktır. Bir ülkede bilim ancak bu tür kırıntıların biraraya gelmesiyle ilerler. Sizler de eğer bir biçimde kök hücreyle ilgili bilimsel üretim yapıyorsanız davet beklemeksizin bize katkılarınızı iletebilirsiniz.

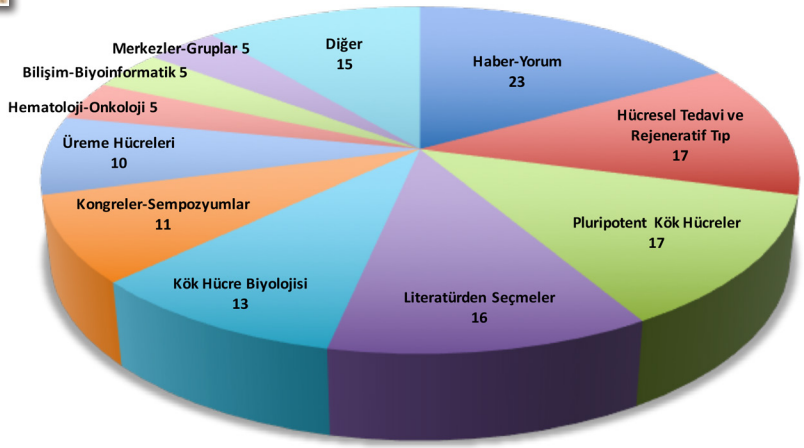

Açelya Yılmazer

Hakan Coşkun

Duru Aras

KHB'nin bugüne dek ele alınan konuların dağılımına baktığımızda birinci sırayı **Haber-Yorum**'ların aldığını görüyoruz. **23** kez yayınlanan bu bölümün ardından ikinci sırayı **Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp** ile **Pluripotent Kök Hücreler** başlıkları altında yayınladığımız **17**'şer adet yazı alıyor (***Şekil 1***). Oldukça önemli olduğunu düşündüğümüz **Kök Hücre Biyolojisi** konusunda **13** adet yazıya yer vermiş durumdayız. **KHB**'nin izlenmesini sağlayan önemli köşelerden birisi de **Kongre ve Sempozyum** izlenimleri oldu. Bizlerin ve sizlerin katıldığı ve izlenim ve düşüncelerinizi paylaştığınız **11** kongre veya sempozyuma ilişkin yazıyı geçtiğimiz dört yıl içinde sizlerle paylaştık. **KHB**'nin diğer bir üzerinde durduğu konu **Üreme Hücreleri** başlığı altında ele alınan konular oldu. Erken embriyo dönemine ve gametlere ilişkin son 4 yılda çok sayıda önemli gelişme duyuruldu; biz de bunları olabildiğince günü gününe sizlerle paylaştık.

Bilim çevrelerini sarsan veya çok ses getiren gelişmeleri kaleme aldığımız yazılara baktığımızda haber yaptığımız **STAP hücrelerini**; **Nobel Ödüllerini; uPK hücresinin ilk kez insanda kullanımlarını; organoidleri, TÜRKÖK projesini, ISSCR'ın 2016 Kılavuzunun Türkçe çevirisini, www.clinicaltrials.gov** sitesini detaylı mercek altına aldığımızı görüyoruz.

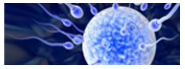


***Şekil 1**. İlk 25 sayıda KHB'de yayınlanan konu başlıkları*

Sizlerden Gelen başlığı altında bugüne dek 108 adet iletinize yer verdik. Ancak son bir yıl içinde mesajlarınızda hatırı sayılır bir azalma söz konusu. Bu durumun yorumunu yine size bırakmak isteriz...Nice sayılarda buluşmak dileğiyle...

Üreme Hücreleri

Çiler Çelik Özenci



Büyü de Gel Çocuk! Uzun Soluklu Bir Çalışmanın Başarı Öyküsü

İnsan yumurtaları tek tabakalı folikülden başlayıp çok tabakalı metafaz II aşamasına kadar çok-aşamalı kültür sistemi kullanılarak laboratuvarda büyütüldü:

Klinikte kullanımını konuşmak için henüz erken olsa da Edinburgh Üniversitesi'nden heyecan verici bir çalışma insan yumurtasının in vitro ortamda gelişmesini ilk kez gerçekleştirdiğini bildirdi. Bu özellikle kanser tedavisi gören çocukların doğurganlıklarının korunmasında yönündeki çalışmalara yön verebilecek önemli bir gelişme. Diğer yandan bilim dünyasında bir gizem olarak kalan insan yumurtasının nasıl büyüdüğünün mekanizmasını araştırmak için de değerli bir fırsat ve aşama.

Kadınlar gelişmemiş yumurtalarla dünyaya geliyor ve bu yumurtalar ancak puberteden sonra tam gelişimlerini tamamlıyor. İnsan yumurtalarının bazıları pubertenin ilk yıllarında yumurtlama sonucu ovaryum dışına atılırken, bazıları yıllar boyu vücutta kalıyor ve menapoza girmeden önceki üreme sürecinin sonuna yakın yıllarda ovülasyonla atılıyor. Bu durum başlı başına bir kalite göstergesi olmalı; çünkü yaşlanmayla birlikte kadınlar kötü kalitede yumurtalarıyla baş başa kalıyorlar ve anne olma olasılıkları ya da sağlıklı bir bebek dünyaya getirme şansları azalıyor.

