ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 32
Ekim-Kasım-Aralık 2019

Editör'den

Alp Can

KHB'nin **32. sayı**sıyla hepinize tekrar merhaba. Bir yaz döneminin ve uzun bayram tatillerinin ardından kongreler ve çalışmalar yeniden hızlandı.

Son sayıdan bu yana kök hücre dünyasında yine önemli gelişmelere tanık olduk; bunlardan sizin için seçtiklerimizi bu sayıda ve önümüzdeki sayılarda paylaşıyor olacağız. Bir yandan da yapılmaya başlanan kök hücre konulu toplantıları da öncesinde ve sonrasında sizlere duyuruyor olacağız. Bilindiği üzere 7 Kasım gecesi **Nobel Fizyoloji ve Tıp Ödülü** sahibini bulacak. Kuvvetli adayların olmasına karşın son ana kadar ödülü kimin alacağı belli olmuyor. **KHB**'nin 33. sayısında Nobel Ödülünü alan konuyla ilgili bir yazıyı bulabilirsiniz.

Bu sayıya ilk olarak geçtiğimiz birkaç hafta içinde ses getiren iki olayın haberini vererek başlamak istedik. Kanıtlanmamış kök hücre tedavileri konusunda ardarda gelen olumsuz haberler (bkz. **KHB sayı: 31**) internet arama motoru devi Google'ın bu tür reklamları yasaklaması kararı almasına neden oldu. İkinci haber ise Japonya'dan geldi. Geçen Mart ayında Sağlık Bakanlığından izin alan göz hekimleri allojeneik uPK kaynaklı ilk korneayı bir hastaya naklettiler. **Dr. Hakan Coşkun** Kanadalı araştırmacılar Dr. Deniset ve ekibinin kardiyak rejenerasyonda perikardiyal maktorfajların önemini konu alan bir çalışmayı **KHB** için yorumladı. Bilindiği üzere germ hücreleri ve embriyolar üzerinde CRISPR tekniğiyle gen düzeltmesi işlemleri büyük tartışamlara neden oluyor. **Doç.Dr. Sinan Özkavukcu** A.B.D.'den Dr. G. Palermo'nun spermlerde BRCA2 genini düzeltme çalışmaları sonrası çıkan tartışmaları **KHB** için özetledi. **Dr. Ferda Topal Çelikkan** insan kalbinde AV bileşkesinin bir kök hücre nişi olduğunu öne süren Dr. K. Vukusic ve ekibnin çalışmalarını derledi. Ardından **Dr. Zeynep Gülhan Yığman** geçen hafta Stem Cell Reports'da S. Yamanaka'nın da içinde bulunduğu araştırmacı grubu tarafından "uyarılmış blastokist-benzeri" adı verilen hücrelerden üretilen embriyolara ilişkin karmaşık makaleyi **KHB** için özetledi. Sürekli yazarlarımızdan **Dr. Burak Derkuş** hipoksik beyin hasarının taklit edildiği organoidlerde gelinen son noktayı ele alan bir yazıyla **KHB** okurlarının karşısına çıktı.

Kongreler ve Sempozyumlar bölümünde **Prof.Dr. Çiler Çelik Özenci** geçen ay 16. yapılan GABİMAK toplantısını, **Dr. Selin Önen** de Los Angeles'te yapılan ISSCR 2019'u KHB okurları için özetlediler.

Son olarak; tüm sayılarımızda olduğu gibi son olarak **Kongre, Sempozyum ve Kurs** duyuruları ve **Ayın Fotoğrafı** yer alıyor. Ayın Fotoğrafının seçiminde biraz konu dışına çıkmış olabiliriz...

33. sayıda buluşuncaya kadar hoşça kalın...

Haberler

Alp Can

ISSCR, Google'ın Kanıtlanmamış Tedavilerin Reklamını Yapmama Kararını Alkışlamakta!...

6 Eylül 2019 - Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği (*The International Society for Stem Cell Research*) (**ISSCR**) bugün bir duyuru yayınlayarak internet devi Google'ın yeni politikası olarak kanıtlanmamış kök hücre tedavisi ile benzeri spekülatif tıbbi girişimleri halka sunan reklamları yayınlamayacağını ilan etmesini memnuniyetle karşıladı.

ISSCR'ın Başkanı Dr. Deepak Srivastava *"Google'ın yeni kararıyla spekülatif tıp servislerinin reklamını yasaklanması son derece gerekli idi; böylece kanıtlanmamış kök hücre tedavisi gibi etiğe aykırı olan medikal ürünlerin ve hizmetlerin pazarlanmasının önü büyük oranda kesilecektir"* açıklamasında bulundu. Dr. Srivastava "*kök hücreler bir yandan birçok hastalığı anlamamıza ve bu sayede tedavi etmesini öğrenmemize yardımcı olsa da girişimlerin büyük bölümü hâlâ deneysel niteliğini korumakta ve dolayısıyla hastalara ancak çok kontrollü koşullarda uygulanmalıdır*" açıklamasını yapmıştır. "*Kanıtlanmamış kök hücre ürünleri ve tadavilerinin pazara erken sunulması ve ticarileştirilmesi halk sağlığını ve onlara olan güveni tehdit etmekte; yanı sıra yeni tedavilerin gelişmesinin de önünü tıkamaktadır*".

ISSCR, uzun yıllardır iyi yönetilemeyen ve titizlikle tasarlanıp yürütülmemiş kök hücre çalışmalarının sonuçlarının ticarileşmesi ve pazara sunulması karşısında etkin bir ses olmayı ve her defasında bunun karşısında olduğunu ifade etmektedir. Bunun en önemli kanıtıysa yayınlamış olduğu kılavuzlardır. Hücresel tedaviye ilişkin her türlü deneysel (klinik öncesi), kliniğe yönelik araştırmacı ve klinisyenin yanı sıra, yasa ve yönetmelik yapıcılar, fonlayıcı kurumlar, araştırmaları destekleyen kişi ve kurumlar, hastalar, hasta dernekleri, hücre sağlayıcılar, hücre ve tedarik malzemesi endüstrisinde çalışanlar ve son olarak medya bu kılavuzdan yararlanabilir. **KHB** olarak 2016 yılında yayınlanan ve Türkçeye de çevrilen son kılavuzu ayrıntılı olarak 20, 21 ve 22. sayılarımızda ele almıştık. Bu değerli belgenin tamamına yine www.kokhucrebulteni.com adresinden doğrudan ulaşıp indirebilirsiniz.

