ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 30
Nisan-Mayıs-Haziran 2019

Editör'den

Alp Can

Yılda Dört Sayı ile Yeni Döneme Merhaba...

KHB'nin **30. sayı**sıyla hepinize tekrar merhaba.

Anımsayacağımız üzere 29. sayımızın **Editör'den** köşesinde duyurduğumuz gibi yayın aralıklarımızı iki aydan üç aya çıkardık. Okumakta olduğunuz bu sayı bunun ilk örneğini oluşturuyor. Bir başka deyişle, sizlerden 3 ay uzak kalmış olduk.

Bu süreç içinde kök hücre dünyasında yine önemli gelişmelere tanık olduk; bunlardan sizin için seçtiklerimizi bu sayıda ve önümüzdeki sayılarda paylaşıyor olacağız.

Bu sayıya ilk olarak Cell'de Das ve ark. tarafından yayınlanan ve erişkin kalbinde kardiyomiyosit yenilenmesinin hangi koşullara bağlı olduğuna ilişkin önemli ipuçlarının bulunduğu çalışmayı **Dr. Ferda Topal Çelikkan**'ın kaleminden **KHB** okurları için sizlere sunmak istedik. Ardından **Doç. Dr. Sinan Özkavukcu** yakın zamanda Çin'den Dr. H. Jiankui'nin genetik düzeltmeyle dünyaya gelen iki bebeğin ardından Colombia Üniversitesinde gelişim biyoloğu olan Dr. Dieter Egli'nin CRISPR/Cas9 teknolojisiyle insan embriyoları üzerinde yapılan deneyleri özetliyor ve yorumluyor. Daha sonra **Dr. Selda Kahveci**'nin kaleminden uPK hücreleriyle son birkaç yılda yapılan ve yapılması düşünülen kilnik çalışmaların bir özetini ve bununla ilişkili olarak geçtiğimiz günlerde Japon Sağlık Bakanlığının aynı hücrelerle iki klinik uygulama için verdiği izin haberini sizlerle paylaşmak istedik. Bir başka yazıda yine **Dr. Ferda Topal Çelikkan KHB** okurları için Sorrells ve ark. ile Boldrini ve ark.'nın erişkin beyninin hipokampüs bölgesindeki nörogeneze ilişkin bulguları özetleyip yorumladı. Bu konuyu Ayın Fotoğrafı bölümünde de görebilirsiniz.

Son olarak; 23-24 Şubat 2019 tarihlerinde gerçekleşen **İÜKÖK 4.Kök Hücre ve Uygulamaları Sempozyumu**'nun tanıtımı ve topluluğun tanıtımı **Tuba Çan** tarafından özetlendi.

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

31. sayıda buluşuncaya kadar hoşça kalın...

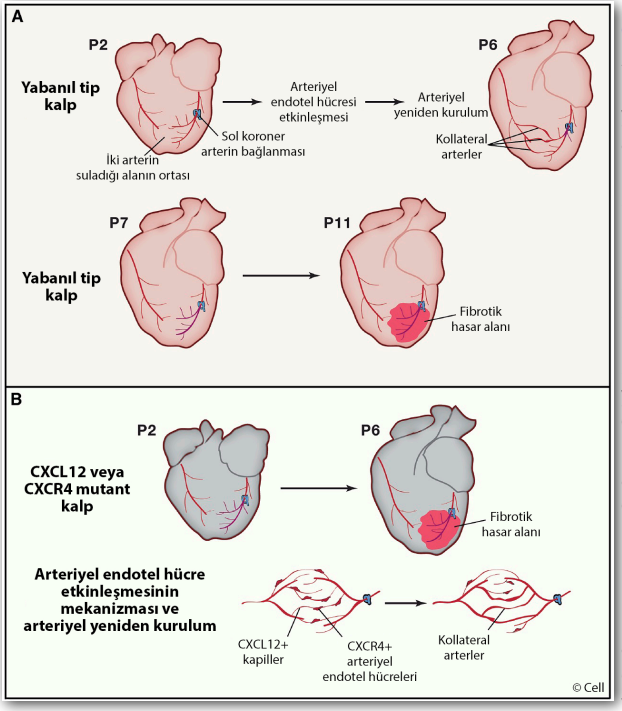
Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Ferda Topal Çelikkan

Hasar Sonrası Kalbin Yenilenmesinde Yeni ve Önemli Bulgular.

Erişkin memeli kalbi hasardan sonra çok az düzeyde iyileşme gösterirken yeni doğan kalbi büyük bir hasar sonrası tamamıyla düzeliyor. Zebra balığı ve yeni doğan fareler büyük hasar sonrasında bile kalplerini onarabildiler. Ancak erişkin memeli kalbi bu yenilenme potansiyelinden yoksundur. Bu durum bugüne dek birçok kişi tarafından ele alındı ve sayısız bulgu elde edildi [Leach ve ark., Nature 550, 260–264, 2017; Bassat ve ark., Nature 547, 179–184, 2017; Mohamed ve ark., Cell 173, 104–116, 2018]. Bunlar arasında umut verici bir yaklaşım da başarılı kalp yenilenmesinin altında yatan mekanizmaları incelemek ve bu mekanizmaları yenilenme yeteneğini geri kazandırmak amacıyla yetişkin kalbine uygulamaktı [Tzahor ve Poss, Science 356, 1035–1039, 2017].