Fare yumurtalarının tam gelişimi ve fertilizasyon sonrasında canlı yavru oluşturdukları uzun zamandır biliniyordu. Yanı sıra, insanda ovaryum folikülleri çok tabakalı aşamadan (sekonder folikül) itibaren in vitro ortamda geliştirildiklerinde mayoz bölünmelerini tamamlayabilmekte. Ancak insanda foliküllerin erken aşamadan (primordiyal/tek tabakalı) başlayarak tam gelişme aşamasına dek (mayoz II aşaması) gelişmelerini destekleyen bir kültür sistemi geliştirilmemişti. Vücut dışında insan yumurtasının büyütülmesi/geliştirilmesi çalışmaları onlarca yıldır sürmekteydi. Sonunda Edinburgh'dan **Prof. Evelyn Telfe**r ve New York'tan **Prof. David Albertini**'nin gerçekleştirdiği ortak bir çalışmayla ile bu başarıldı ve araştırma sonuçları **Molecular Human Reproduction** Dergisinin 2018 Ocak sayısında yayınlandı [McLaughlin ve ark., Molecular Human Reproduction 24: 135–142, 2018]. Makale yayınlandıktan sonra, Dr. Albertini ile haberleştiğimde bu konu üzerinde çok uzun yıllardır çalıştıklarını, adeta hayatını verdiği bir konu olduğunu söylemişti. Bu başarıdaki en önemli ayrıntı; yumurtaların laboratuvarda geliştirildiği kültür ortamının oksijen düzeylerini, hormonları ve büyümeyi uyaran proteinleri dikkatle kontrol etmek.

Söz konusu çalışma, çok-aşamalı dört aşamalı kültür olarak planlanmış. Birinci aşamada; elde edilen ovaryum parçalarından (ince korteks kordonları) büyüyen foliküller uzaklaştırıldıktan sonra elde edilen foliküller serum-içermeyen ortamda 8 gün kültüre edilmiş. İkinci aşamada; 100-150 mikrometre çapındaki sağlam foliküller, 100 ng/mL insan rekombinant aktivin-A içeren ve serum-içermeyen oratamda 8 gün süreyle tek tek kültüre edilmiş. Üçüncü aşamada; oluşan kümülüs-ovosit komplekslerı (KOK) geliştirmiş olan foliküllere hafif basınç uygulanarak elde edilmiş ve duvarlarında mural granüloza hücrelerini de içeren KOK'lar 100 ng/mL aktivin-A ve 1 ng/mL rekombinant FSH içeren medyumda, membran üzerinde 4 gün daha kültüre edilmiş. Dördüncü aşamada; içerisinde 100 µm'den büyük yumurta içeren KOK'lar seçilmiş ve SAGE medyumunda in vitro gelişmeleri gerçekleştirilerek, analiz edilmek üzere fikse edilmişlerdir. Analizlerde kutup cisimciği oluşumu ve metafaz-II mekiğin varlığı kriter alınarak in vitro gelişme başarısı değerlendirilmiş.

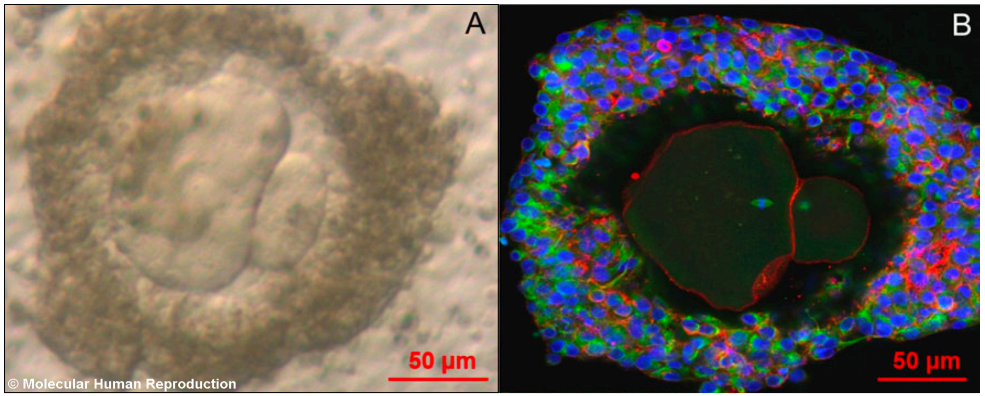
Çalışmanın "sınırları" yeni çalışmaların tasarımını gerektiriyor

i) Laboratuvarda büyütülen yumurtalardan canlı bir embriyo oluşturulabilir mi?

Çalışmayı yapan grup yine de temkinli ve çalışmanın ortaya koyduğu sonuçları heyecan verici şeklinde ifade etmekle birlikte, mevcut durumun iyileştirilmesi gerektiğini belirtiyor. Çünkü; öncelikle yola çıkılan yumurtaların sadece %10'u olgunlaşmalarına giden yolculuğu in vitro ortamda tamamlayabilmiş. Bu hem az sayıda yumurta ile sürece başlanması hem de kültür koşullarının henüz tam yeterli optimizasyonda olmadığını akla getiriyor. Ayrıca, elde edilen yumurtalarla sperm fertilizasyonu aşaması gerçekleştirilmediğinden (bunun lisans gerektiren bir uygulama olmasından ötürü) in vitro büyütülen yumurtaların canlılık durumları bilinmiyor. Bu çalışmayı gerçekleştiren ekibin bu konuda geçerli bir lisansı yok ve hali hazırda bu lisansa sahip başka bir grup ile bilimsel ortaklık yapılması üzerinde düşündüklerini de röportajlarında bildiriyorlar (https://www.bbc.com/news/health-42976858).

ii) Yumurta ve kutup cisimciği: Bir elmanın iki yarısı değiller!

