ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 35
Temmuz-Ağustos-Eylül 2020

Editör'den

Alp Can

"Yeni Normal" Süreci !..

KHB'nin **35. sayı**sıyla hepinize tekrar merhaba.

Bildiğiniz üzere geçen sayımızı çok özel ve tarihe geçecek koşullar altında yaşamak zorunda kaldığımız bir dönemde çıkarıyoruz demiştik. 11 Mart 2020 ülkemizde ilk COVID-19 vakasının görüldüğü gün olarak kaydedilmiş; biz de hemen ardından **KHB**'nin 34. sayısını kaleme almıştık. Aradan geçen yaklaşık 3.5 ay içinde vaka sayısı dünyada 10 milyonu, ölüm sayısı da 500 bini geçti. Ülkemizde de vaka sayısı 30 Haziran 2020 itibariyle 200 bine, ölüm sayısı da 5150'ye ulaşmış durumda.

Kuşkusuz, tüm dünyanın karşılaştığı durum yeni bir yaşam biçiminin hemen her birey için benimsenmesi anlamına geliyor. Bunun adına da "Yeni Normal" deniyor. Üniversitelerde, hastanelerde, laboratuvarlarda çalışan bizler sıklıkla toplantılarla, derslerle ve kongre-sempozyumlarla biraraya geliyor idik; bunun bundan böyle - en azından bir süre daha - böyle sürmeyeceğini çoktan anlamış durumdayız. Aslına bakılırsa, yeni normalin getirmiş olduğu avantajlardan birisi de eskiden olduğu kadar "koşturma içinde olmamız gerekmediği"nin ortay çıkmış olması. Birçoğumuz derslerini ve teorik eğitimlerini çevrim içi olarak uzaktan verdiler. Kongrelere uzaktan katılmayı öğrendik ki, bunun en tipik ve yakın örneğini geçen hafta katıldığım ISSCR 2020 kongresinde bizaat deneyimledim. Mezuniyet sonrası seminerlerimizi de uzaktan yapmaya başladık. Sanıyorum iş dünyası da vızır vızır gezme alışkanlığını bir kenara bırakmak ve işlerini uzaktan ve çoğunlukla internet üzerinden yapmayı öğrendi. Kısacası; bundan sonra "**bir noktadan bir başka noktaya gitmenin adı çoğunlukla turizm amacıyla olacaktır**" diye düşünüyorum.

COVID-19 özelinde kök hücre araştırmalarında yeni bir döneme girildi denebilir. Çok sayıda klinik araştırma özellikle mezenkimal kök hücrelerin immün baskılama ve virüslerin makrofajlar tarafından yok edilmesi süreçlerine yapacağı potansiyel katkılardan yararlanmak üzere faz 1-3 çalışmalara yöneldi ve bu klinik denemelerin sayısı gün geçtikçe artıyor. Bu konuyla ilgili kapsamlı bir yazıyı **KHB**'nin 34. sayısında kaleme almış idik. Buna benzer derleme ve görüşler içeren makaleleri kök hücre literütüründe de görmeye başladık. Son olarak ABD'den Mesoblast firması'nın 300 hastalık bir COVID-19 serisinde kemik iliği kökenli allojeneik MKH çalışmasına girdiğini ve ABD'deki 30 hastaneyle işbirliği içinde çalışarak ilk sonuçları 3-4 ay içinde duyuracağı haberini aldık. Ülkemizde de bu tür serilerin başlatıldığını biliyoruz, umarız titiz bir değerlendirmeyle MKH'nin COVID-19'da tedavi edici bir etkisinin olup olmadığı daha objektif sonuçlarla ortaya çıkar.

Bu sayımızın neredeyse tamamını pluripotent kök hücrelere (PKH) ayırdık. Önce **Dr. Öğt. Üy. Ferda Topal Çelikkan** merak edilen bir konuyu **KHB** okurları için özetledi. Ardından **Doç.Dr. Açelya Yılmazer** Haridhasapavalan ve ark. tarafından yayınlanan bir derlemede uyarılmış pluripotent kök hücrelerinin geriye programlanmasındaki bariyerlerini özetledi. **Bio. Fatma Uysal** Matsunari ve ark. tarafından yayınlanan önemli bir çalışmada domuzlarda genetik olarak meydana getirilen pankreas, böbrek, karaciğer ve kan damarı gibi çeşitli organların gelişim bozukluklarında genom düzenleme tekniğinin organ gelişimini düzeltmedeki etkinliğini konu alan çalışmayı kaleme aldı. **Dr. Ekin Baysal** önce ilk bölümü 33. sayıda olan derlemesinin 2. bölümünde insandaki PKH'de kanser mutasyonlarını, daha sonra da iPKH'dan karaciğer hücresinin nakline kadar giden yolu özetledi. **Prof.Dr. Osman Köse** üç buyutlu tam kat deri organoidlerinde gelinen son durumu **KHB** okurları için kalem aldı. Son olarak, ISSCR 2020 kongresine çok kısa bir bakışla bu sayımıza son verdik.

KHB'nin 36. sayısında buluşuncaya kadar hoşça ve sağlıkla kalın...

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Ferda Topal Çelikkan

Egzersiz Kök Hücrelerin Yaşlanmasını Yavaşlatıyor mu?

Valenti ve ark'nın bu yılın başında yayınlanan kısa derleme makaleleri [Stem Cell Reviews and Reports 16:33-40, 2020] egzersizin yaşlanan bedenimiz ve kök hücrelerimiz üzerindeki etkilerine ışık tutmaktadır.

Dünya sağlık örgütü (WHO) sedanter yaşamın tüm ölüm nedenleri içinde en önemli risk faktörlerinden birisi olduğunu bildiriyor. Düzenli fiziksel aktivitenin kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, kanser ve depresyonu önleyici bir etkisi olduğu, kilo kontrolünde obeziteyle ilişkili riskleri azaltmada anahtar role sahip olduğu gösterilmekte. Düşük yoğunluklu aktivitenin bile sağlık verilerinde anlamlı bir iyileşme sağladığı ortaya konmuş durumda.

Pekâlâ; güncel uluslararası kılavuzlar egzersiz konusunda ne öneriyor? Haftada 150 dakika orta-yoğunlukta yürüme, koşma, bisiklet ve yüzme gibi fiziksel aktiviteler ve haftada 2-3 kez tüm vücut direnç egzersizi. Ancak, kalp-solunum zindeliğini sağlamak ve kasların dayanıklılığını artırmak için egzersiz yoğunluğunda uygun bir eşiği tanımlamak zor. Koşullar, yaş, kilo, sağlık durumu, genetik ve psikososyal faktörler geniş bir çeşitlilik göstermekte.