Haberler

Alp Can

uPK Hücresi Kaynaklı İlk Kornea Nakledildi...

Japonya'nın Osaka Üniversitesi'nden bir grup bilim insanı uyarılmış pluripotent kök (uPK) hücrelerden köken alan kornea'yı dünyada ilk kez bir hastaya naklettiklerini açıkladılar. Grubun başındaki **Dr. Koji Nishida** bu açıklamayı 29 Ağustos'ta yapmış olduğu basın açıklamasında paylaştı.

Osaka Üniversitesiden Prof. Dr. Koji Nishida 29 Ağustos 2019'da basının karşısına çıkarak allojeneik uPK hücrelerinden üretilen korneanın ilk kez bir hastaya nakledildiği duyurdu.

Dr. Nishida'ın yaptığı açıklamada vurgu, uzun süreler kornea nakli bekleyen ve çeşitli kornea bozukluklarından muzdarip hastaların gereksiniminden yola çıkarak bu girişimi başlattıkları şeklindeydi. Japonya'da kornea bağışının mavcut ihtiyacı karşılayamadığı belirten Dr. Koji Nishida 1600 kişinin sırada olduğunu eklemekte.

Bu amaçla laboratuvarda oluşturulan ilk korneanın alıcısı 40 yaşında bir bayan hasta. Bu kişi epitel kök hücre yetmezliğine sahip. Geçen hafta nakilden sonra hastaneden taburcu edilen hastada herhangi bir şikayetin olmadığı, bunun yanı sıra görmesinin de arttığı kaydedilmekte.

Hastalık, herhangi yaralanma veya bozukluk sonucunda korneayı oluşturan epitel hücrelerinin kaybı ile ortaya çıkmakta. Hasta giderek görmesini yitirmekte. 25 Temmuz'da yapılan cerrahi girişimle hastanın sol gözüne bir başkasından alınmış ve Kyoto Üniversitesinde depolanmakta olan uPK hücrelerinden elde edilmiş, çok ince bir hücre katmanı halindeki kornea tabakasını nakledilmiş durumda. Nakli yapan ekip bu tabakanın hastanın yaşamı boyunca gösdeki yerini koruyacağına inanmakta. Ekip tümörijenite de dahil olmak üzere implantın etkinliğinin uzun süre izleneceğini ifade etmekte.

Dr. Nishida "*Henüz işin başındayız. Tüm aşamaların dikkatle gözden geçirilmesi gereken bir aşamadayız*" diye eklemekte. Ayrıca bu tedavinin önümüzdeki beş yıl içinde rutin bir tedavi protokolü haline gelebileceğini de vurgulamakta. Bilindiği üzere Japonya Sağlık otoritesi bu çalışmayı geçtiğimiz Mart ayında onaylamıştı. Ekip ikinci hasta üzerindeki girişimi bir yıl içinde yapacaklarını da belirtmekte.

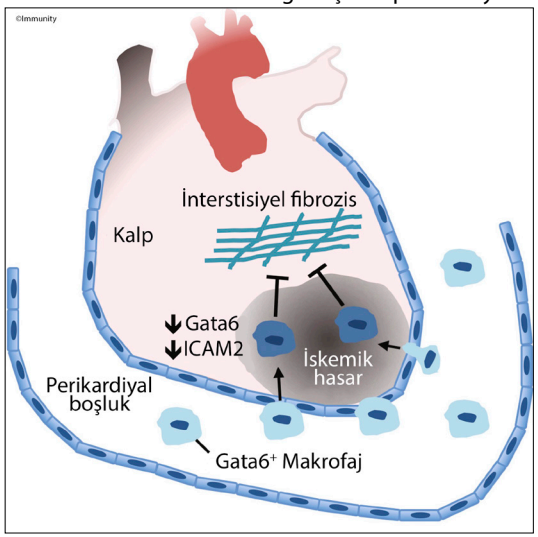
Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Hakan Coşkun

Kalp Kası Hasarının Onarılmasında Yeni Bir Oyuncu: Perikardiyak Boşluktaki Makrofajlar

İlk kez 1884'te Rus zoolog İlya Meçnikov tarafından keşfedilen makrofajlar, dokularda bulunan ölü hücrelerin, hücresel kalıntıların, patojenlerin ve vücuttaki yabancı maddelerin yutulmasından sorumlu hücrelerdir. Doğuştan bağışıklık sisteminin bir bölümde yer alan bu hücreler, belirli bir bölgede yoğunlaşarak bağışıklık sistemini uyarabilirler. Makrofajlar, bağışıklık sistemindeki görevlerinin yanı sıra miyokard infarktüsü sonucu oluşan kalp kası hasarının yenilenmesi sürecinde de rol aldığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir [Hilgendorf et al., 2014; Horckmans et al., 2017; Nahrendorf et al., 2007].

Şimdiye kadar yapılan çalışmalar, kan kaynaklı makrofaj hücrelerinin, hasar sonrası kalp kası yenilenmesi üzerine odaklanmış durumda iken geçtiğimiz aylarda Immunity dergisinde yayınlanan bir çalışmada, Kanada'daki Calgary Üniversitesinden **Dr. Deniset ve ark.** perikardiyak boşlukta özgün bir makrojaf kaynağını bulunduğunu ve bu makrofajların iskemik hasar sonrasında kalpteki hasarlı bölgeye göç ederek fibröz doku oluşumunu önlediğini rapor ettiler [Deniaet ve ark. Immunity 51: 131-140, 2019].



İlk olarak makrofaj hücrelerini karakterize eden Dr. Daniset ve ark., perikardial bölgede bulunan immün sistem hücrelerinin büyük bir bölümünün iyi bilinen bir transkripsiyon faktörü olan Gata6 genini ifade eden makrofajların oluşturduğunu göstermişler. Sonrasında, anatomik konumları ve Gata6 ifadesi nedeniyle Gata6$^+$ perikardial makrofajların (GPKM) doku yerleşiklerine özgü olup olmadığını belirlemek için kalpteki plevra ve periton gibi seroza boşluklarında bulunan diğer makrofajlarla birlikte analiz eden araştırmacılar, GPKM'ların diğer Gata6$^+$ makrofajlardan transkripsion düzeyinde farklı profile sahip olduğunu gözlemlemişler. Bu sonuçlara göre, perikardiyak boşlukta bulunan ve o bölgeye özgü Gata6$^+$ makrofaj hücrelerinin varlığını tespit etmişler.