Biyolojide her hücre bölünmesi eşit paylaşımcı olmayabiliyor. Elbette bu fizyolojik bir gereklilik. Örneğin yumurta hücresinin mayoz bölünmeleri sırasında hücre sitoplazmasını kendine saklamakta yumurta adeta bir usta. Diğer yandan, yumurta gelişiminde DNA'nın doğru sayıda yarıya indirilmesi hem o yumurtanın döllenme şansı hem de sağlıklı bir embriyo gelişimi açısından önemli. DNA'nın yarıya indirgenmesi sürecinde, DNA'nın yarısını içeren hücrenin kutup cisimciği olarak ovositin dışına atılması söz konusu. Bu çalışmanın önemli bir sonucu buradan kaynaklanıyor; çünkü vücut dışında büyütülen yumurtaların kutup cisimcikleri normalden daha büyükler (***Şekil 1***). Bu önemli bir durum; çünkü yumurta bölünürken sitoplazmanın neredeyse tamamı yumurta hücresinde kalır ve kutup cisimciğinde ise çok az sitoplazma bulunur. Böylece; embriyonun gelişimi sürecinde gerekli faktörler yumurta sitoplazmasında farklı dağılım göstererek, ilk blastomer bölünmelerinden itibaren mevcut yumurta sitoplazmasını kullanılmasıyla, hücre farklılaşmasını dolayısıyla kaderini belirler. İn vitro büyütülen yumurtaların kutup cisimciklerinin büyük olması bu önemli faktörlerin yumurta tarafından kaybedilmiş olma olasılığını akla getirirken diğer yandan kromozomal olarak da yumurtanın nükleer olgunlaşmasının değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.



Şekil 1. *Vücut dışında geliştirilen yumurta hücrelerinin metafaz-II aşamasına geldiğinde normalden daha büyük kutup cisimciğine sahip olduğu fark edilmiş.*

Büyük umutlar: Bu çalışmanın sonuçları kanser tedavisi gören kız çocuklarında fertilitenin korunmasına bilim dünyasını bir adım daha yaklaştırdı.

Kemoterapi ve radyoterapi alan bireyler geri dönüşümsüz olarak steril hale gelme riskiyle karşılaşmaktalar. Erişkin kadınların kanser tedavisi öncesinde olgun yumurtalarının dondurulması veya eşleri var ise embriyo oluşturularak embriyolarının dondurulmuş olarak saklanması mümkün iken henüz puberteye girmemiş olan kız çocukları için bu seçenek yoktur. Bu çocuklar için günümüzdeki tek seçenek, ovaryum parçalarının alınıp dondurulmasıdır ve erişkin dönemde anne olmak istedikleri zaman tekrar kendilerine nakledilerek yumurtalarının elde edilmesidir. Ancak, kanser hücrelerinin ovaryum parçasında da bulunabilme olasılığı tam anlamıyla giderilmedikçe klinisyenler ovaryumun vücuda nakledilmesini pek tercih etmemektedir. Dolayısıyla, in vitro büyütme yumurtaların başarılı olarak elde edilmeleri bu riski tamamen ortadan kaldırabilecek daha güvenli bir seçenek olabilir. 2018 yılının kış aylarında bilim dünyasına sunulan bu çalışmanın sonuçlarının büyük umutları beraberinde getirdiği bir gerçek. 2018 Temmuzunun ilk günlerindeyiz ve adeta her şey bir tekrarmışçasına yaz sıcakları yine kapımızda. Bilim insanları, insanlığa faydalı olabilmenin sorumluluğunda merak ettikleri soruların ardından heyecanla koşarken, umutla üretmeye devam ediyor, zamandan ve mekândan bağımsızca. Oysa her şey sadece bir tekrar değil. Bu çalışmanın çıkış amacında da olduğu gibi güzel şeyler ortaya konduğunda dünya biraz daha iyileşiyor. Birileri iyi bir adım atıyor ve umutlar yeşeriyor. Mesele o umutların peşinden koşmakta olsa da sadece umut yeşertmek bile güzel...

Daima sevgiyle kalınız...

Kök Hücre Biyolojisi

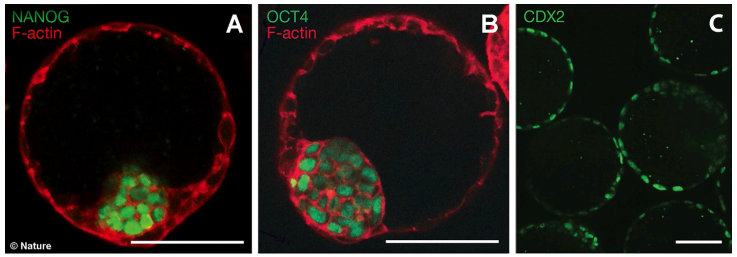
Duru Aras Tosun

BLASTOİDLER. Sadece Kök Hücrelerden Üretilen Blastokist Benzeri Yapılar.

Kök hücreler gelişimin tüm basamaklarını taklit edebilen sıra dışı hücreler. '**Embriyonik Kök (EK) Hücreleri**'n ve '**Trofoblast Kök (TK) Hücreleri**'nin bir blastokiste enjekte edildiğinde sırasıyla embriyo ve plasenta oluşumuna katıldığı biliniyor. Günümüzde etik ve yasal zorunluluklar bu kök hücrelerin ileri gelişiminin, bir başka deyişle embriyo gelişiminin izlenmesini zorlaştırmakta. *i*) Blastokist yapısının embriyonik tabakalara farklılaşacak bir iç hücre kitlesi olmadan elde edilemiyor oluşu, *ii*) Blastokist morfolojisindeki değişimlerin her zaman farklılaşmanın moleküler mekanizmalarını yansıtmaması; plasenta gelişiminin moleküler mekanizmalarının aydınlatılmasında kısıtlayıcı basamaklar olarak karşımıza çıkıyor.