Egzersizin kök hücreler üzerindeki etkisi yoğun bir şekilde araştırılmakta. Bu bağlamda akut egzersiz sonrası kök ve öncü hücrelerin periferik kanda geçici olarak dolaştığı bilinmekte ve özellikle kan dolaşımındaki endotel öncüsü hücrelerin (EPC) sayısının arttığı bilinmekte. Düzenli fiziksel aktivite, yaşla ilişkili endotel hasarın onarımını artırmanın yanı sıra kardiyak kök ve öncü hücrelerin farklılaşmasına da neden olmakta. Bu nedenle, kardiyovasküler sağlığın sürdürülmesinde de egzersiz önerilmekte. Egzersizin mikroRNA ifadelerini nasıl etkilediğine baktığımızda; yarım maraton koşmanın pro-osteojenik miRNA'ları artırırken pro-adipojenik miRNA'ları azalttığı, tersine sedanter yaşamın adipogenezisi artırdığını görmekteyiz.

Egzersizin vücudumuzdaki kök hücrelere etkisini inceleyen birçok çalışmada ortaya çıkan sonuçlar;

- Mezenkimal kök hücrelerin osteojenik ve kondrojenik farklılaşmasında başlıca rolü olan RUNX2 ve SOX9 gibi transkripsiyon faktörlerini kodlayan genlerinin ifadesini artırır, WNT-β-katenin yoluyla adipogenezi inhibe eder.
- Hem genç hem de yaşlı bireylerde satellit (uydu) hücrelerin (kas dokusunda kök hücreler) sayısını artırır.
- ERK sinyal yolağıyla hipokampüste ve subventriküler bölgede bulunan nöral kök hücrelerinin çoğalması ve farklılaşmasını artırır.
- Endotel yenilenmesi ve nöral kök hücre aktivasyonu sayesinde sinir dokusunun yenilenmesini sağlar.
- Kalp kök hücrelerinin aktivasyonunu, fizyolojik hipertrofiyi ve yeni miyosit oluşumunu artırır.

Egzersiz, bu nedenlerle, kök hücrelerin kararlılığını ve farklılaşmasını artırarak, genç ve yaşlı bireylerin yaşam kalitesini iyileştirmekte ve bu dolayısıyla rejeneratif tıp için önemli bir araç olarak kabul edilmekte.

Ağırlık taşıma ile orta/yüksek yoğunluklu egzersizin kök hücreler üzerinde yararlı etkileri gösterilmiş. Benzer şekilde, akut egzersizin kök hücre sayısını artırdığı bildirilmiş. Ancak aşırı yoğunlukta uygun koşullar olmadan yapılan egzersiz oksidatif hasar, geçici DNA hasarı ve telomer kısalması oluşturduğundan genotoksik etkilere neden olabilir. Aşırı egzersiz yapan kişilerde aritmi gelişmesi ve ani kardiyak ölüm yaşanması da akut egzersizin karanlık tarafları olarak aklımızda bulundurulmalıdır. Bireysel özellikler ve fiziksel durum göz önüne alınarak herkes için farklı egzersiz tipleri uyarlanmalı. Zayıflamış bireyler veya kronik hastalıkları olan kişiler için orta yoğunluklu egzersiz önerilmekter. Kronik hastalıkları olan kişiler egzersiz yaparken profesyoneller tarafından denetlenmeli ve periyodik olarak izlenmeli.

Sonuç olarak; egzersiz, sadece toplumun genelinde değil aynı zamanda kronik hastalıkları olan bireylerde de sağlık durumunu iyileştirmekte. Egzersiz sonrasında kök hücre aktivitesinin düzenlenmesi, yaşa bağlı dejeneratif hastalıkların olumsuz etkilerinin önlenmesinde veya en azından azaltılmasında önemli bir rol oynamakta.

Pluripotent Hücreler

Açelya Yılmazer

Somatik Hücrenin Programlamasındaki Engellere Yeniden Bakış.

Uyarılmış pluripotent kök (uPK) hücreler ilaç taraması, hastalık modelleme ve kişiselleştirilmiş tıp gibi biyomedikal uygulamalar için büyük ümit vaat etmektedir. Pek çok farklı hücre tipinden entegrasyon içermeyen uPK hücreleri üretmek için çeşitli yöntemler denenmiştir. Bu gelişmelere rağmen, genel olarak, yetişkin somatik hücrelerden uPK hücrelerinin üretilmesinin verimsiz bir süreç olduğu bilinmektedir. Somatik hücrenin yeniden programlanmasının düşük verimi ve geç gerçekleşen kinetiği, kaliteli uPK hücre üretimini kısıtlayan ciddi engelerden birisidir [Borgohain ve ark. Stem Cell Reviews and Reports, 15: 286-313, 2019; Haridhasapavalan ve ark. Gene, 686: 146-159, 2018]. Literatüre bakıldığında bu sorunları anlamaya yönelik pek çok çalışma yürütülmüş ve halen yürütülmektedir. Bu tür çalışmaları **Haridhasapavalan ve ark. Stem Cell Reviews and Reports** dergisi için derlemişler [Haridhasapavalan ve ark. Stem Cell Rev Rep. 16: 56-81, 2020].

Derlemeye göre etkili yeniden programlamayı engelleyen pek çok faktör bulunmaktadır (Şekil 1). Bu sınırlamalar, esasen farklılaşmış bir hücrenin pluripotent bir duruma ulaşması için uyarıldığında yeniden programlama sırasında var olan güçlü bariyerlerin varlığından kaynaklanmaktadır. Birçok çalışma, yeniden programlama faktörlerinin optimum olmayan stokiyometrisi, belirli sinyal yolakları, hücresel yaşlanma, pluripotensiyi inhibe eden transkripsiyon faktörleri ve mikroRNA'lar gibi içsel faktörlerin programlama için bariyer olarak hareket ettiğini ortaya koymuştur. Ek olarak, somatik hücrelerin epigenetik durumu ve yeniden programlama sırasında meydana gelen özgün epigenetik değişimler de uPK hücrelerini oluşumunu önemli ölçüde engeller. Programlanan hücre tipine göre bu bariyerlerin önemi ve ağırlığı değiştiği gibi, yeniden programlamanın belirli bir aşamasına göre de farklılık göstermektedir. Hatta, bir hücre tipi ve belirli bir programlama aşaması için bariyer olarak adlandırılırken, diğer bir hücre tipinin farklı bir programlama aşamasını geçmesi için gereklidir. Bu nedenle, bu tür bariyer niteliği taşıyan faktörlerin farklı hücre tiplerinde programlama evrelerindeki rollerini anlamak için ayrıntılı araştırmalar gereklidir. Tüm bu engellerin ve sonuçlarının daha iyi anlaşılması, yeniden programlama verimliliğini ve kinetiğini geliştirmenin yolunu açacaktır. Bu bilgi ayrıca genetik olarak stabil uPK hücreler üretebilecek verimli ve güvenli yeniden rogramlama protokolleri geliştirmemize yardımcı olacaktır.