İskemik hasar sonrasında GPKM'ların nasıl bir yol izleyeceğini anlamak için, yapay olarak oluşturulan miyokard infarktüsü sonrasındaki 3. ile 7. gün arasında makrofaj sayısında dramatik bir düşüş gözlemleyen araştırmacılar, sonraki 28 gün içerisinde makrofajların sayısında artış saptamışlar. Çalışmalarını daha da ileriye götürerek, bu hücreleri takip eden bilim insanları, infarktüs sonrasındaki 7 gün içinde perikardiyak boşlukta bulunan GPKM'ların miyokardiyuma göç ettiklerini gözlemlemişler. Yaptıkları analizlerde ise, miyokardiyuma göç eden GPKM'ların, göç sonrasında farklılaştıklarını gözlemlemişler. Oluşturdukları hayvan modelinde iskemik hasar sonrasında karşılaştırmalı olarak yaptıkları analizlerde 28. günün sonrasında kontrol grubunda, Gata6 mutant hayvanlara göre fibröz doku oluşumunun daha az olduğunu bildirmişler.

İnsan kalbi, yenilenme kapasitesi oldukça düşük olan organlardan birisi olarak bilinmekte. Bu bağlamda herhangi bir hasar sonucunda, kalp kası dokusunun yenilenerek işlevsel hale gelmesi oldukça zor bir durum. Bu durumu iyileştirmek adına faklı alanlarda birçok çalışmalar yapılmakta. Bununla birlikte, kalbin etrafını saran perekardiyak boşlukta, kabin rejenerasyonuna yardımcı olabilecek yeni oyuncuların keşfi, bundan sonraki çalışmalara da önemli bir bakış açısı kazandırmakta.

Haber-Yorum

Sinan Özkavukcu

İnsanda Sperm DNA'sının CRISPR Kullanılarak Düzenlenmesi Tartışma Başlattı!..

ABD'deki *National Public Radio* (*npr.org*) son dönemde pek çok hücre üzerinde denenen ve yakın geçmişte embriyolar üzerinde kullanıldığı için büyük tartışma yaratan CRISPR teknolojisinin, bu kez de insan spermleri üzerinde denendiği bir çalışmayı tartışmaya açtı. Geçtiğimiz Ağustos ayında yayınlanan makalede ele alınan konu; kuşaktan kuşağa spermler aracılığıyla geçen hastalıkların gen düzenleme yöntemiyle yok edilmesi, kısırlık ya da kanser gibi durumların sonraki kuşaklara aktarılmasının önüne geçilmesini amaçlıyor.

New York Weill Cornell Medicine'daki androloji laboratuvarında, ünlü bilim insanı **Gianpiero Palermo** yürütücülüğünde süürdürülen çalışmalara konuk olan NPR ekibi, kişide mutant olduğu saptanan ve meme, ovaryum, prostat gibi organlarda kanser gelişimi için yüksek risk oluşturan BRCA2 genini sperm hücrelerinde düzeltebilmeyi amaçlayan çalışmaları izliyorlar. Sadece BRCA2 değil, örneğin kısırlığa yol açan tek gen bozuklukları da bu yöntemle gideri-bilir. Embriyolar üzerinde yapılan çalışmalar büyük etik kaygıları beraberinde getirmiş olsa da üreme biyolojisi konusunda çalışan pek çok bilim insanı bu yöntemleri ve deneysel çalışmaların sonuçlarını merak-la beklemekte. Etik açıdan endişeler, tıpkı embriyolardaki diğer birçok uygulama sonrası ortaya çıkan "tasarım bebekler mi üretiliyor?" sorusunun akla getirilmesiyle alevleniyor. Kanada Dalhousie Üniversitesi'nden biyo-etik uzmanı Françoise Baylis, ki kendisi Dünya Sağlık Örgütü'nde danışmak olarak da görev yapmakta, sperm ya da embriyo DNA'sını değiştirme çalışmaları arasında hiçbir fark olmadığı görüşünde. Kendisi bir kez DNA ile "oynanmasına" izin verildiğinde ortaya çıkacak felaketleri öngöremeyeceğimizi söylemekte. Bilim dünyası ise en derinde yatan bu yapı taşlarımıza ulaşmanın ve onları değiştirebilme, düzeltebilme gücünün büyüsüne çoktan kapılmış durumda.

Sperm hücrelerinde bu tekniğin başarılması bazı zorluklar içermekte. Sperm DNA'sı vücudun diğer hiçbir hücresinde olmadığı şekilde, sıkı paketlenmiş olarak çekirdek içerisine yerleşmiş durumda. Organizma; DNA'sını uzak ve bilinmez bir yerde bulunan yumurta hücresine ulaştırmak için, hızla hareket eden atik ve "çevik bir kuryeye olan spermatozoon"a güvenir. Bu hücrelerden milyarlarcası, son derece düşmanca ve çetin koşullar içeren uzun yolculuklara çıkarak DNA parçalarını yumurta hücresine teslim etmeye çalışır. Bunlardan ancak 100 ila 1000 tanesi yumurta hücresine ulaşırken sadece tek bir tanesi hücre içine girebilir. Bu değerli kargonun sıkı paketlenmesi oldukça önemli olmasına rağmen bazı devantajlara da sahiptir. Sıkıca paketlenmiş olan kromatin; protein sentezi de dâhil olmak üzere hiçbir işleme izin vermezken, CRISPR gibi gen modifikasyonları da zorlukla gerçekleştirilebilir. Cornell'deki araştırma ekibi de bu durumun farkında. Palermo; "zorlayıcı ve ilginç olacak" diyerek meydan okuyor sperm çekirdeğine.

Ekip; elektroporasyon denilen bir teknik ile bu zorluğu aşmak niyetinde. Sperm solüsyonunun içerisine CRISPR için gerekli kimyasallar damlatıldıktan sonra sıvıdan geçirilen 1100 voltluk akımla, çekirdeğin sıkı paketinin açılması ve BRCA2 mutasyonu düzeltilerek kanser riski en aza indirilmiş bireylerin doğumuna yol açacak bir sperm popülasyonu yaratılması hedefleniyor. Çalışmalar henüz emekleme aşamasında. Hedeflenen gen dışındaki birçok heedf dışı (off-target) gen de etkilenebilir ve bunu milyarlarca hücrede doğru biçimde gerçekleştirmek zor olabilir.

Embriyo, gamet ya da gonad… bizden sonraki kuşakları etkileyecek bu yapılara her girişimin etik açıdan tartışma yaratacağı açık. Ancak etik kaygıların önemli bilimsel gelişmelerin önüne geçmeyeceği bazı kılavuzlarla bunun aşılabilmesi mümkün olabilir.