Bu yılın Mayıs ayında **Rivron ve ark.**'nın Nature dergisinde yayınlanan çalışmasında, fare blastokistlerinden elde edilen EK ve TK hücrelerinin birlikte kültüre edildiğinde "blastokist benzeri yapılar" oluşturabildiği gösterildi [Rivron ve ark. Nature 557; 106-111, 2018]. Yönteme göre tek bir kuyucuğa ekilen 8 adet EK hücresi 24. saatte süspansiyon halinde agregatlar oluşturuyor. Bunların üzerine ekilen 20 adet TK hücresi 65. saatte kistik yapılara farklılaşıyor. Araştırmacılar tarafından "blastoid" olarak adlandırılan bu kistik yapılar 3,5 günlük blastokistleri büyük ölçüde taklit ediyor. Çalışmada öncelikle blastoidlerin normal blastokist gelişimini indükleyen yolakları kullanıp kullanmadığı test edilmiş. WNT ve cAMP sinyallerinin engellendiği blastoidlerin blastosöl boşluğunun daha küçük olduğu, buna karşın TK hücrelerinin WNT ailesi üyelerini sentezlemeye devam ettiği gözlenmiş. NANOG (***Şekil 1A***) ve OCT4 (***Şekil 1B***) işaretlemeleri EK hücrelerinin blastoid oluşumundan sonra pluripotensi özelliklerini koruduğunu gösteriyor. Bir trofoblast belirteci olan cdx2 (***Şekil 1C***) düzeylerinin ise hem TK hücrelerinde, hem de blastoidlerde blastokistlere göre düşük olduğu gösterilmiş. Buna karşın TK hücreleri blastoid yapısı içinde proliferasyon ve kendini yenileme özelliklerini korumuş. Hatta bu blastoidlerin hormonla gebelik oluşturulan farelerin uteruslarında vasküler geçirgenlik özellikleri korunmuş bir desidua oluşturmayı başardığı da ortaya konmuş.

Tek başına kültüre edildiğinde EK hücreleri embriyon gövdesine, TK hücreleri ise trofosferlere farklılaşıyor. Her iki yapı da transkripsiyonel açıdan blastokistlerden çok parental atalarına benziyor. Ancak blastoidleri oluşturan EK ve TK hücreleri parental hücre hatlarından farklı bir transkriptoma sahip. Bu bulgu EK ve TK arasındaki iletişimin embriyonun transkriptomunun etkinleşmesinde ne kadar önemli bir rolü olduğunu ortaya koyuyor. Bu hücreler birlikte kültüre edilmediklerinde EK hücreleri pluripotensi özelliklerini korurken, TK hücrelerinde plasentaya farklılaşmayı indükleyen transkripsiyon faktörleride ciddi düşüş izleniyor.



***Şekil 1**. Blastoidlerde pluripotent embriyonik hücreler A) NANOG ve B) OCT4 pozitivitesi gösterirken (yeşil sinyal), C'de CDX2 pozitif trofoblastlar blastokiste benzer dizilim gösteriyor. Kırmızı sinyal: F-actin Ölçüm çubukları: 50 µm.*

EK hücrelerinin trofoektoderm yönünde farklılaşmasını indükleyen moleküler mekanizmaları ise çalışmada şu şekilde özetlenmiş: TK hücreleri EK hücrelerinden farklı bir kök hücre grubuyla kültüre edildiğinde blastoid oluşumu izlenmiyor. Öte yandan EK hücrelerinde MAPK sinyal yolağının aktivasyonu blastoid trofoblastlarında hücre döngüsünde hızlanmaya neden oluyor. FGF4'ün mRNA düzeylerinin EK hücrelerinde diğer kök hücrelerden daha fazla olması da cdx2 pozitif trofoblastların sayıca artmasını indüklüyor. Blastosöl oluşumu ve blastoidin büyümesi de blastokistte olduğu gibi EK hücreleri tarafından trofoektoderm morfogenezinden sorumlu genlerin etkinleşmesini sağlıyor. Bir başka deyişle blastoidler, gerek morfolojik, gerekse transkripsiyonel olarak blastokistlerle büyük ölçüde benzerlik gösteriyor. Bu yönüyle Rivron ve ark'nin keşfi embriyo gelişiminin bilinmeyen moleküler mekanizmalarına ışık tutuyor. Bu modelle blastokist araştırmalarının hız kısıtlayıcı basamakları aşılarak, trofoektoderm gelişiminde embriyonik indüksiyonların daha iyi anlaşılması mümkün olabilecek.

Hematoloji-Onkoloji

Füsun Öner Soytaş

Akdeniz Anemisi (Beta Talasemi) Tedavisinde Yönlendirilmiş Kordon Kanı Bankacılığı

Talasemi hastalığını ilk kez 1925'te Thomas Benton Cooley ve Pearl Lee isimli doktorlar tanımlamıştır. Bu nedenle hastalığa bazen Cooley Anemisi ya da Akdeniz Anemisi denmektedir. Talasemi ismi Yunanca "Thalas" (deniz) ve "emia"(kan) kelimelerinin birleşmesinden köken alır. Hastalık daha çok deniz kenarında yaşayanlarda görüldüğü için "deniz kenarında görülen anemi" anlamında kullanılmıştır[1].

Beta talasemi anne ve babadan çocuklara geçen, önlenebilir bir kan hastalığıdır. Türkiye'nin de içinde olduğu Akdeniz ülkelerinde önemli bir halk sağlığı sorunudur. Taşıyıcıların saptanması, genetik danışma ve doğum öncesi tanı konabilmesiyle engellenebilir bir hastalık olmasına rağmen, dünyada her yıl en az 365.000 talasemi hastası doğmakta ve tedavi görmektedir. Türkiye'de beta talasemi taşıyıcısı sıklığı % 2,1 olup yaklaşık 1.300.000 talasemi taşıyıcısı ve 4.500 kadar talasemi hastası vardır. Beta talasemi hastalığının tedavisi doğru sürdürülmezse yaşam süresini kısaltan ve yaşam kalitesini çok olumsuz etkileyen bir durum alır. Hastalığın tedavisi zordur ve maliyeti çok yüksektir. Talasemili bir hastanın yıllık tedavi maliyeti 10.000 Amerikan doları civarındadır. Bu nedenle, hastalıklı bireylerin doğmasını engellemek çok önemlidir ve gerekli koruyucu önlemlerin alınması devlet tarafından da desteklenmektedir2. 8 Mayıs Dünya Talasemi Gününde farkındalığı artırmak için faaliyetler yapılmaktadır.