Stanford Üniversitesinden **Das ve ark**. tarafından yapılan ve **Cell**'de yayınlanan yeni bir çalışmada yeni doğan kalbindeki kollateral arter gelişiminin nasıl oluştuğu ve iyileşmede nasıl bir anahtar mekanizma kullanıldığı ortaya kondu [Das ve ark, Cell 176: 1128-1142, 2019]. Bu yaklaşımla Das ve ark. yenilenme sırasında dolaşım sistemine daha yakından bakmış ve yeni doğan kalbinde miyokard infarktüsü sonrası koroner damarlarda kollateral arter gelişmesinin kalbin yenilenmesine katkıda bulunup bulunmadığını ve bunun nasıl olduğunu araştırmışlar. Kollateral dolaşımın oluşumu birçok organda hasar bölgesinin ötesinde kan akımını düzenlemek için hasara karşı bir yanıt olarak oluşmakta. Koroner arter kollaterallerinin oluşumu miyokard infarktüsünden sonra iyileşmeyle sürecinde gerçekleşmekte [Habib ve ark. Circulation 83, 739–746, 1991]. Yeni damar oluşumu zebra balığında kalbin onarımında anahtar bir role sahip ve başarılı bir yenilenme için gerekli [Marin-Juez ve ark, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 113, 11237–11242, 2016] ve bu durum yenidoğan kalbinin yenilenmesi sürecinde de benzer bir mekanizma olabileceğini düşündürmekte. Das ve ark. bu çalışmada miyokard infarktüsü oluşturulmuş iki günlük yeni doğan farelerde kollateral ağı oluştuğunu göstermişler; ancak bu yenilenme yanıtı doğum sonrası yedinci gün ve sonrasında ortadan kaybolmakta (***Resim 1A ve 1B***). Araştırmacıların organın bütününü yüksek çözünürlükte görüntüleme yaklaşımı ayrıntılı biçimde kollateral arterleri göstermelerini sağlamış. Bununla "**arterlerin yeniden kurulumu**" olarak adlandırılan kollateral oluşumunda yeni bir damarlanma modelinin ayrıntılı tanımlanması sağlanmış. Arterlerin kurulumu sırasında tek bir endotel hücresi kollateral arterlerde çoğalmadan ve birleşmeden önce mevcut kılcal damarlar boyunca göç etmekte. Bu süreç doğum sonrası normal damar oluşum sürecinden biraz farklı. Erişkin kalbinde yenilenmeyi artırmak için kollateral arter gelişiminden önce yanıtlanması gereken iki soru kalmıştı. İlki; miyokardın başarıyla yenilenmesi için kollateral arter gelişimi gerekli midir? İkincisi, hasar sonrasında kollateral arter oluşumunu başlatan sinyal yolları nelerdir ve bunlar erişkin kalbinde etkili olacak mıdır? Bu soruları ele almak için Das ve ark. gelişim sürecinde koroner endotel hücresinin göçünde rol oynadığı gösterilen **CXCR4**/**CXCL12** sinyalinin rolünü araştırmış. Bu sinyaller ilk oluşan damar yapılarında değil, damar yapılarını geliştirecek olan için koroner arter endotel hücrelerinin aktive olmaları için gerekir. Bu olgunlaşma CXCL12'nin epikardiyumdan gelmesinden, CXCR4'ün koroner arter endotel hücresinde ifade edilmesinden kaynaklanmakta. Öyle ki; bu sinyal düzeninin bozulması farelerde geç gebelik döneminde ölüme neden olmakta [Cavallero ve ark., Dev. Cell 33, 469–477, 2015]. Benzer mekanizmaların zebra balığında koroner damar gelişimini düzenlediği bulunmuş [Harrison ve ark., Dev. Cell 33, 442–454, 2015]. Araştırmacılar bu bulgulara dayanarak hasarlı yeni doğan kalbinde arterlerin yeniden kurulumunda CXCR4/CXCL12 sinyalinin tekrar konumlandırıldığını göstermişler. Miyokard infarktüsü sonrası damarların sulama alanında endotel hücrelerinin CXCL12 sentezini ve kapiller yatağını oluşturmak için CXCR4 ifade eden kapiller endotel hücrelerini artırdığını göstermişler. CXCL12 ya da CXCR4'ün kapiller endotelinde ifade edilmesi engellenirse arteriyel endotel hücrelerinin kollateral arter geliştirmesi büyük ölçüde azalmakta. Das ve ark. ayrıca yeniden damar gelişimi için ligand/reseptör birleşmesinin gerekliliğini de gösterdiler. Bu sinyal dinamiğinin hasarlanmış yeni doğan kalbinde arteriyel endotel hücrelerinin yeni kollaterallerin oluştuğu damar yatağına göçü için kullanıldığı görülmekte. En önemlisi de; farelerde miyokard infarktüsünden sonra iyileşme yeteneğinin bozulmamış CXCR4/CXCL12 sinyal iletimlerine bağlı olduğu kanıtlanmış. CXCL12 ya da CXCR4 sinyallerinin kaybının hasar sonrası ejeksiyon fraksiyonunu tekrar düzenleyememesiyle sonuçlandığı saptanmış. Ayrıca araştırmacılar, CXCL12 enjeksiyonun erişkin fare kalbinde miyokard infarktüsü sonrası koroner kollateral oluşumunu artırdığını ortaya koymuşlar (***Resim 1B***) [Goldstone ve ark. J. Cardiovasc. Transl. Res. 11, 274-284, 2018]. Bu bulgular büyük bir tedavi potansiyeli taşıyan ve klinik uygulamaya katkı sağlayabilecek önemli bir adım.



CXCL12/CXCR4 sinyalleri doğrudan kardiyomiyosit çoğalmasını uyarır mı; yoksa hasar bölgesine diğer uyarıcı faktörleri getiren kollateral arterlerin gelişmesi yoluyla mı oluşur? Hasarlı bölgeye giden kan akımını düzenleyen damar yapısı ve miyokard arasında bir etkileşim var mı? CXCL12'yi ifade eden ve miyokard infarktüsünden sonra da hasarlanmış olan epikard, hasarlanma sonrası bu mekanizmayı güçlendirmek için kullanılabilir mi? Erişkin kalbinin hasar sonrası neden ve niçin koroner kollateral arterleri geliştirme yeteneklerini yitirdikleri sorusu açıklığa kavuşturulmayı beklemekte. Kapiller yatakların erişkinde CXCL12yi ifade etme yeteneğini yitirip yitirmediği ve arteriyel endotel hücrelerinin yanıt olarak etkinleşme kapasitesini koruyup koruyamaması henüz açıklığa kavuşturulmamış durumda. İleriki araştırmalar, erişkin memeli kalbinin hasar sonrasında çok sınırlı düzeyde kurtarma kapasitesini arttırma stratejilerinin ortaya konulmasını zorunlu kılıyor.