Pluripotent Hücreler

Fatma Uysal

Deneysel Yolla Gelişimi Bozulan Organlar Düzeltildi!

Pluripotent kök hücrelerden (PKH'ler) işlevsel organların üretilmesi rejeneratif tıbbın en önemli hedeflerinden birisidir. Organoid kültürü ve organ-imalatı gibi in vitro uygulamalara ek olarak alternatif bir strateji olarak **Kobayashi ve ark.** tarafından 2010 yılında hatalı organ gelişimi olan hayvanlarda "blastokistlerin tamamlanması" tekniğinin kullanılması önerilmişti [Kobayash ve ark. Cell 142, 787–799]. Japon ekip sıçan kaynaklı uyarılmış PK (uPK) hücreleri *Pdx1* geninde mutasyon olan fare embriyolarının içine yerleştirerek pankreas gelişimi bozulmuş olan farelerde sıçan pankreası geliştirerek türler arası bir kimera ürettiler. Sonuçlar şu şekilde yorumlanmıştı; endojen pankreasın gelişimine sahip olmayan bir embriyoda, dışarıdan verilen sıçan uPK hücrelerinin farede ksenojenik pankreas oluşturmak için gelişim nişi içinde kolonize olması mümkün hâle gelebildi. İnsan organlarının karmaşık yapısı ve görevleri göz önüne alındığında, *in vitro* organ geliştirmenin çok zor olması sebebiyle, bu yaklaşımla, yani PKH'lerden geliştirecek olan ksenojenik bir fetüsün doğal fizyolojik ortamında organ geliştirmesinin doğala daha yakın olduğu şeklinde yorumlanabilir. Yapılan son çalışmalarla, kemirgenlerde blastokist tamamlamasıyla böbrek, beyin, damar ve kan gibi yapıların üretildiğine ilişkin kanıtlar ortaya çıktı. Şimdilik, insan organlarını üretmek için büyük hayvanların kullanılması gerektiği ortada; bu nedenle söz konusu bu çalışmada blastokist tamamlama tekniğinde domuzlar kullanıldı. Araştırmacı grubunun önceki çalışmalarında [Matsunari ve ark. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 110, 4557–4562. et al., 2013], pankreası olmayan domuzlara dışarıdan aktarılan *Pdx1-Hes1* geninin aşırı ifadelenmesiyle organ gelişimi uyarılmıştı. Son yıllarda, genom düzenleme tekniğiyle gen(ler)in ifadesizleştirilmesinin (*knockout*) memelilerde uygulanabilirliği mümkün hâle geldi. Böylece, belirli bir organın ana düzenleyici genini devre dışı bırakmak, bozulmuş-hatalı organogeneze sahip bir fenotipin üretilmesi için kolay bir yöntem haline geldi.

Birkaç ay önce **Stem Cell Reports**'da **Dr. Matsunari ve ark**. tarafından yayınlanan bir çalışmayla [Stem Cell Reports 14: 21–33, 2020], domuzlarda genetik olarak meydana getirilen pankreas, böbrek, karaciğer ve kan damarı gibi çeşitli organların gelişim bozukluklarında genom düzenleme tekniğinin organ gelişimini düzeltmedeki etkinliğini araştırıldı. Çalışmada blastokist tamamlama tekniği, hatalı gelişmiş her organın gelişiminin düzeltilmesini amaçladı. Blastokist tamamlaması yaparak kimerik domuz fetüsü oluşturma aşaması şu şekilde gerçekleştirildi; *Pdx1*$^{-/-}$, *Pdx1/KDR*$^{-/-}$, *SALL1*$^{-/-}$, ve *HHEX*$^{-/-}$ mutasyonuna sahip erkek bireylerin fibroblastlarının çekirdeklerinin konakçı embriyolara nakliyle hatalı gelişime sahip embriyolar oluşturuldu ve bunlar taşıyıcı anneye verildi; gebeliğin orta dönemine denk gelen 55 günde pankreası olmayan embriyoların üretildiği izlendi. Daha sonra *Pdx1*$^{-/-}$ mutasyonu olan bu erkek embriyolardan fibroblastlar elde edilip bunların çekirdeklerinin nakliyle klonlanmış yeni embriyolar üretildi ve gen düzeltme çalışmaları bu embriyolar üzerinde gerçekleştirildi. Hem vericinin hem de konakçının embriyoları morula aşamasında blastomerlerine ayrıştırıldı, verici blastomerleri konak blastomerlerine enjekte edilerek blastokist yapısı oluşturuldu. Elde edilen blastokistler uterusa verilerek kimerik fetüslerin meydana gelmesi sağlandı. Araştırmacılar blastokist aşamasındaki 325 adet embriyoyu uterusa naklettiklerinde 10 adet fetüs elde ettiler. Bunlardan altısı kimerik iken dördü kimerik olmadı. İki kimerik hayvanda normal pankreas (normal histolojik yapıda ekzokrin ve endokrin yapıları içeren) görülürken ikisinde ise daha az gelişmiş pankreas izlendi.

Daha önceki çalışmalar, pankreası ve böbreği olmayan hayvanlarda blastokist tamamlamasıyla oluşturulan restore edilmiş organlarda hem verici hem de konakçı hayvana ait hücrelerden kan damarlarının geliştirildiğini (vaskülogenez) ortaya koymuştu. Vaskülogenezin kemiricilerde Flk1 genindeki hasar ile ortaya çıktığı bilinmekte. Bu çalışmadaysa domuzlarda Flk1 veya KDR eksikliğinin kemirgenlerde görüldüğü gibi vaskülogenezi bozup bozmayacağı ve bunun blastokist tamamlaması ile yeniden düzenlenebileceği araştırıldı. Benzer şekilde *KDR* geni bozulmuş *PDX-KO* domuz fibroblastleri çekirdek nakli için kullanıldı. Somit evresindeki fetüslerde (15-21. günler) vaskülogenezin ve kan akışının olmadığı görüldü.