Talasemi tüm dünyada görülür; ancak Afrika, Akdeniz ülkeleri ve Güneydoğu Asya nüfusunda daha yaygındır. Bir toplumda taşıyıcılık oranı ne kadar yüksekse rastlantısal olarak iki taşıyıcının evlenme ve hasta çocuk sahibi olma olasılığı da o kadar yüksektir. İki taşıyıcının evlenmesi sonucunda her bir çocuk için %25 oranında hastalıklı doğma, %50 taşıyıcı olma ve %25 normal doğma ihtimali vardır. Özellikle akraba evliliklerinde hastalıklı çocuk doğma riski yüksektir, bu kişilerin evlilik öncesi gereken tetkikleri yaptırmaları çok önemlidir[2]. Beta talasemi hastası olan bir kişi taşıyıcı olmayan, normal bir kişi ile evlenirse çocukları taşıyıcı olur, hasta olmaz; taşıyıcı bir kişi ile evlenirse her bir çocuk için %50 hasta, %50 taşıyıcı olma ihtimali vardır[3].

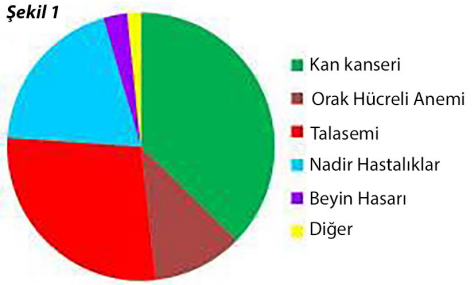
Beta talasemi majör olgularının tedavisi yaşam boyu sürmekte etmekte olup tek kalıcı tedavi seçeneği kök hücre naklidir. Kök hücre naklinin başarı oranı risk grubuna göre değişmekle birlikte ortalama %75-80 olarak bildirilmektedir. Kök hücre kaynağı olarak kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı kullanılmaktadır. Kök hücre vericisi ile alıcısı arasındaki HLA doku uyumu dikkat edilen önemli bir kriterdir. Öncelikle tam doku uyumu olan akrabadan nakil yapılması tercih edilmektedir. Son yıllarda beta talasemi majör hastalarda tam uyumlu olmayan akraba (haploidentik – yarı uyumlu) veya uyumlu akraba dışı vericiden yapılan nakillerde de başarılı sonuçlar alınmıştır. Kordon kanı ile yapılan nakillerin en büyük üstünlüğü kolay erişilebilmesi, virüs bulaşının ve GvHH riskinin az olması, tam doku uyumu aranmamasıdır; kısıtlayıcı yanı ise hücre sayısının sınırlı olması ve engraftman süresinin uzamasıdır. Ancak, hücre sayısını artırmak üzere ex-vivo ekspansiyon, çift kordon kanı ile nakil ve kordon kanı ile eş zamanlı aynı vericiden kemik iliği veya periferik kan nakli (co-transplantation) denemeleri yapılmaktadır. Ayrıca, Türkiye'de yaşamsal önem taşıyan kök hücre nakli endikasyonlarında uyumlu kardeş verici yoksa preimplantasyon genetik tanı ile doku uyumlu sağlıklı bebek sahibi olmak mümkün ve sosyal güvenlik kurumu tarafından geri ödenmektedir[4-5].

Türkiye'deki nakillere ülkenin kaynaklarından donör ve kök hücre sağlamak için veri bankalarına ve kordon kanı bankalarına ihtiyacımız var. Kök hücre nakillerinde ne tek tip kök hücre kaynağı ne de tek tip bankacılık doğru yaklaşım olamaz; hepsinin kendine göre üstünlük ve zayıflıkları olduğundan birlikte düşünülmelidir6. Örneğin; "ailede talasemi hastası olan bir çocuk varsa ve başka bir bebek bekleniyorsa "Aile Kordon Kanı Bankaları" doğacak bebeğin kordon kanını tedavide kullanılmak üzere nakil ünitesine gönderilene kadar saklayarak neden bu ailelere destek olmasın?" Bu durum literatürde yönlendirilmiş kordon kanı bankacılığı (directed cord blood banking) olarak geçer7. Yeni doğan bebeğin HLA doku tiplemesine bakılır; eğer hasta çocuk ile uyumlu ise doğumda toplanan kordon kanı tedavide kullanılmak üzere saklanır. Yeterli

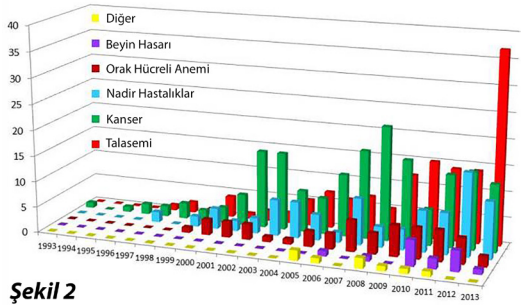
doku uyumu olmadığı taktirde ebeveynlerin kararına göre kordon kanı aile adına saklanmaya devam edilebilir, başkalarının kullanımı için bağışlanabilir veya imha edilebilir. Preimplantasyon genetik tanı yöntemi ile doğacak bebeğin HLA dokusu uyumlu ise doğumda toplanan kordon kanı yine aynı şekilde tedavi sürecine kadar saklanır. Tedavide sağlıklı bebekten alınan kemik iliği ve yine aynı bebeğin kordon kanı birlikte nakil yapılabilir. Bu şekilde hem toplam çekirdekli hücre ve $CD34^+$ hemotopoetik kök hücre sayısı artırıldığı gibi hem de kordon kanı içerisinde bulunan diğer progenitor hücreler ile desteklenir.

Parent's Guide to Cord Blood Vakfı'nın 2015 yılında yayınladığı sektör raporuna göre talasemi tedavisinde kardeşten kordon kanı nakli aile bankalarındaki en yüksek allojeneik tedavi olma yolunda ilerliyor (***Şekil 1***).