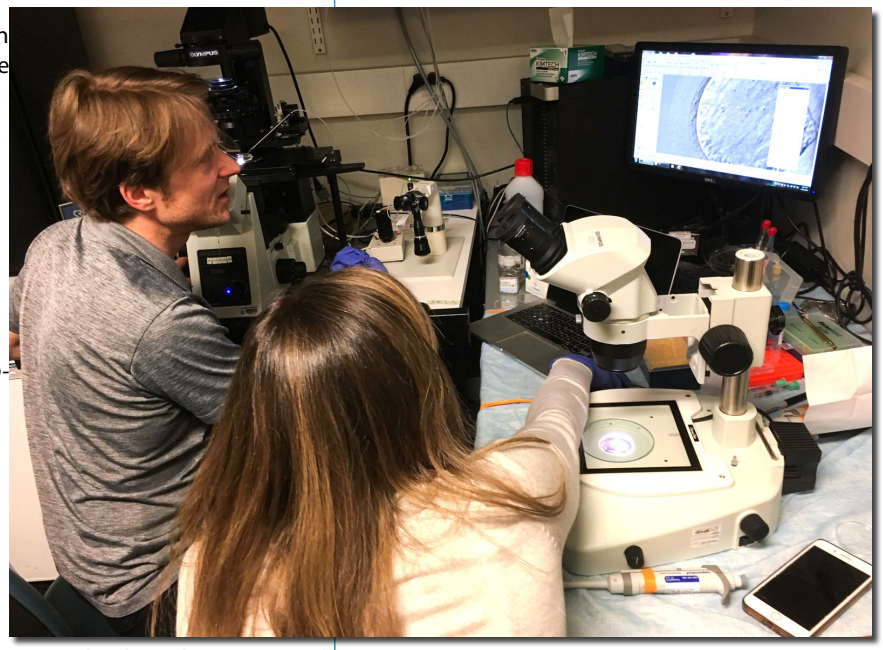
Teknik ve Uygulamalar

Sinan Özkavukcu

Pandora'nın Kutusu. İnsan Embriyoları Üzerinde Gen Kurgulama Çabaları…

Yunan mitolojisine göre ateş cennetten çalınınca tanrıların tanrısı Zeus dünyaya intikam olarak elinde bir kutu taşıyan Pandora'yı sunar. Hiç açılmaması tembih edilen bu kutuyu Pandora dayanamayarak açar ve dünyaya hastalıklar, ölüm ve diğer kötülükler yayılır. Pandora hatasını anlayıp kutuyu kapattığında ise geride, dışarı çıkma fırsatı bulamayan bir özellik kalmıştır: **UMUT**. İnsanlığın doğayla mücadelesinde, içinde bulunduğu çaresiz duruma açıklayıcı bir tanımlama getirmeye çalışan antik çağ hikâyecileri böylece modern dünyaya "öngörülemeyen birçok soruna yol açacak bir şeyi başlatmak" anlamına gelen, bu yazının başlığını miras bırakmıştır.

Tıp tarihinde bugüne dek hiç dokunulmayan bir bölge olan genetik kodlarımız günümüz teknolojisi kullanılarak değiştirilebilmektedir. Bu teknoloji tüm hastalıkların en temel kaynağına müdahale etme imkânını bize sunmakta, ancak aynı zamanda sonuçları öngörülemez uygulamaların da birer birer gün yüzüne çıkmasına yol açmaktadır. Düzenli aralıklarla bölünmüş palindromik tekrar kümelerinin (İngilizcede **CRISPR** şeklinde kısaltılır) **Cas9** enzimi kullanılarak değiştirilebilmesi, genom düzenleme teknolojisini kolaylaştıran bir yöntem olarak son dekatta popülarite kazandı. Bir kez zincirlerinden kurtulan yöntem geniş kullanım alanı buldu ve kısa sürede herkes tarafından en mahrem kabul edilen insan embriyolarına da dokundu. Hatırlanacağı üzere kısa süre önce Hong Kong'da düzenlenen bir kongrede Çin Halk Cumhuriyetinden Dr. **He Jiankui** adlı araştırmacı ve ekibi, bu yöntemle HIV virüsüne dirençli gende yaptıkları ve "gen cerrahisi" adını verdikleri teknikle oluşturulmuş embriyoların ikiz gebelikle ve doğumla (Lulu ve Nana) sonuçlandığını duyurdu. Öngörülemeyen sonuçlara sahip bu teknolojinin, daha önceki ve mevcut embriyo çalışmalardan farklı olarak, yaşayan bireylerin oluşumuyla sonuçlanması, dünyada büyük ses getirdi ve temel çalışmaların ne kadar emekleme aşamasında olduğunu bizlere bir kez daha gösterdi. Bilim dünyası, etik ve yöntem açısından He Jiankui'yi gerektiği gibi eleştirdi, ancak insan embriyoları üzerinde genom düzenleme konusunda daha hızlı yol alınması ihtiyacı da ortaya çıkmış oldu.



Bu çalışmaların en yenilerinden birisi internet haber sitelerinden npr.org'da (*National Public Radio*) geniş yer buldu. Yöntemi tüm ayrıntısıyla bir öykü kıvamında aktaran haber, Colombia Üniversitesinde gelişim biyoloğu **Dr. Dieter Egli**'nin laboratuvarlarına konuk olarak CRISPR/Cas9 teknolojisiyle insan embriyoları üzerinde yapılan deneyleri basit bir dille okuyucularına sunmakta.

NPR haberinde; gelecekte tıbbi tedavilere yol açabilecek bir teknolojinin emekleme basamakları büyük bir umut olarak lanse ediliyor ve geçen Kasım ayında yaşanan sansasyonel gelişmeden yola çıkarak Egli'nin çalışmalarını tamamen araştırma amaçlı yapıldığını vurguluyor. Yine de daha ileri basamaklar için (bir insanın geliştirilmesi vurgulanarak) bir açık kapı bırakmayı da ihmal etmiyor. Egli, retinitis pigmentoza (RP) adlı genetik geçişli bir hastalığı taşıyan ve hayata gelmeleri durumunda görme kaybı yaşayacak bu embriyoları tedavi etmeyi hedefliyor. Buna sebebiyet veren bir gen hasarı tanımlanmış ve bundan mustarip bireylerin bu hastalığı çocuklarına aktarması söz konusu. Dr. Egli geliştirmeye çalıştığı yöntemle RP hastalarına bir umut ışığı olmayı amaçlıyor. Hedefi son derece kutsal olmakla birlikte, yöntemin etkinliği ve daha da önemlisi güvenliği konusunda derin bir araştırma gerektiğini ifade ediyor.

Öte yandan, Dr. Dieter Egli bu konuda oldukça duyarlı ve sorumluluk sahibi olduğu izlenimi verse de karşıt görüşlere sahip pek çok meslektaşı var. Etik açıdan ortaya konan görüşler, yöntemin bilimsel ilerlemesinden daha fazla ses getirmekte. Egli de bu duyarlılığını göstermek ve çalışmalarını şeffaf bir zeminde sürdürmek adına davet etmiş NPR haber kuruluşunu laboratuvarına. RP nedeniyle görme duyusunu kaybetmiş bir bireyden alınan ve hastalığı taşıyan spermler, daha önce dondurularak saklanmış sağlıklı ovositlere, CRISP genom düzenleyici kimyasallarla birlikte enjekte ediliyor ve her ayrıntı heyecanlı bir anlatımla tarihe not düşülüyor. Amaç; mutant spermde hedef alınan RP geninin CRISPR ile kesilmesi ve kesilen yerin, ovositteki sağlıklı kopyanın şablon olarak kullanılarak uygun biçimde onarılması. Bakıldığında Portland'da, Oregon Sağlık ve Bilim Üniversitesi'nden Shoukhrat Mitalipov'un pek çok gen üzerinde yaptığı deneylerin devamı niteliğinde bu hipotez gibi gözüküyor. NPR'nin muhabirleri eşliğinde toplam 15 ovosite enjeksiyon uygulanıyor ve günün sonunda laboratuvar toparlanırken bu teknolojinin lehine ve aleyhine görüşler eşliğinde yazı son buluyor.