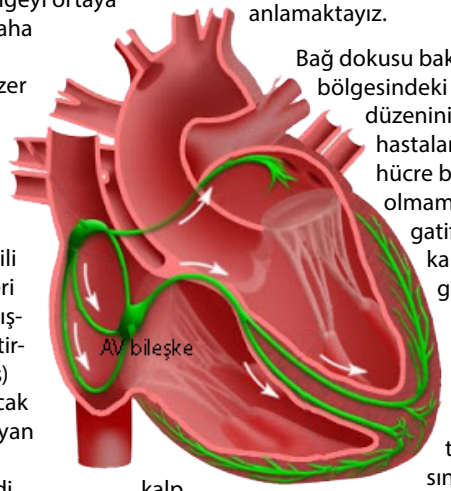
Kök Hücre Biyolojisi

Ferda Topal Çelikkan

İnsan Kalbinde Potansiyel Bir Kök Hücre Nişi Bölgesi: AV Bileşke

İsveç'ten **Dr. Kristina Vukusic** ve ekibinin bu yılın ağustos ayında *Stem Cells and Development* dergisinde yayımlanan makalesi [Vukusic ve ark. Stem Cell & Dev 28: 1078-1088, 2019] yetişkin insan kalbinde oldukça merak konusu olan kök hücreler ve nişleriyle ilgili bize önemli ve literatürde ilk kez ortaya konulan bilgiler sunmakta. Kök hücre çalışmalarının ilgi odağı olan nişler; kök hücrelerinin aktive olana kadar sessiz durumda kaldığı mikro çevreler olarak tanımlanır. Nişte yer alan hücreler bölünerek, kendini yenileyerek ve yeni hücreler oluşturarak homeostazis ve hasara yanıt için gerekli olan hücreleri sağlar.

Kalp dışındaki diğer organlarda bulunan kök hücre nişi konusunda oldukça fazla çalışma bulunmaktadır. İlk olarak 2011 yılında **Dr. G Vassalli ve ekibi** fare kalbinde [Maiehardt ve ark. Stem Cells & Dev 20: 211-222; 2011] ve ardından 2015 yılında Vukusic'in ekibi [Vukusic ve ark. J Mol Hist 46: 387-398, 2015] sıçan kalbinde egzersizle aktive olan endojen kök hücreleri 5-bromo-2-deoksi-üridinle (BrdU) işaretleyerek atriyoventriküler (AV) bileşkede kök hücre nişi özelliği gösteren bölgeyi ortaya koydular. Yeni çalışmalarıyla daha kapsamlı bir araştırmayı insan kalbinde gerçekleştirerek benzer bir niş bölgesinin varlığının olup olmadığı sorusunu ilk kez yanıtladılar. İnsanda bu hücreleri BrdU ile işaretlemek mümkün olmadığı için AV bileşke bölgesinde nişle ilgili olabilecek belirteçlerin ifadeleri geniş bir şekilde araştırıldı. Çalışmayı iki grup kalpte gerçekleştirdiler; ilk grupta (n=7, 19-63 yaş) nakil için donörden alınan, ancak transplantasyona uygun olmayan kalpler bulunmaktaydı. Diğer grupta ise (n=7, 39-67 yaş) ciddi kalp yetmezliği problemi nedeniyle transplantasyon yapılacak hastalardan alınan kalpler yer almaktaydı. Bu kalplerin AV bileşke bölgesi ve sol ventriküllerinden alınan biyopsilerde kardiyomiyosit (cTnT, PCM1), kök/progenitör hücre (SSEA4, ISL1, WT1), çoğalma (Ki67), hücre göçü (MDR1, Snai1), hipoksi (HIF1-α), endotel hücresi (CD31), fibroblast (TE7) ve hücreler arası yapışma molekülleri (N-cadherin) işaretlenerek karşılaştırıldı.



Donör kalbindeki AV bileşkenin kollajenden yoğun bölgelerinde öncü (progenitör) hücrelerin belirteçleri; MDR1, SSEA4, ISL1, WT1'nin ve kök hücrelerin sessiz durumda kalmasını sağlayan önemli bir faktör olan hipoksi belirteci HIF1-α nın da saptanmış olması, kök hücre nişi bölgesinin anatomik olarak ortaya konulmasını sağladı (Resim 1). Belirteçlerin ifadesi AV kapaklardan uzaklaştıkça azalmaktaydı. Aynı bölgede gelişimin erken döneminde ifade edilen transkripsiyon faktörleriyle ($ISL1^+/WT1^+$) birlikte $cTnT^+$ hücrelerin gösterilmesi öncü hücrelerden gelişen kardiyomiyosit varlığına işaret etmekteydi. AV bileşkede $MDR1^+$ ve $CD31^+$ hücrelerin varlığı hem endotel hem kardiyomiyosit farklılaşma kapasitesi olan yan küme hücrelerinin varlığını gösterdi. Ayrıca çoğalma belirteci olan Ki67, kardiyomiyosit çekirdek belirteci PCM1 ve cTnT (kardiyomiyosit) belirtecinin birlikte ifade ediliyor olması küçük kardiyomiyositlerin çoğaldığını ortaya koydu. Fetüs kök hücre belirteci olan SSEA4'ün de pozitifliğinin eklenmesiyle AV bileşkede kardiyomiyositlerin farklı gelişimsel evrelerinin olduğunu anlamaktayız.

Bağ dokusu bakımından yoğun olan AV bileşke bölgesindeki kollajen liflerin yoğunluğunun/düzeninin ağır kalp yetmezliği olan hastalarda bozulmuş olması ve öncü hücre belirteçlerinin zayıf olması/olmaması, aynı zamanda Ki67 negatifliği niş bölgesinin yenilenme kapasitesinin zayıfladığını göstermektedir.

İnsan erişkin kalbinde kök/öncü hücre nişinin Vukusic ve ekibinin çalışmasıyla tanımlanması kalp yenilenmesindeki temel kavramların anlaşılmasında önemli bir adımdır. Ayrıca, ileride yapılacak farklılaşan hücreleri izleme araştırmalarında AV bileşkesindeki yerleşik öncü hücrelerin işlevlerini anlamamızda yol gösterecektir.