Şekil 1



Şekil 2'de ise zaman içerisinde aile kordon kanı bankalarından allojeneik nakillerin artışı görülmektedir. Hastalığa göre ayrıştırılmış ve 2010-2013 yılları arasında talasemi kan kanserlerini geçmiş ve 2013 yılında diğer hastalıkların toplamından bile yüksektir[8].



Şekil 2

Yaşam Bankası bugüne kadar kök hücre naklinde kullanılmak üzere 12 adet kordon kanını doktor talebi ile nakil merkezine göndermiştir. Bunların da 8 tanesi talasemi majör tedavisinde kemik iliği ile birlikte nakil edilmiştir.

Kaynakça

1. Hemoglobinopatiler http://www.hemoglobinopatiler.comhttp://www.hemoglobinopatiler.com/index.php?action=sayfa_goster&id=40
2. Türk Hematoloji Derneği http://www.thd.org http://www.thd.org.tr/thd_halk/?sayfa=akdeniz_anemisi
3. https://www.saglik.gov.tr/TR,2310/basin-aciklamasi.html https://www.saglik.gov.tr/TR,21377/talasemi-bulasici-degil-kalitsal-bir-hastaliktir.html
4. Yeşilipek, MA. Çocuklarda hematopoetik kök hücre nakli. Türk Pediatri Arşivi 2014; 49:91-98.
5. Yeşilipek, MA. Beta talasemi majör hastalarında hematopoeitk kök hücre transplantasyonu ve Türkiye'de gelinen son durum. Türk Hematoloji Derneği HematoLog 2011:1.1 239-247.
6. Dessels C., Alessandrini M., Pepper MS. Factors influencing the Umbilical Cord Blood Stem Cell industry: An evolving treatment landscape. Stem Cells Translational Medicine. 2018; 1-8.
7. Reed W., Smith R., Dekovic F., et al. Comprehensive banking of sibling donor cord blood for children with malignant and nonmalignant disease. Blood. 2003;101:351-357.
8. Verter F. Sibling transplants for thalassemia: Family Banks fulfill a public health need.
9. https://parentsguidecordblood.org/en/news/sibling-transplants-thalassemia-family-banks-fulfill-public-health-need

Kongreler, Sempozyumlar

İrem İnanç

Bir hayalin peşinde: ORGANOİDLER!

Bu yazıda sizlere **Mount Desert Island (MDI) Laboratuvarları**nda bir haftalık maceramı kaleme almaya çalıştım. Umarım okuyan herkese fikir verebilir ve faydalı olur. Bu laboratuvar Amerika Birleşik Devletleri'nin Maine eyaletinin Bar Harbor kentinde yer alan ve kâr amacı gütmeyen bir kuruluş. Peki, buraya gelme sebebin nedir diyecek olursanız **KHB**'de zaman zaman sizlerle paylaştığım organoidlerle ilgili ayrıntılı bilgiler öğrenebilmek ve laboratuvar uygulamalarını yapabilmekti. '**Organoid**' kavramıyla yeni tanışanlar için kısaca özetlemem gerekirse; bunlar kültür ortamlarında geliştirilen, üç boyutlu olan ve organın yapı ve işlevini bir nebze taklit eden mikro yapılar. **Hans Clevers ve ekibi**nin 2009 yılında yapmış olduğu çalışmayla [Sato ve ark, Nature 459: 262, 2009] organoidlerin hücre kültürü ortamına ve hastalık modellemeye yeni bir soluk getirdiğini söyleyebiliriz. Bugün bağırsak, kolon, akciğer, pankreas, karaciğer, uterus gibi birçok organ, organoid teknolojisiyle oluşturulabilmekte. Bu yapılar sayesinde hastalıklara karşı tedavi yöntemleri aramanın yanında gelişim biyolojisiyle de ilgili çokça bilgiler edinebilmekteyiz. Geçen yıldan bu yana organoid kursu düzenleyen kuruluşları takip etmekteyim. Amerika'da böyle bir kursun olduğu öğrenince hemen başvurumu yaptım. Peki, daha önce Amerika tecrübem var mı? Hayır! Kursa kabul edildiğimi belirten e-postanın geldiği gün mutluluğumu size ifade edemem… Fakat aynı günün ne yazık ki, Amerika ile ufak bir vize krizi çıktığı ve Amerika'nın Kasım 2019'a kadar vize randevusu vermeyeceğini belirttiği güne denk gelmesi de işin cabası… Hemen kursu organize edenlerle durumu izah eden mesajlaşmalar başladı, ne mutlu ki bir süre sonra vize olayı tatlıya bağlandı ve benim için bir hayalin en büyük adımlarını atmaya başlamış oldum.

Kurs 27 Mayıs-2 Haziran 2018 tarihleri arasında MDI Biyoloji Laboratuvarında gerçekleştirildi. Kursun direktörleri Hugo de Jonge ve Hubrecht kuruluşundan **Robert Vries**'dı. Bilimsel direktörümüz ise Hubrecht Organoid Technology'den **Slyvia Boj** idi. Hubrecht Organoid Technology şirketi hakkında kısa bir bilgi vermem gerekirse; bugün organoid teknolojisini bilime kazandıran bilim insanlarının oluşturduğu bir kuruluş demem yeterli olacaktır. Robert Vries ve Slyvia Boj ise Hans Clevers'in ekibinde yer almış organoidlerle ilgili çok önemli çalışmalar yapmış bilim insanları. Benim için makalelerini hayranlıkla okuduğum araştırmacıların yanında olmak ve onlardan bir şeyler öğrenmenin verdiği keyif inanılmazdı!