Benzer şekilde, *Spalt benzeri transkripsiyon faktörü 1* (*Sall1*) geninin homozigot olarak devre dışı bıra-

kılması bozulmuş böbrek gelişimine (nefrogenez) sebep olur. Bu çalışmada da, domuzlarda bu genin devre dışı bırakılması durumunda böbrek gelişiminin olmadığı, blastokist tamamlaması ile böbrek yapılarının tekrar meydana geldiği ortaya kondu. Diğer organlarda olduğu gibi blastokist tamamlaması ile oluşturulan fetüslerde nefrogenez düzeldi. Son olarak araştırmacılar, hematopoezde ifade edilen Homeobox genini devre dışı bırakarak hematogenezi bozup blastokist tamamlaması ile bu durumu yeninden yapılandırmaya çalıştılar. Tüm kimerik domuzlarda da karaciğer yapısının ve albümin sentezinin normal düzeye geldiğini histolojik olarak gösterdiler.

Organ nakli tedavisinde organ eksikliğinin üstesinden gelebilmek için, ksenojenik hayvanlarda organogenez ile PKH'lerden insan organlarının üretilmesi gündeme gelmiş durumda. Bu kavram iki temel teknolojiye dayanıyor; birincisi domuz fetüsünün organogenezinde hatalı gelişim nişinin uyarılması; ikincisi de blastokist tamamlaması yoluyla eksojen uPK hücreleri tarafından bu hatanın telafi edilmesi. Bu çalışmada, organogenezde çok önemli rol oynayan bir dizi genin bozulmasının, domuzlarda sadece pankreas için değil, aynı zamanda böbrek, karaciğer ve kan damarları için de bozulmuş organ yapılarına neden olabileceği gösterildi. Blastokist tamamlama tekniği ile organların tekrar düzelebilmesi oldukça önemli. Araştırmacılar önceki çalışmalarında transgenik domuz embriyolarında pankreası olmayan fenotipinin blastokist tamamlaması ile telafi edildiğini göstermişlerdi. Bu çalışmada da, alternatif bir genetik modifikasyon yaklaşımıyla, yani genom düzenleme ile uyarılan ve çeşitli organları olmayan/hatalı gelişen fenotiplerin elde edilebileceğini gösterdiler. İnsanlar ve domuzlar arasındaki türler arası kimerizmi engelleyen faktörler henüz açıklığa kavuşturulmamış olsa da, blastokist tamamlaması, ekzojen-ksenojenik pluripotent kök hücreler tarafından organogenezinin gelişim nişini dengelemenin bir aracı olarak önerilmekte. Domuz fetüsünde hedef organın gelişim bölgesinin ksenojenik hücrelerle yüksek derecede kimerik olmasını sağlayan stratejiler, gelecekteki araştırmaların önemli bir parçası olabilir. Kimeranın yetkin domuz embriyonik kök hücreleri kullanılarak yapılan denemeleri [Gao ve ark. Nat. Cell Biol. 21, 687–699, 2019] insan-domuz blastokist tamamlamasına bir köprü sağlayacaktır.

Pluripotent Hücreler

Ekin Baysal

İnsan Pluripotent Kök Hücrelerinde Saptanan Kanserle İlişkili Mutasyonlar - Bölüm 2

Birinci bölüm için KHB'nin sayısına 33'e bakınız...

İnsanda pluripotent kök hücreleri (PKH) kendini yenileme ve tüm embriyonik germ tabakalarına farklılaşabilme kapasitesine sahip olmalarıyla bilinir. Bu özellikleriyle hastalık modelleme ve rejeneratif tıp alanları için umut vadeden bir kaynaktır. Rejeneratif tıpta kullanmak için gerçekleştirilen uygulamalarda farklılaşmamış bu kök hücrelerin tekrarlayan pasajlarla uzun süre kültürde saklanması gerekir. Ölümsüzleştirilmiş hücre hatlarının aksine PKH genom bütünlüğünü koruyan normal hücreler olarak tanımlansalar da çalışmalar gösteriyor ki, uzamış pasajlar sırasında kromozomlarda anöploidi, kopya sayısı değişiklikleri ve nokta mutasyonları da dahil olmak üzere çeşitli anomaliler kazanmaktalar. Örneğin insanda embriyonik kök hücre (EKH) kültürlerinin karyotip incelemesinde kromozom 12 ve 17q kazanımları saptanmış durumda [Nat. Biotechnol. 22, 53–54, 2004].

Somatik kökenleri nedeniyle normal diploid genoma sahip oldukları varsayılan insan uyarılmış pluripotent kök hücrelerinin (uPKH) de kayda değer sayıda tam ve kısmi kromozom anomalileri taşıdığı gösterildi. Bu kopya sayısı anomalileri en sık 12., 17. ve X kromozomlarında tanımlandı. Kuşkusuz, bu anöploidiler uPKH'nin farklılaşma kapasitesini kısıtlayabilir ve tümörojenitesini artırabilir. Özellikle trizomi 12, uPKH'nın gen ifade profilini etkilemekte. Kromozom 12 duplikasyonları hücre döngüsüyle ilişkili genlerin zenginleşmesiyle sonuçlanmakta. Germ hücreli tümörlerdekine benzer biçimde transkripsiyonu uyarmakta, böylece hücrelerin proliferasyon hızı artmakta. Sonuçta içinde PKH bulunan teratom oluşumu indüklenmekte [Nat. Commun. 5, 4825, 2014].

Saptanan bu kromozom anomalilerin nedeni olabilecek üç faktör öne sürülmekte. Bir kısmı ebeveynlerin somatik hücrelerinden kaynaklanırken kayda değer bir kısmı da kültür süreçlerinde ortaya çıkmakta. Uzun süreli pasajlarda bu hücreler rastlantısal olarak kromozom anomalileri kazanmakta. Daha sonra bu anomaliler onlara bir büyüme avantajı sağlamakta; böylece hızla kültür ortamını ele geçirmekte.

Bunların dışında, erken PKH pasajlarında en baştan itibaren saptanan bazı anöploidilerin kaynağının yeniden programlama sürecinde oluşan seçilim baskısı olduğu düşünülmekte [Cell Stem Cell 7, 521–531, 2010]. Pluripotent hücrelerde subkromozom kopya sayısı değişikliklerine de pluripotent olmayanlardan daha sık rastlanmakta. Ancak, genomun belli bölgelerinde yoğunlaşan bu değişiklikler EKH'de ve uPKH'de farklı. EKH'de az sayıda örnekte çok sayıda duplikasyon bulunurken uPKH daha az sayıda delesyon görülmekte. uPKH'de yeniden programlama süreci tümör baskılayıcı genlerin delesyonuyla, kültürde geçirilen süre ise onkogenlerin duplikasyonuyla ilişkilendirilmiş durumda [Cell Stem Cell 8, 106–118, 2011].