Pluripotent Hücreler

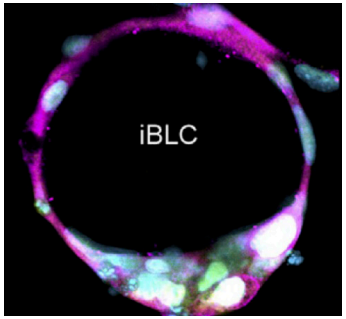
Zeynep Gülhan Yığman

Kök Hücrelerden Blastokist Oluşturuldu...

Başarılı bir gebelik için kritik öneme sahip olan blastokist gelişimi ve implantasyonu sürecini *in vivo* incelemek zordur. **Stem Cell Reports**'un son sayısında **S. Yamanaka**'nın da içinde bulunduğu araştırmacılar sadece pluripotent kök hücrelerden blastokist benzeri yapılar oluşturmak için yeni bir yöntem tanımlamışlar.

Embriyonun çok küçük olması ve uterus içine sınırlı erişilebilirlik nedeniyle insan embriyosunun çok erken gelişim basamakları hakkında çok az bigiye sahibiz. Birçok faktör implantasyonu etkileyebilir; öyle ki implantasyon sırasındaki ya da hemen sonrasındaki problemler erken evre kayıplarının başlıca nedenleridir. Söz konusu evreye ait izogenik ve kullanıma uygun embriyoyu *in vivo* ya da IVF yaklaşımlarıyla üretmek mümkün değildir ve alternatif bir yaklaşım erken gebelik problemlerini incelemek için değerli bir model olabilir. Dolayısıyla erken embriyo gelişiminin bazı yönlerini taklit eden bu yapılar, bu dönemin incelenmesi için ümit verici bir araç olabilir.

Embriyonik gelişimin erken evresinde blastokist oluşur. Embriyonunun "hücrelerden oluşan küre" görünümünü yitirip blastosöl adı verilen bir boşluk oluşturmasının hemen ardından gelen 32 hücreli bir evredir. Bu evrede, embriyonunun tamamını oluşturacak olan ve az sayıda hücreden oluşan iç hücre kitlesi (İHK), embriyo dışı dokular olan plasenta ve zarları oluşturacak olan trofoektoderm (TE) hücrelerince sarılır. Yakın zamanda embriyonik kök hücreler ve TE hücrelerinin birlikteliğiyle blastokist benzeri yapıların oluşturulmasına yönelik bir yöntem tanımlanmıştı [Rivron ve ark., 2018]. Stem Cell Reports'un bu sayısında **Kime ve ark.** (2019) sadece bir tipteki hücrelerden - fare pluripotent kök hücrelerinden (pKH) başlayarak blastokist benzeri yapılar oluşturmak için yeni bir sistem ortaya koydular. Kime ve ark. (2019), uyarılmış blastokist benzeri yapılar (*induced blastocyst-like structures*) (**iBLCs**) olarak adlandırdıkları bu yapıların boşluk oluşumu ve dıştaki TE benzeri hücreler ile içte İHK benzeri hücrelere dönüşmek de dahil olmak üzere morfolojik olarak doğal blastokistlere ne kadar benzediğini gösterdiler. Ancak iBLC'ler, uterusta fizyolojik değişiklikleri uyararak yalancı gebe farelerde implante olmalarına rağmen daha ileri gelişme gösteremediler.



Bu sistemde iBLC'lerin oluşumu iBLC-PKH (*iBLC precursors*) olarak adlandırılan ve 2 hücreli embriyon evresinin belirteci olan MERVL (*murine endogenous retrovirus*)'yi ifade eden progenitör hücrelerin oluşumu üzerinden olmakta. Retroviral transpoze edilebilir bir faktör olan MERVL, *in vivo* olarak sadece 2 hücreli embriyo evresinde aktive olur, bu nedenle ifadelenmesi hücre gelişiminin evresini gösterir [Macfarlan ve ark., 2012]. Kime ve ark. (2016), askorbik asit ve lisofosfatidik asitten oluşan bir kombinasyon kullanarak kararlanmış (*primed*) PKH'lerden böyle bir naif aşamaya geçişin oluşturulabileceğini daha önce göstermişti. LIF (*leukemia inhibitory factor*), BMP (*bone morphogenetic protein*) ve Activin'in inhibisyonu ile birlikte bu koşullar iBLC oluşturma işleminin ilk aşaması olan kararlı durumdan naif aşamaya dönüşümü başarmaktadır. Kime ve ark., güncel protokolün gelişmesine de yol açan, blastokist benzeri yapıların bu koşullarda nadiren oluştuğu gerçeğini de dikkate almışlar. Şimdiki haliyle protokol, Macfarlan ve ark. (2012)'nın gösterdiği gibi, PKH'lerin kendiliğinden 2 hücreli embriyon evresine girme ve çıkma eğilimini artırmakta. Çünkü bu hücreler TE ya da İHK'ni oluşturma potansiyeline sahiptir. Bu protokol, Cdx2 gibi bir takım TE belirteçlerini ve Oct4 gibi bir takım ICM belirteçlerini uygun ifade eden blastokist benzeri yapıların oluşumuna imkân veren hücreleri sağlamaktadır.

Blastoidler gibi benzer sistemlerle yakın bir karşılaştırma gelecekteki gelişmeler için yol gösterici olabilir. Şimdilik, TS (*trophoblast stem*) ve ES (*embriyonik stem*) hücrelerinin birleştirilmesiyle oluşturulan blastoidler uterusta daha ileri gelişme gösteriyor ve implantasyona uğruyor görünmektedir. Bu, iBLC'nin İHK veya TE'nin kısmi farklılaşmasını gösterebilir mi? Bir başka pragmatik nokta ise bu sistemin verimliliğidir. Burada, verimliliği kısıtlayan bir manuel seçim aşaması vardır. Belki gelecekte mevcut protokolde belirteç sıralamasına dayalı yapılabilecek iyileştirmeler, bu aşamaları otomatize edebilir. Ek olarak, birtakım sorunların ele alınması gerekmektedir. iBLC'ler nasıl oluşturulmaktadır? İki hücreli embriyon evresinin farklı hücreleri TE veya İHK yolağına girerler mi ve

ardından doğru oranlarda kendiliğinden bir araya gelirler mi? Ya da belki de bu iki kararlanma yolağı arasındaki seçim, birbirinden ayrılmalarını etkileyen parakrin sinyallerle, sadece küme oluşturduktan sonra mı elde ediliyor? Biçimlenme evrelerinde (protokolün 6-7. günü) TE/İHK belirteçleriyle yapılacak canlı görüntüleme bu soruları yanıtlayabilir. Şu anki haliyle, iBLC'ler implantasyondan sonra embriyonik rezorpsiyona uğramaktadır. Bu noktada daha ileri gelişim için eksik olan nedir? iBLC ve onu oluşturan hücrelerin, farklı evrelerdeki daha kapsamlı ekspresyon profilleri bu soruların yanıtlanmasına yardımcı olabilir.