Görüşler oldukça geniş bir yelpazede… Pek çokları tarafından bu teknolojinin araştırma amaçlı bile olsa uygulanmaması gerektiği vurgulanıyor. Yararlarını savunan çoğunluk, kalın vurgularla "ama ve ancaklarla" sözü etik konulara getirerek, araştırmaların önünün kesilmemesi gerektiğini vurguluyor.

Pandora'nın kutusu bir kez açıldı mı buradan geriye dönüş zor görünüyor. Öngörülemeyen birçok soruna yol açacak şeyler elbette her zaman kötülükle ilişkilendirilmemeli. Modern dünya, bilimin önderliğinde insanlık için doğru uygulamaları ortaya koyacak verileri, eldeki bilgiler eşliğinde akıl süzgecinden geçirir, öngörülemeyen sonuçları hesaplar ve bir yarar-zarar terazisinde değerlendirir. Sütten ağzı yanan yoğurdu üfleyerek yer misali; günümüzde, ABD Ulusal Bilim, Mühendislik ve Tıp Akademileri, Dünya Sağlık Örgütü ve diğer kuruluşlar, bilim insanlarının insan embriyolarında, güvenli ve etik olarak nasıl genom düzenleme yapmaları gerektiği konusunda ayrıntılı kılavuzlar geliştirmeye çalışıyorlar.

Sağlık teknolojisinde geliştirilen pek çok modalite, görüntüleme yöntemi, tanı aracı, tedavi seçeneği ve ilaç; çoğu zaman hastaların sadece yakınmalarını gidermeye yetebilmiş, ancak hastalığın kökenlerine etki edememiştir ve insanlık kutuda saklı kalan umuda olan yolculuğunu sürdürmüştür. Her zaman hastalıkların en temeline inmek, çözüme ulaşma yolunda en etkin yol görüldüğünden; organlara, dokulara, hücrelere, moleküllere doğru olan yolculuk hiçbir zaman sona ermeyecektir. Bu yolculuğun en derinlerinde saklı gizlerin ise genlerimizde olduğunu bilir ve eğer genlere etki edebilirsek hemen her sorunun kaynağına inebileceğimizi düşleriz. Pandora'nın kutusunda en derinlerinde yer alan umuda ulaşmak için araştırmaların etik kaygıları da gözeterek devam etmesini diliyoruz.

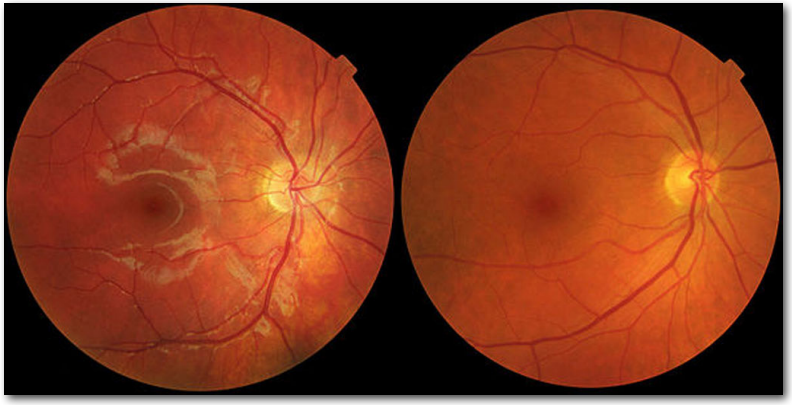
Haberler

Selda Kahveci

uPK Hücrelerinin Klinik Kullanımı Artıyor...

2006'dan bu yana geçen 13 yıllık süreçte, uyarılmış pluripotent (uPK) kök hücreler, rejeneratif tıbbı yeniden programlamak üzere geliştiriliyor ve bunun için birçok çalışma yürütülüyor.

Geçen ay yapılan bir cerrahi işlemde, Kyoto Üniversitesi'nden beyin cerrahları uPK hücrelerinin hastalığı tedavi edip edemeyeceğini test etmek için bir Parkinson hastanın beynine 2,4 milyon hücre nakletti. Bir donörün periferik kan hücrelerinden türetilen bu hücrelerin dopamin seviyelerini arttıracağını ve hastanın semptomlarını iyileştireceğini düşündükleri için dopaminerjik öncü hücrelere yeniden programlandığı belirtildi. Benzer tarihlerde Japon bilim insanları kalp hastalıkları ve gözdeki makula dejenerasyonundaki (sarı leke hastalığı) etkilerini incelemek için klinik çalışmalar başlattı. Dünyanın çeşitli klinikleri-nden gelen haberler uPK hücrelerinden birçok tür hücreye dönüşüm gerçekleştirerek endometriyozis'den omurilik yaralanmasına kadar farklı türde klinik durumlar için tedavi seçeneklerinin denendiğini göstermekte. 2014 yılında Kyoto Üniversitesi'ndeki kök hücre biyoloğu **Jun Takahashi** (Riken Enstitüsünden Masayo Takihashi'nin eşi), makula dejenerasyonu olan bir kadına kendi hücrelerinden türetilmiş uPK hücrelerinden üretilen retina hücresi nakli gerçekleştirdi. Tedavi edilen kadında belirgin bir iyileşme gözlenmedi ancak "**uPK hücrelerinden türetilen hücrelerin güvenliği onaylandı**" ifade edildi. Geçen yıl 5 ayrı hastaya daha uPK hücrelerinden türetilmiş retina hücresi nakledilmişti. Bunlardan birisinde yaşamı tehdit etmeyen ama ciddi bir yan etki çıktı.



Önümüzdeki yıl kalp hastası olan üç kişiye uPK hücrelerinden köken alan kardiyomiyosit hücresi tabakaları nakledilecek. **Dr. Takahashi** 2022'ye kadar 6 Parkinson hastasına daha uPK hücresi kökenli hücre nakledileceğini belirtmekte, ancak sonuçları görmek için henüz erken olduğunu da eklemekte.

Bazı araştırmacılar uPK hücrelerinin rejeneratif kapasiteye sahip olup olmadığını belirlemek için klinik çalışmaların sonuçlarını beklerken, diğerleri terapötik olarak nasıl kullanılacağına ilişkin preklinik çalışmalar ile ilgileniyor. Örneğin, geçtiğimiz günlerde Los Angeles Üniversitesi'ndeki kök hücre biyoloğu **Dr. April Pyle**, kas güçlendirici proteini – distrofin- kodlayan gendeki bir mutasyonun neden olduğu Duchenne kas distrofisini tedavi etmede umut verici bir yaklaşım gerçekleştirdi. Dr. Pyle ve ark, insan uPK hücrelerindeki geni onarmak için CRISPR-Cas9'u kullandı, onları iskelet kası hücrelerine çevirdi ve bunları distrofin eksikliği olan farelerin kasına enjekte etti. "kas liflerinde distrofini restore ettiğimizi görebildik" diye açıklamada bulundu.