Bilinen transkripsiyon faktörlerinin yeniden programlamadaki rolü sayesinde yetişkin somatik hücreler uPKH'ye dönüşür. Ancak bu işlem sonrasında nokta mutasyonları meydana gelir. Yani hücrede epigenetik değişimlerin yanında genetik değişimler de ortaya çıkar. Bu mutasyonların çoğu eş anlamlı olmayan, anlamsız ya da kesimlenme varyasyonlarıdır [Nature 471, 63–67, 2011]. EKH'nin erken pasajlarında yapılan tüm ekzom dizilemelerde malign tümörlerde gözlenen dominant negatif TP53 mutasyonları bulunmuş. Standart kültür koşullarının sağlandığı ilerleyen pasaj sayılarında TP53'ün mutant allelik fraksiyonunun da arttığı görülmüş. Benzer mutasyonlar hem EKH ve hem de uPKH'nın geç pasajlarında RNA dizileme tekniğiyle de gösterildi. Bazı hücre hatlarında TP53 lokusunda heterozigosite kaybından ötürü allelik fraksiyonun %50'yi geçtiği kaydedildi. Bu mutasyonlar seçilim avantajı sağladıkları için zamanla kültürü ele geçirmektedir [Nature 545, 229–233, 2017].

Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada EKH'da TP53 dışında 22 adet tümör ilişkili gende daha tekrarlayan mutasyonlar olduğu gösterildi. İki farklı hücre hattından gelen bu örneklerin yaklaşık üçte biri (64; n=168) COSMIC Census (*The Cancer Gene Census (CGC) of COSMIC v86 database*) veritabanında bulunan en az bir mutasyon taşımakta. Örneklerin %3'ünde ise ondan fazla kanser ilişkili mutasyon tespit edildi. Bu örneklerin hepsinin naif durumda olmaları dikkat çekici. EKH'da saptanan mutasyonların 71%'i uPKH'da da görülmüş durumda [Cell Stem Cell 25: 456-461, 2019]. TP53 açık ara ile en sık mutasyona uğrayan gen olup daha önce tanımlanmış dört mutasyona bu çalışma ile iki mutasyon daha eklenmiş oldu (P151S, T155S, Q165K, R181H, R248Q, R267W). P53 ve ROCK yolakları EKH büyümesinin iki temel inhibitörü olarak gösterilmekte [Nat. Cell Biol. 20,610–619, 2018]. Bununla uyumlu olarak TP53 ve MYH9 (ROCK yolağı efektörü) uPKH'da rastlanan en sık mutant genler. Bir diğer sık rastlanan mutant gen CCND2 germ hücre tümörogenezine ve PKH transformasyonuna katılmakta. BAP 1 mutasyonları da renal hücreli karsinoma ve melanoma gelişimi riskini arttırmakta [Sci Rep 5, 18462, 2015]. Kanser gelişiminde rolüne ilişkin daha az kanıt olan Tier 2 genlerinden COL3A1'nın tekrarlayan mutasyonları görülmüş. Bu çalışmada kanserle ilişkili mutasyon taşıyan örneklerin %94'ünün kromozomal anomalisi taşımıyor oluşu kromozom anomalilerinin bu mutasyonların birincil nedeni olamayacağını düşündürmekte.

Fare pluripotent hücrelerinde (mESC ve miPSC) iki ayrı selüler durum tanımlanmıştır. Naif durumda iç hücre kitlesindeki embriyoblastlara, uyarılmış (*primed*) durumda ise embriyonik epiblast hücrelerine benzerler. İnsanda konvansiyonel pluripotent kök hücreler aslında *uyarılmıştır;* ancak faredeki uyarılmış hücrelere tam benzemezler, farklı derecelerde bazı naif benzeri özellikler de taşırlar. Bu durum konfigurasyonların sürekliliği şeklinde ele alınmalıdır. Naif kök hücreler uyarılmış olanlara kıyasla daha fazla çoğalma yeteneği, daha az hücresel ölüm ve daha az diferansiyasyon eğilimi gösterdiklerinden rejeneratif tıpta kullanılabilecek değerli öncül (*precursor*) hücreler olarak düşünülmekte [Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 17, 155–169, 2016]. Ancak *in vitro* ortamda uyarılmış düzeyden naif duruma dönüşte bloklanan yolaklarda basamak basamak oluşan *de novo* mutasyonlar nedeniyle naif hücrelerde daha çok mutasyon görülmekte. Kültürde kazanılan bu genetik değişiklik seçilim baskısına neden olarak hücreleri naif durumunda kalmalarını sağlar. Naif durumun sağlanması ve korunması için kültür ortamında MEK/ERK inhibitörleri, GSK3 inhibitörleri, LIF, apopitoz inhibitörleri ve sitokinler bulundurulur.

Örneğin naif örneklerin %68'inde siklin D2 (CCND2) ve %43'ünde HIF1A mutasyonu görülmektedir. Bu mutasyonların oluşturduğu etki MEK/ERK inhibitörlerinin oluşturduğu etkiye benzemekte. Yine FAT1, APC ve BCL9L mutasyonları GSK3 inhibitörlerinin; p21 (CDKN1B) inhibisyonu PKC inhibitörlerinin; MYH9 mutasyonu ise ROCK yolağı inhibitörlerinin yarattığı etkiye benzer etkiler oluşturmakta. Yani naif örneklerde oluşan mutasyonlar naif durumun daha da korunmasına yaramakta.

Kuşkusuz, pluripotent kök hücrelerin ve farklılaşmış türevlerinin kullanımından önce standart bir uygulama olarak kapsamlı genomik değerlendirmesinin yapılması fenotipik kararlılık ve klinik güvenlik açısından rejeneratif tıbba daha güvenli bir platform oluşturacaktır.

Pluripotent Hücreler

Ekin Baysal

İnsan uPKH'sinden Türetilen Hücrelerle Karaciğer Hücresi Nakli Mümkün!

Son evredeki karaciğer hastalığının tek iyileştirici tedavisi organ nakli. Ancak kısıtlı organ bağışları, artmakta olan organ gereksinimini karşılamakta yetersiz kalıyor. Biyomühendislik ürünü karaciğerler gelecekte bu gereksinimi karşılayabilir. Üstelik bu alternatif yaklaşım başarılı olursa nakledilecek organ, uPKH (uyarılmış pluripotent kök hücre) teknolojisi sayesinde alıcının kendi hücrelerinden oluşturulabileceği için organ reddi riski yaratmayacak; hasta yaşam boyu bağışıklığını baskılayıcı tedavi almak zorunda kalmayacak.