Biraz da kursiyer profilinden söz edecek olursak İspanya, Almanya, Amerika, İtalya, Güney Afrika, Japonya, Tayland'dan gelen araştırmacılarla tanışma fırsatım oldu. Hepsi harika bilim insanları… Ne yaptıklarının farklında olan, belirli konularda özelleşmiş ve ne istediğini bilen! Kursiyerlerin çoğunu doktora sonrası araştırmacılar oluşturuyordu. Beni heyecanlandıran bir diğer nokta ise kursiyerlerin diğer büyük kısmını ise hocaların oluşturuyor olmasıydı. Bu kursa neden geldiklerini sorduğumda bu teknolojiyi hali hazırda laboratuvarlarında uyguladıklarını ve bazı noktalarda yaşadıkları sıkıntıları aşabilmek için geldiklerini belirttiler. Ben ise hayatımda ilk kez organoidlere dokunmuş olmanın verdiği tarifsiz mutluluğu ve gururu yaşıyordum… Kursun içeriği ise fare bağırsak organoidlerini oluşturmak için bağırsak kriptasının izolasyonu, pasajlanması, dondurulması, çözülmesi, çeşitli analizlerle organoidlerin kalitesinin değerlendirilmesi, hasta kaynaklı organoidlerin ve genetik olarak düzenlenmiş organoidlerin gelişimi, organoidlerin ilaç üretimine katkısı ve üç boyutlu olan bu yapıların görüntüleme teknikleri gibi oldukça geniş bir alanı kapsamaktaydı. Sadece bağırsak organoidi değil, aynı zamanda karaciğer gibi organlardan nasıl organoid oluşturulabileceği de bizlerle paylaşıldı. Tüm bu maddeleri laboratuvar ortamında birebir yapmaya çalışmamız bence kursun en keyifli yanlarından biriydi. Sabah 08:30'dan akşam yaklaşık 21:00'e kadar çalıştığımız yoğun bir haftaydı. Laboratuvarlarda yeni bir şeyler öğrenmenin yanında dünyanın birçok ülkesinden gelen araştırmacılarla bir arada olmak, onlardan yeni şeyler öğrenmek, paylaşmak benim için inanılmaz bir tecrübeydi. Bir hayal uğruna tek başıma kalktım, uğraştım, gittim, gördüm, çabaladım ve çok güzel hikayelerle geri döndüm. Bu hikâyenin içinde sizlere bu kursta tanıştığım çok kıymetli iki arkadaşımı da tanıtmak isterim. **Praewphan** ve **Monthira** beni kırmadılar ve KHB için hazırladığım soruları yanıtladılar. Herkese faydalı olması dileğiyle… Hayal etmeye devam!

İrem: *Hello guys! Can you please tell us about yourself?*
Praewphan: *My name is Praewphan Ingrungruanglert. I'm now post-doc at Stem Cells and Cell Therapy Research Unit, Faculty of Medicine Chulalongkorn University.*
Monthira: *Hi, my name is Monthira Suntiparpluacha (super long last name). I'm a postdoctoral fellow, working at a largest teaching hospital in Bangkok.*
İrem: What are your research fields?
Praewphan: *My research field are iPSCs (induced pluripotent stem cells), gene correction and cancer.*
Monthira: My research focuses on precision medicine for cancer patients. I'm now starting with breast cancer. I want to establish organoids from patients' samples and do drug screening, so we can return the results back to doctors what drugs are suitable for particular patient. I also study molecular variations between responders and non-responders in order to find biomarkers as part of our precision medicine study.
İrem: *Can you describe your one day? How many hours do you work?*
Praewphan: *In one day, I normally spend 8-12 hours in the lab. Paperwork, meeting and cell culture.*
Monthira: *My day at work depends on whether there are any tissue samples for organoids or not. If there is no sample coming in that day, I would perform molecular experiments e.g. real-time PCR or do other cancer projects I am handling. During some period of this year, I*

spent most days writing reports or grants and made the data analysis. I normally come in the lab around 8-8.30 am and leave around 6-6.30 pm.

İrem: *What excites you about your work?*

Praewphan: *The most exciting part of my work is these works could help patient in the future.*

İrem: Tell me about organoids! What makes them very important?

Praewphan: *Organoid is a representation of your organ, which can be used for disease modeling, drug screening and testing in vitro. Organoid can make your life safer.*

Monthira: *Organoid! The first time I heard this word, I thought about those organ generation researches. Now I learn more that it can be used in more than regenerative medicine field. For personalized medicine, organoids are very important in terms of drug screening. They retain pathological and physiological from the patient's tissue, so drug response results are more correct which is beneficial for the patient.*

İrem: *Do you have any exprience about organoids?*

Praewphan: *Now in our laboratory, we've already generated colon cancer organoid lines and cholangiocarcinoma organoid lines from patient tissue.*

Monthira: I do, but I learned all the techniques from published articles, which is not easy. So far, I have not successfully established any lines.

İrem: *What are the difficulties to make organoids? Can you give us some advice based on your experiences?*

Praewphan: *The most difficult part in organoid culture is to understand your organoid. The proper size for passaging, cell density and organoid phenotype, normal or cancer organoid.*

Monthira: *Challenges in making breast organoids are that they grow extremely slowly (and very fussy!), and since there are three different subtypes of breast cancer, I am not sure if one media recipe suitable for all the subtypes. Moreover, breast cancer is extremely heterogeneous, so by getting small piece of tissue sample, we might not be able to represent the heterogeneity of that patient well enough. My advice for performing any organoid experiments? You must be very very patient and do a lot of research to see how other people did it. Talk to the experts help heaps!*

İrem: *How did you hear about this course?*

Praewphan: *My boss told me about this course last year. The schedule of this course is great and very intensive course. You can learn everything about organoid within one week.*

Monthira: *I heard about this course from my boss (I'm not sure where he heard about it though). The course schedule was alright. I reckon it could be extend to 7 days instead of 5 days.*

İrem: *Finally would you give us some information about your future work?*

Praewphan: *We are setting up drug screening platform using cancer organoids and hopefully these will benefit our cancer patient in the future.*