Aslında bu hücrelerin yeni bir doku ortamında, diğer hücrelerin rollerini üstlenmesini sağlamak başka bir konu. Örneğin, kalpte yeni kök hücrelerin diğer hücrelerle elektriksel olarak dengelenmesi gerektiği bulundu. Kültür ortamında insan uPK hücrelerinden türetilmiş kalp kası hücreleri üzerinde yapılan deneylerde, hücrelerin geliştikçe elektrikle indüklenen kasılmalara maruz kalmasının, hücrelerin daha hızlı olgunlaşmasına katkı verdiği ve in vivo iş yükünü daha iyi idare edebildiklerini göstermekte.

uPK hücrelerinden türetilmiş hücrelerin dokuya yamanmasıyla ilgili diğer bir problem, hücrelerin kanseri tetikleyebileceği riskini taşıması. **Takahashi ve ark**. aşırı büyümeye eğilimli olan hücreleri elimine etmek için nakledilecek hücreleri filtrelemiş ve farklılaşmamış olanları farelere vererek tümörojeniteyi test etmişler. Yine de, "**tümör oluşma olasılığını tamamen ortadan kaldıramıyoruz**" diyen Keio Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden kadın hastalıkları ve jinekoloji profesörü olan **Dr. Tetsuo Maruyama**, bu tür işlemlerin örneğin göz veya uterus gibi yaşamsal olmayan organlarda denenmesi gerektiğini düşünüyor. Kısa süre önce uPK hücrelerinden sağlıklı uterus hücreleri üretmeyi başardığı ve bunları endometriozisin oluşumunda inceleyip insan endometriyumunu oluşturarak bunun klinikte kullanmanın yollarını planladığını belirtildi.

Satışa hazır uPK hücreleri terapileri, sadece akademisyenlerin değil, endüstrinin de ilgisini çekmekte. Örneğin, Avustralya merkezli biyoteknoloji şirketi Cynata Therapeutics, kısa süre önce yama kökenli konak hastalığını (GVHD) tedavi etmek için uPK hücrelerinden türetilmiş mezenkimal kök hücrelerin faz I deneylerini yaptı. Daha önce steroid tedavisine yanıt vermeyen ve kötü bir prognozla karşılaşan GVHD'li 15 hastaya, hücreleri intravenöz olarak uyguladı. Şirket, etkinliği değerlendirmek için henüz çok erken olmasına rağmen 14 kişinin durumlarında kayda değer bir iyileşme gösterdiğinin olumlu bir işareti olduğunu belirtti. Ancak satışa hazır kök hücrelerin üretim maliyetinin tek kişi için üretilen uPK hücresinden çok daha fazla olduğu belirtiliyor. Örneğin; T hücresi immünotedavilerinde (FDA tarafından ikisi onaylanmış durumda) hasta başına maliyetin 500.000 Amerikan doları olduğu biliniyor.

Bilindiği gibi Japon hükümeti, uPK hücresi bankası geliştirmek için 250 milyon dolarlık bir bütçe ayırmış durumda. Bu hücrelerin yeniden programlanması üzerine immün uyumluluk göz önünde bulundurularak mevcut insan lökosit antijen (HLA) tiplerinin geniş bir kümesini kapsayan tasarım gerçekleştirdi. Bu durumu, Wisconsin merkezli bir firma olan Fujifilm Cellular Dynamics'te uPK hücrelerinin yeniden programlanma direktörü **Amanda Mack**, hastaya özgü hücreleri ve rastgele seçilen hücreleri kullanmayı "bir tür ara formül" diyerek özetliyor. Bu banka sayesinde Japon nüfusunun %70'nin gereksinimlerinin karşılanabileceği hesaplanmakta.

Özetle; araştırmacılar, hâlâ bu hücrelerin tedavide yerlerini ve etkinliklerini belirleyeme çalışıyorlar. Şikago Üniversitesinden **Dr. J. Rehman**, "Klinik uygulamalara ne kadar yaklaşırsak, önümüze çıkacak zorlukları o kadar net anlayabiliriz" diyor ve "bunun bilimsel keşif için çok normal bir süreç olduğunu düşünüyorum" diye ekliyor.

Haberler

Alp Can

Japonya'da Omurilik Yaralanmalarında ve Kornea Oluşturmada Kullanmak Üzere uPK Hücrelerine Onay Çıktı...

Japon Haber Ajansının Kyoto'dan bildirdiği habere göre, Japonya Sağlık Bakanlığı, geçtiğimiz günlerde iki önemli klinik denemeye izin verdi. İlki Keio Üniversitesinden **Prof. Hideyuki Okano** ve ekibinin uPK hücrelerinden farklılaştıracakları nöronları omurilik yaralanmalarında kullanmak üzere izin almasıydı. İlk aşamada spor veya trafik kazasında yaralanan 4 hasta üzerinde deneme yapılacağı bildirildi. Dr. Okano bundan önce paralize bir maymun üzerinde yaptığı deneylerinin başarıyla sonuçlandığı göstermişti. İnsan üzerinde yapacakları uygulamada hücreleri kazadan 2 ve 4 hafta sonra vermeyi planladıklarını, bu süreçlerin iyileşme için en uygun süreler olduğunu belirtmekteler. Önce 2 milyon hücrenin deneneceğini daha sonra bu sayıyı 10 milyona kadar çıkaracaklarını belirten Dr. Okano Japonyada her yıl yaklaşık 5000 omurilik yaralanması olgusuyla karşılaşıldığını, toplam hasta sayısının da 100.000 civarında olduğunu; ancak bu hastalarını çoğunun kronik aşamada olduğunu ve hücresel tedavi için uygun aday olmadıklarını ifade etmekte.

Öte yandan; Osaka Üniversitesinden **Prof. Koji Nishida** ve ekibinin uPK hücrelerini insan korneasını onarmak için kullanılmak üzere testler yapma talebini onayladı. Böylece, Japon araştırmacıların aldığı izin uPK hücrelerinin insanda tedavi amacıyla verilen 6. izin oldu. Araştırmacılar, uPK hücrelerle ürettikleri 0,05 milimetrelik çok ince, yapay kornea parçalarını hastalara naklederek korneada limbal kök hücre yetmezliği olan ve 20 yaşının üzerindeki 4 hastada kullanmayı amaçlıyor. Ekip klinik testlerin ardından ilk nakil uygulamasını Mayıs-Haziran 2019'da yapmayı planlıyor.