Gelecekte iBLC'lerin kullanım alanı, tekrarlayan erken gebelik kayıpları olan bireylerden elde edilmiş uPK hücrelerinden iBLC'lerin oluşturulması şeklinde olabilir. Böyle bir sistem implantasyon ve erken gelişim üzerine genetik alt yapının etkilerini ve infertiliteyi incelemek için kullanılabilir. Daha geniş bir bakış açısıyla, iBLC sistemi, blastoidler, ETS/ETX embriyoları (*embryonic stem cell-ESC and extra-embryonic trophoblast stem cell-TSC derived embryos*), gastruloidler ve embriyonumsu cisimlerin yanında, son zamanlarda gittikçe genişleyen erken embriyogenezin *in vitro* üç boyutlu modellerine bir yenisi olarak katılmaktadır.

Kök Hücre Biyolojisi

Burak Derkuş

Prematüre Hipoksik Beyin Hasarı, Organoid Seviyesinde Modellendi.

Fetüslerin uterus içerisinde kalış süreleri, gelişimleri açısından en önemli süreçlerden birisidir ve yaklaşık 38 haftadır. Bu sürenin neden daha az ya da fazla olmadığı henüz bilinmemekle beraber bu sürenin altında doğan prematüre bebeklerde bir takım problemlerle karşılaşılmaktadır. Bu problemlerden en büyüğü, merkezi sinir sisteminin tam olarak gelişememesidir. Gebeliğin 28. haftası öncesinde ya da normal gebelik süresinden 12 hafta erken doğan bebeklerde normal doğan bebeklere göre daha ince serebral korteks yapısı gözlenmektedir. Serebral korteks gri maddenin fazlaca katlanmış/kıvrımlı kısmıdır ve insan ve primatlarda beynin en büyük kısmını oluşturan dokudur. Algılama, konuşma ve sensör ve motor bilgilerin gerçekleşmesinden, yani ileri beyin fonksiyonlarından sorumludur. Geçtiğimiz ay Nature Medicine dergisinde yayınlanan çalışmanın başyazarı **Dr. Anca Paşca** (Stanford Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Pediyatri Departmanı) "*Geçtiğimiz 20 yılda prematüre doğan bebeklerin hayatta kalmasında önemli bir aşama kat ettik fakat hayatta kalan bebeklerin %70-80'i nöral gelişimini tamamlayamamakta*" diyor.

Yenodoğan uzmanları ayrıca prematüre bebeklerde akciğer gelişiminin de tamamlanamadığını, buna bağlı olarak beyinde solunum fonksiyonlarını yürüten merkezin tam olarak gelişmediğini göstermiştir. Bu faktör kan basıncında düşmeye sebep olarak (40 mmHg'ye kadar) hipoksik ortam yaratmakta, beyin hasarlarına yol açmakta ve sonucunda prematüre ensefalopati meydana gelebilmektedir.

Gelişim aşamasındaki beyinde hücrelerin önemli bir bölümü düşük oksijen düzeyine tepki vermektedir. Serebral korteks gelişiminden sorumlu subventriküler bölge (SVZ) hücrelerinden olan ve nöronlar gibi olgunlaşmış sinir hücrelerini ve beynin büyük bölümünün oluşumundan sorumlu orta düzey (intermediate) progenitör hücreler ise düşük oksijen seviyesi durumunda ağır hasar almaktadır.

Prematüre olgularda hipoksik beyin hasarlarını laboratuvar ortamında modellemeyi amaçlayan Stanford Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri ve Davranış Bilimleri Departmanı Öğretim Üyesi **Sergiu Paşca** ve ekibi, erken gelişim evresinde düşük oksijen seviyesine duyarlılık gösteren özel bir tip sinir hücresinden yararlandılar [Paşca Nat. Med. 25:784-791, 2019]. Oluşturulan beyin hasarı, prematüre doğan bebeklerde görülen beyin hasarı (beynin gri maddesinde küçülme) ile uyumluydu. Araştırmacılar hipoksik beyin modelini oluşturmak için gelişmiş 3-boyutlu hücre kültürü tekniği olan organoid teknolojisinden yararlandılar (organoidler KHB'nin 28 ve 29. sayılarında tanımlanmıştı).

Çalışmada beyin (kortikal) organoidleri, 19-24 haftalık gebelik sürecindeki fetüs beyni fenotipi ve genotipi elde edilene kadar kültür edildi (yaklaşık 75 gün). Ardından, geliştirilen kortikal organoidler 48 saat boyunca düşük oksijen stresine (hipoksi, <%1 O2) maruz bırakıldı ve 48 saatin sonunda tekrar normal oksijen seviyesine (normoksi, %21 O2) getirildi. Hipoksinin 24. ve 48. saatlerinde ve ayrıca oksijen seviyesi normale döndürüldükten 72 saat sonra gen ifade profilleri incelendiğinde hipoksik sürecinin 24. ve 48. saatleri sonrasında hipoksi ile ilişkili gen ekspresyonlarında artış gözlendi. Ayrıca hipoksik süreçte 24. ve 48. saatler için sırasıyla 943 ve 1520 genin kontrol grubuna göre farklı düzeyde ifadelendikleri bulundu ve normoksik kültürün 72. saatinde ise kontrol grubuna göre ileri/geri yönde ifadelenen herhangi bir gen bulunamadı.