İnsana nakledilebilecek işlevsel organlar üretmek, son yirmi yılda hızla gelişen rejeneratif tıbbın en önemli hedeflerinden birisi. Ancak üç boyutlu, tam işlevsel bir organ üretmek oldukça karmaşık bir hedef. Bu alandaki belirgin ilerleme, yapay kalp biyomühendisliği çalışmaları sırasında üç boyutlu geometriye sahip, sağlam bir organ iskelesinin geliştirilmesini sağlayan hücresizleştirme tekniklerinin **Ott ve ark**. tarafından geliştirilmesiyle 2008 yılında geldi [Nat Med. 14: 213-21, 2008]. İki yıl sonra **Uygun ve ark.** Nature'da yayımlanan çalışmalarında hücresizleştirilmiş karaciğer matriksini kullanarak nakledilebilir karaciğer greftleri oluşturmaya yeni bir yaklaşım getirdiklerini duyurdular [Nat Med. 16:814-20, 2010]. Sıçan karaciğerini Triton-X ve tripsin gibi parçalayıcı ajanlarla hücresizleştirerek damar ve safra yolları mimarisini ve karaciğere özgün hücre dışı matriksini korunmuşlar; içinde hepatositlerin yerleşebileceği oyuklar olan üç boyutlu doğal iskeleler elde etmişler. Perfüzyonla önce yetişkin sıçan hepatositleri, sonra damar endoteli ile hücrelendirilen greftler albümün salgısı, üre sentezi ve sitokrom p450 ifadesi gibi işlevleri yerine getirmeyi başarmış. Bu greftleri en az iskemik hasarla sıçanlara naklettikten sonra greftin in vivo işlevsel kaldığını ifade ediyorlar. Sekiz saat sonra sıçandan çıkardıkları greftler morfolojisini korumayı sürdürüyor. 2011'de yapılan bir başka çalışmada farklı türlere ait karaciğer iskelelerine insan fetüsüne ait karaciğer ve endotel hücreleri ekildi [Hepatology, 53:604-17, 2011].

Biyofabrikasyon organlar sadece nakil için değil, hastalık modelleri oluşturmak ve yeni tedaviler geliştirmek için de çok faydalı olabilir. 2019 yılında **Collin de l'Hortet ve ekibi**, yağlı karaciğer hastalığı modeli oluşturmayı amaçlayarak insan uPKH'dan türettikleri, SIRT1 ifadesi bastırılmış hepatositleri sıçan karaciğer iskelelerine ektiler. Gerçekten de hepatositlerde düşük SIRT1 ifadesinin yağ asidi üretimini arttırdığını, oluşturdukları yapay karaciğerde makrosteatozis (yağ birikimi) geliştiğini ve proinflamatuvar bir fenotipin ortaya çıktığını gözlemlediler [Cell Metab. 30: 385-401, 2019].

Son olarak, **Takeishi ve ark**. 2020 Haziran ayında yayımlanan çalışmalarında tamamen insan uPKH'dan türettikleri hücrelerden karaciğer ürettiklerini ve bağışıklığı baskılanmış sıçanlara naklettiklerini duyurdular [Cell Rep. 31: 107711, 2020]. uPKH'leri yetişkin insan hepatositine farklılaştırmak için daha önce yayımladıkları dört aşamalı protokolü uyguladılar. İlk iki basamaktaki endoderm indüksiyonundan (SOX17$^+$, CXCR4$^+$) sonra karaciğere özgü farklılaşma basamağını gerçekleştirdiler. uPKH kaynaklı hepatositler yoğun olarak HNF4α, albümin; karaciğer benzeri transkripsiyon faktörleri (FOXA1, FOXA2, HNF4α, HNF1α, CEBPα, PPARα, LXR, RXR) ve karaciğere özgün mikroRNA'lar (miR122, miR148a, miR194) ifade ettiler. Ayrıca yeni izole edilmiş karaciğer hepatositlerinde bulunan miktarlarda mitokondriyon içermekteydi. Farklılaşmanın dördüncü basamağında yetişkin karaciğerin metabolik çevresini taklit etmek amacıyla düşük glikozlu bir ortamda HGF, EGF, deksametazon, hidrokortizon, yağ asitleri, kolesterol, safra asitleri ve rifampisin verdiler. Gerçekten de insülin sinyali/lipogenez yolaklarına ait genlerin (LXR, C-MET, ABCA1, A1AT, UGTA1, FAH) ifadesinde artış sağlayarak organ benzeri farklılaşma elde ettiler. uPKH'ler ayrıca CK7, CK19, SOX9, HNF1b, CFTR gibi olgun safra yollarında bulunan belirteçler ifade eden kolanjiyositlere farklılaştırıldılar. Sonra bu kolanjiyositleri üç boyutlu kültür koşullarında bırakarak organoid elde ettiler. İçerisinde safra asitlerinin aktif olarak taşınabildiğini göstererek işlevselliğini kanıtladılar. Karaciğer iskelesini tekrar hücrelendirme işlemine insan uPKH'lerinden türettikleri kolanjiyositleri aralıklı infüzyonla safra kanalına ekerek başladılar. Bu kolanjiyositlerin yetişkin insan karaciğeriyle benzer seviyelerde CK7 ifade ettiğini ve safra kanalı iç duvarının yaklaşık %66'sını döşediğini tespit ettiler. Parankim boşluğuna insan uPKH'sinden türetilen hepatositler (%71) ve damar endoteli hücreleri (%15); insan mezenkimal kök hücreleri (%7) ve insan fibroblastlarından (%7) oluşan bir karışım ekildi. Daha sonra bu parankim hücrelerinin safra asidi ve üre salgıladıklarını; integrin, Zo1 gibi hücre-hücre ve hücre-hücre dışı matriks bağlantısı proteinlerini ifade ettiklerini gözlemlediler. Ancak karaciğere özgün bir oluklu bağlantı proteini olan Cx32 ifadesi saptanamadı. Safra yolları ve parankimin hücre ekimini tamamladıktan sonra endotel bariyerini oluşturmak için ticari olarak satın aldıkları uPKH'den türetilmiş hazır damar endotel hücrelerini, hücrelerin matrikse bağlanmasına fırsat veren aralıklarla portal ve kaval toplardamarlardan verdiler. Bu ekim işlemiyle organ içi damar ağının %75'inin endotel hücreleriyle kaplanmasını sağlayabildiler. Bu organ benzeri ortama ekilen damar endotelinin insan yetişkin karaciğeriyle benzer seviyelerde CD31 ifade ettiğini; anjiyogenez ve antikoagülasyon ilişkili genleri ifade ettiklerini ve bu fonksiyonları gösterdiğini tespit ettiler. Ayrıca floresan asetillenmiş LDL'nin bu damarlarda alımını ve metabolizmasını değerlendirdiler. Hücresiz kalmış yüzeylere kan pulcuğu birikimini engellemek için nakilden önce grefti N-hidroksisüksinimit-polietilen glikol-biyotin ile muamele ettiler.

uPKH'den üretilmiş karaciğerler, bağışıklığı baskılanmış tasarım sıçanlara nakledildikten sonra dört gün boyunca işlev gördü. Sıçan serumunda insan albümini ve alfa-1 anti-tripsin ölçerek greft fonksiyonunu in vivo olarak test ettiler. Daha sonra sıçanlardan çıkarılan greftlerde hepatositlerin morfolojisini koruduğunu, ekilen hücrelerin işlevsel bir şekilde yerinde kaldığını doğruladılar. Ancak greftle duodenum arasında kurulan anatomik bağın çalıştığına dair bir kanıt bulamadılar.