Kök Hücre Biyolojisi

Ferda Topal Çelikkan

Soruları ve Kanıtlarıyla Erişkin İnsanda Nörogenez

Erişkin beyninin öğrenme ve hafıza merkezi olan hipokampüste nörogenez dendiğinde yeni nöronların yaşam boyu gelişimini anlarız. Bu süreç hakkında edindiğimiz bilgilerle hipokampüsün nasıl çalıştığı; insanın bilişsel (kognitif) düzeyi, bilişsel yaşlanma, Alzheimer hastalığı veya depresyon gibi hipokampüsün işlev kaybının altında yatan yapısal durumlar konusundaki düşüncelerimiz de değişir.

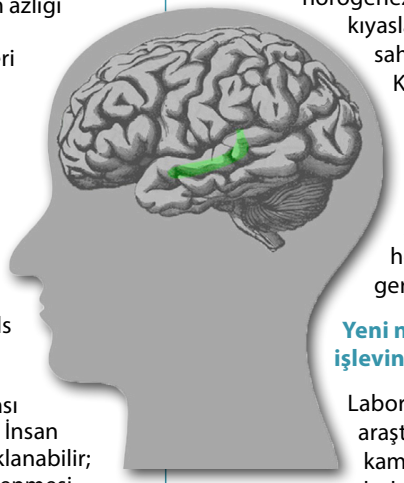
2018 yılında birkaç hafta arayla yayımlanan iki önemli çalışma erişkinde nörogenez konusundaki farklı bilimsel görüşleri yeniden ortaya çıkardı; bunun üzerine Kempermann ve ark. daha önce yapılan çalışmalar ve bilgiler ışığında bu görüşleri ve sonuçları karşılaştırdı. Gruplardan bir tanesi olan Boldrini ve ark. insanda nörogenezin yaşam boyu süregeldiği sonucunu raporladılar. Sorrells ve ark. ise insanda hipokampüsün dentat girusundaki nörogenezin çocukluk çağında oldukça azaldığı ve erişkinde saptanamayan düzeylere düştüğü sonucunu yayımladılar.

Erişkin insan beyninde nörogenez sürüyor mu?

Eriksson ve ark. 1998 yılında hayvan deneylerinde daha önce uygulanmış bir yöntemi ilk kez insan hipokampüsü için altın standart olarak uyguladılar. Bu çalışmada hücre çoğalmasını etkilediği düşünülen herhangi bir tedavi almayan ve tümör evrelemesinde timidin analoğu olan bromodeoksiüridin infüzyonu yapılan hastaları belirleyerek, bu hastaların post mortem dokuları analiz edildi. Daha önce sıçanın hipokampüsünde gösterilen nörogenezis bu kez beş erişkin insanın beyninden alınan örneklerde de aynı bölgede gösterildi. Ancak kullanılan yöntemde BrdU, IdU ve CldU gibi timidin analoglarının ya da 14C'nın DNA'ya bağlanması mitoz süresince gerçekleştiği için sonuçların başka bir işaretleme yöntemiyle de desteklenmesi gerekir. Bunun üzerine insan beyninde postmortem olarak hücrelerin ifade ettiği proliferasyon belirteçlerini göstermek için immünsitokimyasal olarak birçok çalışma yapıldı. **Sorrells ve ark**. ila **Boldrini ve ark**.'nın çalışmalarının temel sonucu nöroblast olarak da bilinen ara öncü hücre belirteçleri olan **DCX** (***doublecortin***) ve **PSA-NCAM** (***polysialylated neural cell adhesion molecule***)'nın tek tek ya da birlikte ifadelendikleri bulgusuna dayanmakta. **Sorrells ve ark**. ile diğer birçok çalışma, yaşla ilişkili belirteçlerin örtüşmesinde azalmaya ve proliferasyon yapan hücrelerde keskin bir düşüşe işaret etmekte. **Boldrini ve ark**. belirteç ifade eden hücrelerle yaş artışı arasında bir ilişki olmadığını ortaya koydular.

Nörogenez çalışmalarında belirteç ifadeleri gerçeği ne kadar yansıtıyor olabilir?

Sorrells ve ark.'nın sonuçları, hücrelerin morfolojik özelliklerine, DCX ve PSA-NCAM belirteçlerinin saptanamaması üzerine nörogenezin azlığı ya da olmadığı şeklinde sonuçlandı. Oysa, **Boldrini ve ark**. aynı belirteçleri gösteren çok sayıda hücre saptadılar ve bunu nörogenez kanıtı olarak ortaya koydular. Proteinlerin doğru saptanmasında önemli bir faktör de kişinin ölümü ile beyin dokusunun fikse edilmesi arasında geçen süredir. Sıçanlarda yapılan kontrollü postmortem çalışmalarda DCX proteininin ölümden sonra hızla bozulduğu göstermekte. Sorrells ve ark'nın makalesinde birçok denek ölümden sonra '48 saatten az" beklerken, Boldrini ve ark'nın ölüm sonrası bekleme süreleri 26 saate kadar çıktı. İnsan materyalleri yıllarca fiksatif içinde saklanabilir; ancak PSA-NCAM proteininin maskelenmesi %10 formalindeki uzun fiksasyon süresinin sonucu olabilir.



Sorrells ve ark. postmortem çalışmada kontrol grubu olarak epilepsi cerrahisinden elde edilen dokuları incelediler. Bu dokuların elde edilmesi nadir ve zor olduğu için ve epilepsi sonucu hipokampüsün yeniden organize edilmiş olması ve nörojenik nişin zarar görmüş olması olasılığı bu hastalardan alınan sonuçların tutarsız olmasına neden olmakta, bu da sonuçları güvenle yorumlamayı zorlaştırmaktadır. Gündeme gelen tartışmanın önemli bir sonucu da insan beynini incelerken bu yaklaşımların ortaya koyduğu zorlukların farkında olunması gerektiğidir.

Yetişkin insanlarda DCX$^+$ veya PSA-NCAM$^+$ hücrelerin varlığının niceliksel değerlendirme sonuçlarını daha önce birkaç grup raporlamıştı. **Boldrini ve ark**. bu analizlere uygun stereolojik yöntemi uygulayan ilkler arasındadır; ancak uygulama insanlardan elde edilebilen doku örneklerinde oldukça zordur. Birçok çalışmada, erişkin dönemde DCX$^+$ hücrelerin sayısındaki düşüşün ve karbon belirlenmesiyle yeni nöronların gelişiminin azaldığı şeklindedir. Öte yandan, **Boldrini ve ark**'nın bazı deneklerde bildirdiği nöroblastların sayısında bireyler arası büyük değişkenlik saptanmıştır.