Çalışmada elde edilen bulgulardan birisi, TBR2$^+$ hücre (intermediate progenitör hücre belirteci) sayısının kortikal organoidlere uygulanan 48 saatlik hipoksik stres ve 72 saatlik normoksik kültür sonrasında kontrol grubuna kıyasla %35 oranında azaldığı yönündedir ve bu bulgu in vivo süreç ile uyumludur. Öte yandan, hipoksik stresten sonra ventriküler bölge (VZ) hücreleri olan radyal-glial hücre (nörogelişimsel süreçte nöral progenitör hücrelerin primitif şekillerinden bir tanesi) sayısında ise herhangi bir değişim gözlenmemiş ve bu durumun "*gelişimsel dönemde nöral hücrelerin çoğu düşük oksijen ortamına tepki vermemekte ve fakat intermediate progenitör hücreler tepki vermekte*" yargısı ile uyum içerisinde olduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışma sonucunda elde edilen bir diğer bulgu ise prematüre ensefalopati gelişim mekanizmasında katlanmamış proteinlerin rol oynadığıdır. Daha önce yapılan çalışmalar, TBR2$^+$ hücre hasarının katlanmamış protein yanıtı (*unfolded protein response, UPR*) ile ilgili olduğunu göstermiştir [Laguesse Dev. Cell 35:553-567, 2015]. İlginçtir ki, bu çalışmada da gen ifade profilleme çalışması sonrasında ileri seviyede ifadelenen genler arasında PERK, ATF3 ve XBP1s gibi UPR-ilişkili genler de bulunmaktadır. Literatürdeki bu bulguyu göz önünde bulunduran araştırmacılar, ökaryotik transkripsiyon başlama faktörü 2α (*eukaryotic initiation factor 2α, eIF2A*) fosforilasyonunu etkileyerek protein translasyonunu geri kazanma mekanizmasını harekete geçiren ve dolayısıyla bir UPR inhibitörü olan entegre stres cevap inhibitörü (integrated stress response inhibitor, ISRIB) küçük molekülünü, 48 saatlik hipoksik kültür ortamı ile beraber denemiş ve TBR2$^+$ hücrelerin geri kazanıldığını gözlemlemiştir. Araştırmacılar sonuçta organoid teknolojisi ile geliştirilen bu modelin doğrulanması amacıyla PCW 20 (gebeliğin 20. haftası) primer insan kortikal dokusunu ex vivo 48 saatlik hipoksik ortamda bırakmışlar ve TBR2$^+$ hücre kaybını görmüşlerdir. Hipoksik ortama ISRIB ilavesi sonrasında ise TBR2$^+$ hücre kaybının önlendiği görülmüştür. Organoid modelinde yapılan gözlemler ile *ex vivo* doku kesit kültüründe yapılan gözlemler birbirlerine oldukça yakındır ve ISRIB küçük moleküllerinin prematüre ensefalopati progresyonunu önlediğini işaret etmektedir.

Tüm bulgular göz önünde bulundurulduğunda, bulunduğumuz dönemin en revaçta biyoteknoloji konularından olan organoid teknolojisinden yararlanarak prematüre dönem hipoksik beyin hasar modelinin başarılı bir şekilde geliştirildiği ve bu modelin prematüre ensefalopati mekanizmasının daha iyi anlaşılabilmesi ve ilaç geliştirme çalışmaları için kullanılabileceği düşünülmektedir.

Kongreler, Sempozyumlar

Çiler Çelik Özenci

GABİMAK Diyarbakır'daydı

Geçmişi 11 yıla dayanan ve **Gamet Biyolojisi Makale Kulübü'**nün baş harflerinden oluşan **GABİMAK** 16. buluşmasını 30 Ağustos Zafer Bayramı gibi anlamlı bir tarihte Diyabakır'da gerçekleştirerek ulusal platformdaki "*Bilgi paylaştıkça çoğalır, üzerine düşündükçe gelişir*" fikrini bir motto olarak sürdürmeye devam ediyor. Sınırlı sayıda katılımcı ile de olsa 16. GABİMAK'ta bu sefer yine birbirinden değerli konuşmacılar ile çeşitli konuları masaya yatırdık. Toplantımıza ev sahipliği yapan Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD'dan sevgili **Doç. Dr. Selçuk Tunik** hocamıza müthiş ev sahipliği için teşekkür ederek başlamak istiyorum. Bendeniz, **Prof. Dr. Çiler Çelik-Özenci**, "*Bir GABİMAK'ta daha buluşmanın keyifli anı*" temalı açılış konuşmasını yaptıktan sonra; Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'ndan **Prof. Dr. Murat Canpolat**, "*Kıkırdak kalınlığının spektroskopik bir yöntem ile belirlenmesi*" başlıklı konuşmasında ışıktan faydalanarak dokular hakkında objektif bilgiler alabileceğimizi ve bu bilginin kliniğe yansımalarından söz etti. Ardından, İzmir Ekonomi Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan **Doç. Dr. Yasemin Seval Çelik** hocamızın yaptığı "*Yeni nesil tıp eğitimi*" başlıklı konuşması bizleri tıp eğitimindeki yeniliklere götürmekle kalmadı, üzerinde en çok konuştuğumuz, sorular sorduğumuz birer eğitici ve eğitici adayı olarak hepimizin dikkatini derinden yakalayan bir konu oldu. Öğle arasında Diyarbakır Sur içinde gittiğimiz kebapçıda dışarıdan gelen lahmacunlardan birer tane daha istemek bizlerin müthiş iştahından ziyade Diyarbakır'ın leziz mutfağındandı. Yemek ve dinlenme arasından sonra konumuz tüm Histoloji ve Embriyoloji camiasının ve ilişkili araştırmacıların merakla beklediği ve Kütahya Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan **Doç. Dr. Orhan Özatik** hocamızın bizlere tanıttığı "**Uluslararası Histoloji ve Embriyoloji Kongresi**" idi. Özenle hazırlanmış görseller Anabilim Dallarınıza ulaşmak üzere ve Mayıs 2020'de gerçekleşecek toplantıya sizleri buradan bilgilendirmekten mutluluk duyuyoruz. İlk GABİMAK'tan duymuş olun ve her yönüyle çok güzel olacak bir toplantıya hazır olun! Son olarak, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı'ndan **Prof. Dr. Emin Türkay Korgun** hocamız, "*Trofoblast kök hücrelerin Kardiyak onarımdaki rolü*" başlıklı konuşmasında trofoblastik kök hücrelerin karakterizasyonundaki

önemli bilgileri bizlere aktararak uluslararası düzeyde yürüttüğü çalışmalarından derleyerek sundu. Akşam üzeri saat 17.00'de biten toplantımızın ardından yerel şarkılar dinleyerek halaylar çektiğimiz yöresel akşam yemeği bizleri GABİMAK'ın bir toplantısını daha güzel bitirmenin keyfini yaşattı. Ertesi gün GABİMAK'ın bir klasiği olan kültür turuna ayırdık ve kiralanan araçla Hasankeyf, Midyat ve Mardin'de harika zaman geçirdik. Süryani Şarabı ve yöresel yemekleri yediğimiz bu büyülü yerlerden Diyarbakır'a döndüğümüzde saat 24.00 idi. Son güne uyandığımızdaysa Diyarbakır'da bizleri harika yöresel bir kahvaltı karşıladı. Diyarbakır Müzesi'nin ardından öğle yemeğinde hamamdan restore edilmiş tarihi bir restoranda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD Başkanı **Prof. Dr. Murat Akkuş** hocamızın konuğu olduk. Diyarbakır deyince yemek, içmek üzerine saatlerce konuşabilir, çok uzun yazılar yazılabilir. Bu nedenle her şeyi yerinde tatmayı öneriyorum sizlere ve Diyarbakır'ın gönülden ev sahipliği ile kendimizi büyülü bir atmosferde hissettiğimizi özellikle söylemek istiyorum. Bir sonraki toplantımız için ev sahibi adaylarımız bilimsel ve sosyal programlarıyla bizleri ağırlamak için sabırsızlanıyor. Bilimsel programımızı yine hep birlikte oluşturacağız. 17. toplantımızda görüşmek dileğiyle. Sağlıcakla kalın!