Pluripotent Hücreler

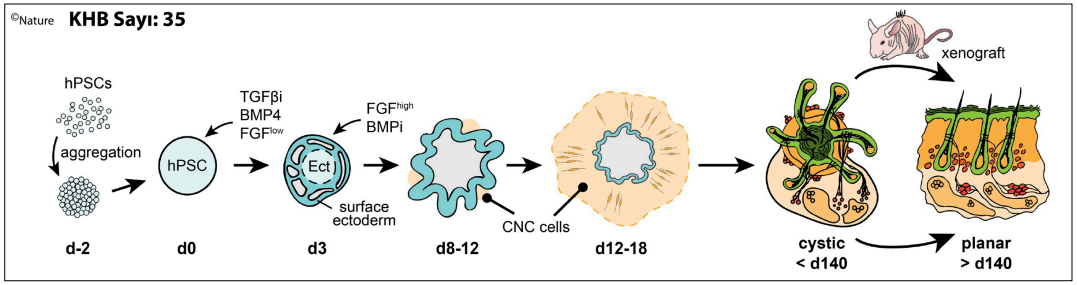
Osman Köse

Deri Organoidlerinde İlk Kez Tam Deri Üretildi…

Laboratuvar ortamında derinin tabakalarıyla birlikte tek başına veya eklerini ayrı ayrı üretmek mümkün olsa da deri ve eklerini birlikte üretebilmek bugüne dek gerçekleşmemişti. Harvard Tıp Okulu'ndan **Dr. Jiyoon Lee ve ark**. insan pluripotent kök hücrelerinden kompleks bir deri üretmeyi başardı. **Nature** dergisinin 3 Haziran 2020 tarihli sayısında yayınlanan bu çalışmada [Lee ve ark. Nature 582: 399–404, 2020] insan pluripotent kök hücrelerinden ektodermal ve mezodermal hücrelerin geliştirilmesi amaçlanmış ve embriyonik insan kök hücresi olan WA25 hücre dizileri epidermal farklılaşma için matrijel, BMP4 (*bone morphogenetic protein 4*) ve TGF-β (*transforming growth factor-β*) ile işleme tabii tutulmuş ve bu sonuçlar desmoplakin (DSP)-GFP insan pluripotent kök hücre dizisi kullanılarak replike edilmeye çalışılmıştır. Ancak 60 günden uzun sürelerle yapılan organoid kültürlerinde epidermisin çok katlı keratinosit yapısı tam elde edilememiş; bu uyarım için fibroblastlar kullanılmıştır. Dermisteki fibroblastlar iki embriyonik kaynaktan gelir; ilki mezoderm hücreleridir (vücut ve saçlı derideki fibroblastların kaynağı) diğeriyse nöral krista (NK) hücreleridir (yüz derisindeki fibroblastların kaynağı). NK hücrelerinin bFGF (*basic-fibroblast growth factor*) ile BMP inhibitörü olan LDN-1931189'in beraber kullanması bu hücrelerin uyarımını artırmış ve mezenkimal hücreler oluşturulmuştur. Farklılaşmanın üçüncü gününde LDN ve bFGF'nin birlikte kullanılmasıyla NK benzeri hücrelerle kaplı epitel hücreler üretilebilmiştir. On altıncı günde iç tabakası epitel ve dış tabakası NK kaynaklı hücrelerle kaplı yapılar gözlenmiştir. On sekizinci günde ise WA25 ve DSP-GFP organoidleri, kademeli olarak bipolar görünüme ulaşmışlar; epidermis kisti bir kutupta (baş) ve opak hücre grubu da diğer kutupta (kuyruk) oluşmuştur. Kültürün yaklaşık 50. gününde ise bazal tabakadaki epitel hücreleri keratin KRT5$^+$, KRT15$^+$, suprabazal tabakada KRT5^{düşük} ve periderm benzeri tabakada KRT15$^+$ bulunarak yüksek derecede deri morfogenezini göstermişlerdir.

Kıl Folikülünün Gelişimi

İnsanda normal kıl folikülü, gebeliğin 8-10. haftalarında geliştiği için kıl folikülü içeren deri organoidi için 70 gün beklenmiştir. WA25 kültürlerde kıl folikülleri ortalama 70±5 gün, DSP-GFP kültürlerinde ise 72±4 günde oluşmuştur. İmmünhistokimyasal boyamalarla, kıl folikülerindeki epidermis germ



hücrelerinin LHX2, PCAD ve EDAR, dermis hücrelerin ise SOX2, PDGFRα, ve P75 gibi bir çok belirteci ifade ettiği saptanmıştır. SOX2 ayrıca her dermal papilla hücre kümesinde de ifade olmuştur.

Kültürlerin 100. günü geçildiğinde deri organoidlerinin dış görünümü 18 haftalık fetüs derisinin dermal görünümüyle karşılaştırılmış, kıl foliküllerinde pigmentasyon gözlenmiştir. İncelenen melanositlerde, tüm epitel boyunca ve kıl folikülünün matriks kısmında daha yoğun bulunan PMEL (*Premelanosome protein*) ifadesi saptanmıştır. İmmünhistokimyasal ve elektron mikroskopik incelemelerde organoid kaynaklı kıl folikülünün, yetişkin terminal kıl folikülünün tipik yapısı olan medüller tabakanın dışında kıl folikülünün hücresel tabakalarını da taşıdığı saptanmıştır. Bu deri organoidlerinin vellüs veya lanugo türü kıl üretebildiğini göstermiştir.

İleri aşamadaki organoidin diğer bir özelliği de kuyruk bölgesinde gelişen hiyalin kıkırdak yapısıdır. Buna ek olarak lipidden zengin adipositler kıl folikülünün etrafında hipodermisteki yağ hücrelerini taklit eden bir yapıda görülmüşlerdir. Nörogliya hücreleriyse 29. günde nöron ağlar biçiminde belirgin belirteçler ifade ederek kıl folikülleri aralarında gösterilmiştir. 125. günde, epitel ve kıl folikülü etrafında nöral yapı yerini alarak fetüsün 18 haftalık kıl folikülü yapısını göstermiştir. Bu arada Merkel hücreleri de kıl folikülü dış kök kılıfında ve kıl folikülü kese bölgesi yakınında gözlenmiştir.