Türler arası farklılıklar göz ardı edilmemelidir

İnsan beyninde nörogenezin tek göstergesi olarak DCX ve PSA-NCAM belirteçlerinin ifade edilmesinin gösterilmesi yeterli olmayabilir. Ayrıca farelerde yeni nöronlar tüm postmitotik olgunlaşma periyodları boyunca DCX$^+$ değildir ve sıçanlarda nöronların daha hızlı olgunlaşması nedeniyle daha yüksek nörogenez oranlarına rağmen farelere kıyasla daha az DCX$^+$ hücreye sahiptir (**Snyder et al, 2009**). Kalretinin farelerde bu dönem için daha iyi bir gösterge gibi görünmektedir. Farklı türlerde (ve bireyler arası) belirteçlerin ifade dinamikleri ve sürelerinin de farklı olması her zaman akılda tutulması gereken bir noktadır.

Yeni nöronların hipokampüs işlevine katkısı nedir?

Laboratuvarda yapılan biz dizi araştırma, yeni nöronların hipokampüs işlevine nasıl katkıda bulunduğuna ilişkin tabloyu tamamlamaya katkıda bulundu (Abrous ve Wojtowicz, 2015; Christian ve ark, 2014). Bu çalışmalar yetişkin nörogenezinin kendi başına öğrenme için değil, daha ileri düzeyde işlevsellik için gerekli olduğu görüşünü desteklemekte. **Rakic 1985** yılında erişkin hipokampüsünde nörogenezin mümkün olamayacağını iddia etmişti; "çünkü yetişkin insan beyni, hesaplama görevlerini yerine getirebilmek için plastisiteye ihtiyaç duyar" demekteydi (Rakic, 1985).

Yeni kuramlar ise "insan beynini bu kadar esnek ve başarılı kılan inanılmaz plastisiteye sahip olması" üzerine yapılandırılmaktadır. Asıl soru şudur: yeni nöronların bu başarıya katkısı nedir? Nitekim yeni nöronların sinaptik plastisiteye katkıda bulunduğuna ilişkin önemli bulgular yayınlanmıştır (Ge ve ark, 2007; Marin-Burgin ve ark, 2012; Schmidt-Hieber ve ark, 2004). Plastisiteye odaklanan mekanizma, bugüne kadar yayınlanan diğer çalışmalardan farklı olarak nöronların oluşturduğu ağı ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, işlevsel bir fayda için gerekli olan yeni hücre sayısı aslında çok düşüktür.

Evrim açısından bakıldığında

Suda yaşayan ve bazı uçan memeliler dışında karasal tüm memeli türleri arasında erişkin hipokampüsünde nörogenez bulguları saptanmış durumda (Kempermann, 2012) olup hipokampüs nörogenezi söz konusu olduğunda insan ile fare tüm yönleriyle birbirlerine benzer bulunmuştur. Buna göre erişkinde nörogenezinin ortaya çıkış mekanizması, öncü hücre çoğalması ya da ara progenitör hücreler üzerinden değil, azalmış inhibisyon ve yüksek sinaptik plastisiteye sahip olgunlaşmamış nöronların varlığına bağlıdır. Erişkinde nörogenez süreci, memelilerin dişi üreme sistemindeki ovosit popülasyonunu oluşturan kök hücre çoğalmasının sadece yaşamın çok erken döneminde gerçekleştiği şekilde oluşuyor olabilir. Bu süreçte sürekli çoğalan kök hücre popülasyonuna gereksinim yoktur. İnsanlarda "**nörojenik menopoz**" olabilir ve bu aslında yaşa bağlı bilişsel gerilemeye katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak

Erişkin insanda hipokampüsteki nörogenezle ilgili olarak, birçok soru hâlâ yanıtsızdır; ancak tür farklılıkları ilgi çekici ve önemlidir. **Sorrells ve ark**.'nın çalışması bize hayvan çalışmalarından elde edilen bulguların insanda birebir karşılığının olmadığını hatırlatırken Boldrini ve ark.'nın çalışmaları erişkin hipokampüsünde minimal ya da saptanamayan nörogenezini daha ayrıntılı bir şekilde sorgulayan, aynı zamanda bu tür araştırmaların nörogenez parametrelerini plastisitenin diğer özelliklerine, sağlık ve hastalıktaki davranışlara bağlayan, daha nicel bir analize doğru gelişeceği yönünde işaretler ortaya çıkarmaktadır.

Erişkinde yeni nöronların akıbetini araştırmak için ek yöntemlere gereksinim olduğu açıktır. Yetişkin nörogenezinin in vivo sürecini izleme yöntemleri, özellikle farklı koşullar altında ve patolojide değişikliklerin değerlendirilmesi için çok değerli olabilir. Yine de bu alan günümüze gelene kadar oldukça uzun bir yol kat etmiş ve insan beyninde yetişkin nörogenezinin varlığını destekleyen kritik ve çok yönlü kanıtlar toplanmıştır. İnsanın evrimi, birey için gerekli olan plastisite düzeyini sağlamak için hipokampüste hücre çoğalmasını ve kritik olgunlaşma sürecini dengelemek için çok etkili yollar bulmuş olabilir.

Kongreler, Sempozyumlar

Tuba Çan

İÜKÖK 4. Kök Hücre ve Uygulamaları Sempozyumu Yapıldı...

23-24 Şubat 2019 tarihlerinde gerçekleşen **İÜKÖK 4.Kök Hücre ve Uygulamaları Sempozyumu**'nun üzerinden yaklaşık bir ay geçmiş bulunmakta. Kök hücre hakkında her şeyin konuşulduğu bu sempozyumda, birbirinden değerli öğretim üyeleri çalışmalarını, tedavi yöntemlerini, araştırmalarını aktardı. Kök hücre bağışı hakkında gerçekleşen oturumlar ile farkındalık oluşturulmaya çalışıldı. Kök hücre bağışının öneminden, nasıl bağışçı olunabileceğinden söz edildi.

Kök hücrenin hasarlı organa nasıl ve ne zaman verileceği, kök hücre uygulaması sonrası vücudun göstereceği etki, tam anlamıyla yanıt bulunamayan sorular konuşuldu. Bilim dolu bir hafta sonu birbirinden değerli hocalarımız Prof. Dr. Alp Can, Prof. Dr. Tulga Ulus, Doç. Dr. Fatih Kocabaş, Prof. Dr. Mehmet V. Karaaltın, Prof. Dr. Utku Ateş, Prof. Dr. İbrahim M. Tuğlu, Prof. Dr. Meltem Özgüner, Prof. Dr. Engin Ulukaya, Prof. Dr. Tunç Akkoç, Prof. Dr. Fatma Oğuz, Prof. Dr: Sevgi Beşışık, Dr. Burak Mergen, Doç. Dr. Ayşegül Karaaltın ve Prof. Dr Harun Cansız'ın katılımıyla gerçekleşti.