Kongreler, Sempozyumlar

Selin Önen

ISSCR 2019 Toplantısı Los Angeles'te Gerçekleştirildi.

Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği (ISSCR) tarafından bu yıl on yedincisi düzenlenen ve yılda bir kez yapılan etkinlik 26-29 Haziran 2019 tarihleri arasında Amerika Birleşik Devletleri'nin Los Angeles şehrinde gerçekleştirildi. Her yıl kök hücre ile ilgili dünya çapında en güncel çalışmaların paylaşıldığı etkinlik bu yıl 4000 katılımcılı ile 35 bilimsel oturum, 207 sözlü sunum ve 1600 adet poster sunumu ile tamamlandı. Kongre kapsamında düzenlenen oturumlarda genel olarak organoid kültürleri ve uyarılmış pluripotent kök hücreler ile rejeneratif ve gelişimsel süreçlerin modellenmesi amacıyla oluşturulan kültür koşulları ve kanser gelişiminin epigenetik süreci ile ilgili çalışmaların yoğunlukta olduğu konuşmalar yapıldı. **Prof. Dr. Barbara Treutlein** (Biyosistem Bilimi ve Mühendisliği, ETH Zürich), organizmada tek hücrede gen ekspresyonu tayininin geliştirilmesi ile ilgili yapmış olduğu çalışmalarla **Dr. Susan Lim** seçkin genç araştırmacı ödülü ve sağlıklı hücrelerde löseminin gelişimi ve lösemi kök hücrelerinin keşfi ile ilgili çalışmasıyla **Prof. Dr. John Dick** (Moleküler ve Tıbbi Genetik, Toronto Üniversitesi) ISSCR inovasyon ödülünü aldı. Çocukluk çağı kanserlerine yol açan gelişimsel yolakları ve bu alandaki yeni tedavi yaklaşımları ile ilgili yapmış olduğu çalışmalarla **Prof. Dr. Scott Armstrong** (Kök Hücre Enstitüsü, Harvard Üniversitesi), ISSCR Tobias ödül konuşması yapmaya hak kazandı. Hazırlanan özetlerin kalitesine göre yapılan değerlendirmeyle 80 katılımcıya Merit ödülü verildi. Poster ödülünü kazananlar; **Vincenzo Calvanese** (Moleküler, Hücre ve Gelişim Biyolojisi, Kaliforniya Üniversitesi), **Jan Zylicz** (Fizyoloji, Gelişim ve Nörobilim Bölümü, Cambridge Üniversitesi), **Siddharth Kishore** (Hücresel ve Moleküler Biyoloji, Pensilvanya Üniversitesi), **Annarita Scaramozza** (Rejeneratif Tıp ve Kök Hücre Bilimleri, Kaliforniya Üniversitesi) ve **Kadi Lohmussaar** (Hubrecht Enstitüsü) oldu. Kongreye Türk araştırmacılardan **Prof. Dr. Can Akçalı** (Kök Hücre Bilimleri Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi), **Prof. Dr. Petek Korkusuz** (Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi), **Doç. Dr. Esra Çağavi** (Tıbbi Biyoloji, İstanbul Medipol Üniversitesi) ve **Selin Önen** (Kök Hücre Bilimleri Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi) katıldı. Kongrede ülkemizde yürütülen bilimsel çalışmalar ile ilgili 2 adet poster sunumu yapıldı.

Etkinlik sonunda düzenlenen toplantıda Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği'nin bir yıl süreli başkanlığına **Dr. Deepak Srivastava** (Kaliforniya Üniversitesi) seçildi.

KONGRE, SEMPOZYUM ve KURSLAR

New York Stem Cell Foundation Research Institute's 2019 Stem Cell Conference
22-23 Ekim - Rockefeller University, NY, A.B.D.

International Symposium on Cellular Therapy and Cardiovascular Medicine
30 Ekim - 1 Kasım 2019 - Ankara

ISSCR International Symposium (co-sponsored by BlueRock Therapeutics) focused on the clinical translation of stem cells: "From Stem Cell Biology to New Therapies"
6-8 Kasım 2019 - Toronto, Kanada

7. International Stem Cell Meeting
12-13 Kasım 2019 - Tel Aviv, İsrail

SCSS – ISCT Joint Symposium 2019 "Frontiers in Cell Therapy"
13-15 Kasım 2019 - Singapur

French Society for Stem Cell Research, 3rd Annual Meeting
18-19 Kasım 2019 - Lyon, Fransa

The CiRA 2019 International Symposium -iPSCs Changing the Future of Science and Medicine-
27-29 Kasım 2019 - Kyoto, Japonya

ASCB/EMBO 2019 Meeting
7-11 Aralık 2019 - Washington DC, A.B.D.

Development and 3D Modeling of the Human Brain
9-12 Aralık 2019 - Cold Spring Harbor, NY, A.B.D.

Islet Biology: From Gene to Cell to Mico-Organ
27-31 Ocak 2020 - Santa Fe, NM, A.B.D.

Kök Hücre E-Bülteni **Sayı: 32 (Ekim-Kasım-Aralık 2019)**
Üç 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)*

Dr. Öğrt. Üyesi Burak Derkuş (Osmangazi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği, Eskişehir)
Dr. Hakan Coşkun (Harvard Üniversitesi, Boston, ABD)
Doç.Dr. Sinan Özkavukcu (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD., Ankara)
Dr. Selin Önen (Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kök Hücre Bilimleri AD., Ankara)
Uzm.Dr. Ferda Topal Çelikkan (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD., Ankara)
Uzm.Dr. Zeynep Gülhan Yığman (Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD., Ankara)
Prof.Dr. Çiler Çelik Özenci (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD., Antalya)

AYIN FOTOĞRAFI