Monthira: *If I successfully establish breast cancer lines, I would move to either head and neck squamous cell carcinomas (which my big boss is also interested in) or ovarian cancer. Hopefully, I would want to see a precision oncology department in our hospital so cancer patients will be more effectively treated and we can set up more clinical trials which will definitely help the patients to be able to access more non-standard treatment drugs.*

İrem: *Is there anything you want to add?*

Praewphan: *If you are going to work with organoids this course is the best for you.*

Monthira: *What we, the scientists, are doing now are translational and it will be return to the patients. This will help a lot of people, so keep on going guys! Don't give up! Also, I'd like to thank Irem for her kindness and coolness during these past 7 days. Please let me know when you are in Bangkok, I'll take you out eating and drinking! Miss you Irem!*

İrem: *It's a great honor to meet you guys! Thank you for everything. I hope our paths will cross again in the future…*

Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 26 (Temmuz-Ağustos 2018)

İki ayda bir yayınlanır. www.kokhucrebulteni.com
Yayınlananların sorumluluğu yazarlarına aittir.

Editör: Prof.Dr. Alp Can (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.

Bu sayıya katkıda bulunanlar; *(yazıların geliş sırasına göre)*

Prof. Dr. Çiler Çelik Özenci (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D., Antalya)
Bio. İrem İnanç (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji - Embriyoloji A.D.)
Bio. Füsun Öner Soytaş (Yaşam Bankası, FamiCord Group, Ankara)
Yrd. Doç.Dr. Duru Aras Tosun (Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji - Embriyoloji A.D., Ankara)

KONGRE, SEMPOZYUM ve KURSLAR

Integrating Dymanics, Mechanics and Consequences to Understand Notch Signaling Specificity and Disease Implications
22-27 Temmuz 2018 - Lewiston, MN, A.B.D.

Generating Diverse Cells and Networks in the Nervous System, Gordon Conference
29 Temmuz-3 Ağustos 2018 - Newport, RI, A.B.D.

Using Cutting-Edge Technology to Dissect the Cross-Talk Between Stem Cells and Niche Across Different Organs, Gordon Conference
18-19 Ağustos 2018 - Waterville Valley, NH, A.B.D.

Modeling Cell-Cell Interactions Governing Tissue Repair & Disease, Gordon Conference
19-24 Ağustos - Waterville Valley, NH, A.B.D.

Stem Cell Dynamics Throughout Life: From Development to the Adult
29-31 Ağustos 2018 - Basel, İsviçre

6th Cambridge International Stem Cell Symposium
19-21 Eylül 2018 - Cambridge, İngiltere

Alliance for Regenerative Medicine: Cell & Gene Meeting on the Mesa
3-5 Ekim 2018 - La Jolla, California, A.B.D.

CSHL Germ Cells
9-19 Ekim 2018 - New York, A.B.D.

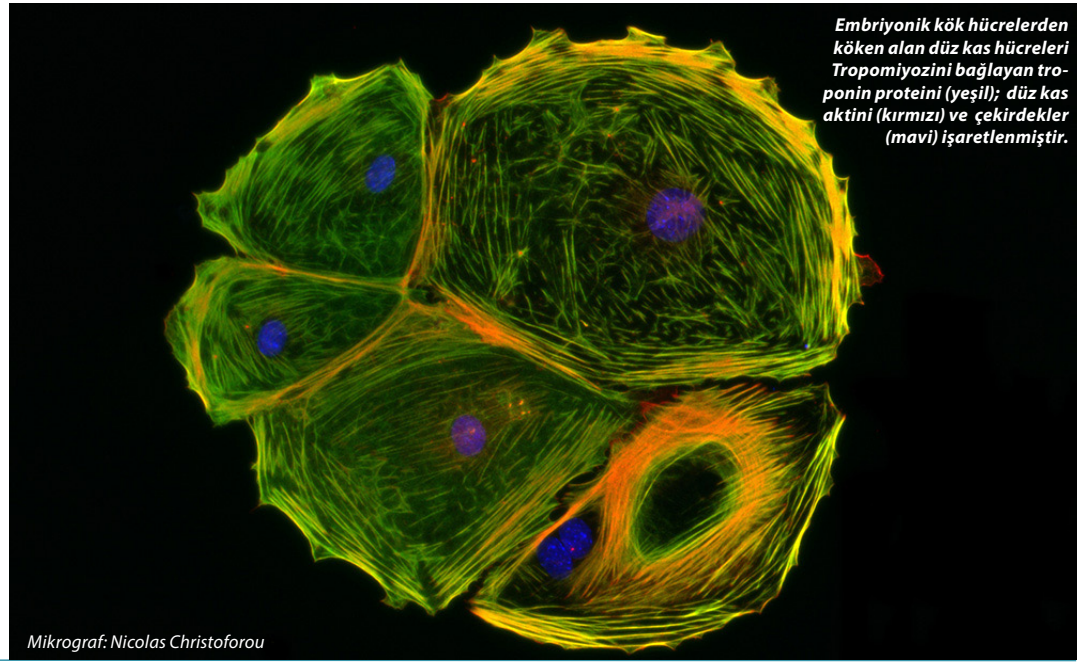
Regenerative Biology and Applications: Cell Differentiation, Tissue Organization and Biomedical Engineering
15-19 Ekim - Hong Kong

2018 Stem Cell Conference, New York Stem Cell Foundation
23-24 Ekim 2018 - New York, A.B.D.

2018-19 yılları içinde ülkemizde düzenlenecek olan kök hücre konulu kongre, sempozyum ve kursları duyurmak için lütfen bize ulaşınız.

info@kokhucrebulteni.com

AYIN FOTOĞRAFI



Embriyonik kök hücrelerden köken alan düz kas hücreleri Tropomiyozini bağlayan troponin proteini (yeşil); düz kas aktini (kırmızı) ve çekirdekler (mavi) işaretlenmiştir.

Mikrograf: Nicolas Christoforou