İÜ KÖK İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ KÖK HÜCRE ÖĞRENCİ KULÜBÜ

Soğuk ve kar demeden katılım gösteren dinleyicileri, öğrencileri görmek geleceğe dair umut ve mutluluk verdi. Kök hücre gerek bilim insanlarını gerek hastaları heyecanlandıran bir umuttur. Bu umut dolu yolda daha bulunacak pek çok yanıt, yapılacak pek çok araştırma var. 4. Kök Hücre ve Uygulamaları Sempozyumu sayesinde birçok bilim insanı ve öğrenci bir araya gelerek umutlarımızı tazeledi.

Biraz da Klübümüzü Tanıyalım...

İÜKÖK (**İstanbul Üniversitesi Kök Hücre Öğrenci Kulübü**), 1 Mart 2011 tarihinde İstanbul Üniversitesi'nde bir çalışma grubu olarak toplanan öğrencilerin 1 Temmuz 2011 tarihinde resmi bir kulüp haline dönüştürdükleri ve şu an 12 farklı üniversite, 15 ayrı fakülteden 150'yi aşkın gönüllüsüyle Türkiye'nin en büyük kök hücre öğrenci organizasyonudur. Amacı kök hücre alanında ulusal ve uluslararası gelişmeleri izlemek ve üyelerini, düzenlediği haftalık sunumlar, paneller ve çeşitli etkinlikler aracılığıyla bilgilendirmektir.

Peki biz neler yapıyoruz? Kök hücre nedir, nasıl kullanılır, nerede kullanılır gibi temel birçok soru hakkında fayda sağlamaya çalışıyoruz. Kök hücre bağışı hakkında farkındalık yaratıp nasıl yapılacağı konusunda bilgilendirmeler yapıyoruz. Her yıl onlarca akademisyenle yüzlerce öğrenciyi bir araya getirerek 'Kök Hücre ve Uygulamaları Sempozyumu' düzenliyoruz. Yıl içerisinde kök hücre hakkında herkese açık 'Kök Hücre Dersleri' yapıyoruz. Dersler dışındaysa öğrencilere tatil dönemlerinde staj fırsatları sunuyoruz. İÜKÖK ailesi olarak; bilime ve kök hücreye meraklı 7'den 70'e herkesi hem alanında uzman birçok akademisyen ile buluşturuyor hem de bilinçli kök hücre bağışı için bilgilendiriyoruz.

KONGRE, SEMPOZYUM ve KURSLAR

3. Kök Hücre ve Hücresel Tedaviler Kongresi
12-14 Nisan 2019 - İstanbul

Stem Cells: Immune Tolerance and Immunotherapy. 14th Annual Wisconsin Stem Cell Symposium
17 Nisan 2019 - Madison, WI, A.B.D.

International Molecular Medicine Symposium
16-18 Mayıs 2019 - İstanbul

Danish Stem Cell Society (DASCS) Annual Stem Cell Conference
2-3 Mayıs 2019 - Vejle, Danimarka

International Society of Cellular Therapy 2019 Annual Meeting
29 Mayıs-1 Haziran 2019 - Melbourne, Avustralya

Cold Spring Harbor Kısa Kurs: Mouse Development, Stem Cells, and Cancer
4-24 Haziran 2019 - CSHL, NY, A.B.D.

ISSCR 2019 Annual Meeting
26-29 Haziran 2019 - Los Angeles, CA A.B.D.

Engineering Organoids and Organs, A Cell Symposium
25-27 Ağustos 2019 - San Diego, CA A.B.D.

2019 yılında ülkemizde düzenlenecek olan kök hücre konulu tüm etkinlikleri duyurmak için lütfen bize ulaşınız.

info@kokhucrebulteni.com

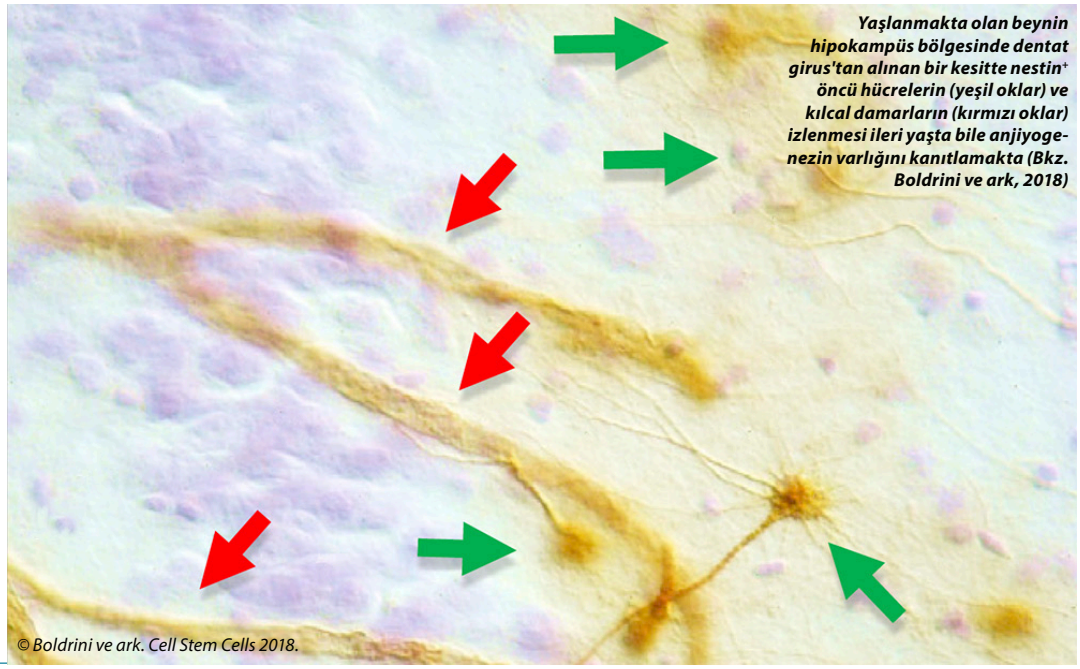
Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 30 (Nisan-Mayıs-Haziran 2019)
İki ayda bir yayınlanır. www.kokhucrebulteni.com
Yayınlananların sorumluluğu yazarlarına aittir.

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

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

Uzm Dr. Ferda Topal Çelikkan (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)
Bio. İrem İnanç (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)
Betül Tire (İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü)
Doç.Dr. Sinan Özkavukcu (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)
Tuba Çan (İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi, Biyoloji Böl.)
Selda Kahveci (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)

AYIN FOTOĞRAFI



Yaşlanmakta olan beynin hipokampüs bölgesinde dentat girus'tan alınan bir kesitte nestin⁺ öncü hücrelerin (yeşil oklar) ve kılcal damarların (kırmızı oklar) izlenmesi ileri yaşta bile anjiyogenezin varlığını kanıtlamakta (Bkz. Boldrini ve ark, 2018)

© Boldrini ve ark. Cell Stem Cells 2018.