150. güne (5 ay) gelindiğinde deri organoidinin tam merkezinde yassı hücreler ve anormal kıl folikülü yapılanması gösterilmiştir ki, bu süre deri organoid kültürünün üst sınırını gösteriyor olabilir. Ksenograft kıl follikülü iki yapı ile yağ bezi ve kese (bulbus) kök hücreleri yönünden değerlendirilmiştir. Kıl foliküllerindeki yağ bezlerinin SCD1⁺ hücreler içerdiği gözlenmiş, ayrıca kıl folikülünün kese bölgesi hücrelerinin KRT15, LHX2 ve NFATC1 ifade ettikleri belirlenmiştir. Bu bilgiler ışığında deri organoidlerindeki kıl foliküllerinin 5-6 aylık fetüsteki kıl yapısının olgunluk düzeyine eriştiği ve daha ileri olgunlaşması için gereken hücresel yapıya sahip olduğu belirlenmiştir. Bu organoidlerin deri hastalıklarının modellemelerinde, genetik deri hastalıkları ve deri kanseri modellemelerinde ve rekonstrüktif cerrahide kullanılabileceği düşünülmektedir.

Kongreler, Sempozyumlar

Alp Can

ISSCR 2020 Çevrim İçi Olarak Yapıldı!

Kurulduğu günden bu yana yıllık kongreler düzenleyen **Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği** (**ISSCR**) bu yıl COVID-19 nedeniyle Nisan ayında aldığı bir kararla Boston'da yapılması gereken yıllık kongresini (**ISSCR 2020**) tamamen çevrim içi olarak düzenledi. 23-27 Haziran 2020 tarihinde düzenlenen kongreyi yaklaşık 3000 kişi evlerinden, ofislerinden ve laboratuvarlarından izledi. Çevrim içi sunulduğu için de kongre katılım ücretleri mümkün olduğunca düşük tutuldu; öyle ki, tam üyeler için bu rakam 150 USD'ye kadar indirildi. Sunum yapanlar da kendi mekanlardan yaptıkları canlı sunumlarla kongreyi izlenir kıldılar. Yaklaşık 1000 adet posterin sunulduğu kongrede bunların arasından daha önce seçilmiş olanlara 8-15 dakikalık süreyle canlı sözlü sunum yapma olanağı tanındı. Bu yılki kongrenin en öne çıkan yönlerinden birisi kök hücrelerin üretimi ve daha sonra endüstriyel üretime uyarlanmasıydı. Son bir yılda irili ufaklı kök hücre çalışması yapan çok sayıda firmanın kurulmuş olması dikkat çekiciydi. Bir başka deyişle, sunum yapan akademi insanlarının çoğunluğunun en az bir firma ile bağlantısı olduğunu açıklaması ilginçti. Çevrim içi kongerelerin en güzel yanlarından birisi

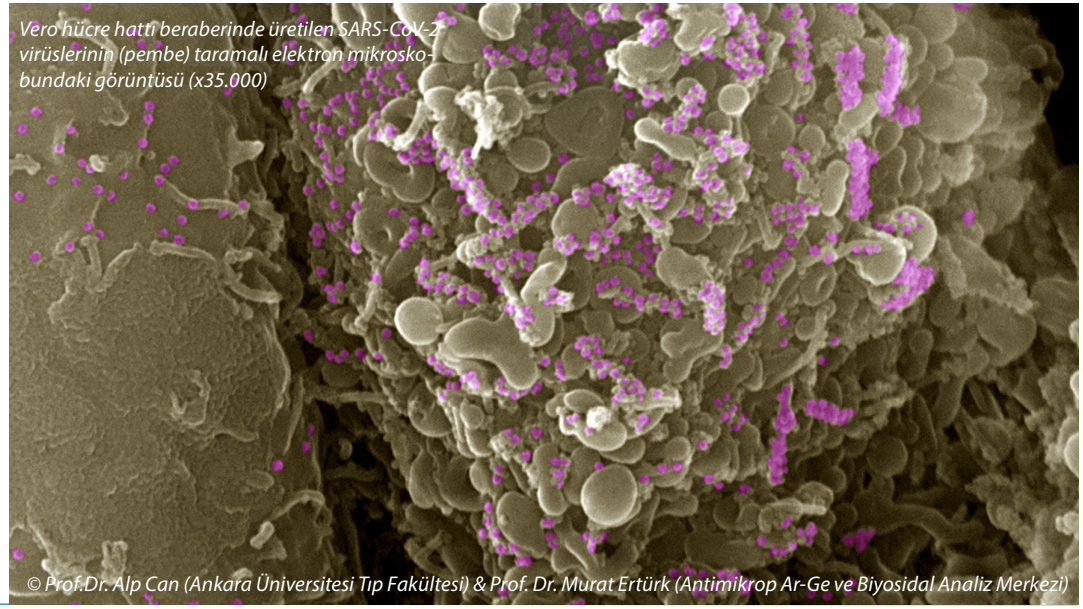
de sunumların daha sonra istendiği an video olarak izlenebilmesi. ISSCR 2020 düzenleme komitesi bu kongrede tüm sözlü sunumları 31 Temmuz tarihine kadar "*watch on demand*" olarak yayında kalması yönünde çok olumlu bir karar almış durumda. Kuşkusuz evlerinden, ofislerinden veya laboratuvarlarından bu kongreye katılan izleyicilerin dünya ölçeğinde olduğu düşünülürse hiç kimse için ortak bir zaman dilimi söz konusu olamayacağı için oturumları kaçıranlar daha sonra uygun zamanlarında bu sunumları izleme fırsatı buldularve bulacaklardır.

Özetle, gerek bilimsel olarak gerekse de katılım ve izleme kolaylığı açısından bundan sonra yapılacak birçok kongrenin bu şekilde yapılmaması için bir neden yok. Belki de bilim insanları için "**yeni normal**"in bir adı da çevrim içi kongrelerdir.

Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 35 (Temmuz-Ağustos-Eylül 2020)

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. Ekin Baysal (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)
Doç. Dr. Açelya Yılmazer (Ankara Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Ankara)
Bio. Fatma Uysal (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)
Dr. Öğt. Üy. Ferda Topal Çelikkan (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)
Prof.Dr. Osman Köse (Dermatolog- Serbest Hekim)

AYIN FOTOĞRAFI



Vero hücre hattı beraberinde üretilen SARS-CoV-2 virüslerinin (pembe) taramalı elektron mikroskobundaki görüntüsü (x35.000)

© Prof.Dr. Alp Can (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi) & Prof. Dr. Murat Ertürk (Antimikrop Ar-Ge ve Biyosidal Analiz Merkezi)