ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 38
Nisan-Mayıs-Haziran 2021

Editör'den

Alp Can

İzleyicisiz Çevrimiçi Hayalet Kongreler !..

KHB'nin **38. sayı**sıyla hepinize merhaba.

Tüm yaşamı ve alışkanlıklarımızı derinden ve belirsiz süreyle etkileyen Covid-19 pandemisinde maalesef üçüncü dalga geldi. Avrupa ülkeleri neredeyse tam kapanma kararları alırken biz de dün itibariyle hafta sonlarında kapanmaya geçtik. Yaklaşık bir ay önce esnek mesainin sona erdiği açıklanmış ve iller 4 farklı risk derecesine göre sınıflandırılmıştı. Ancak özellikle bahar aylarının gelmesiyle birlikte insan hareketlerinin artmasına koşut olarak şu an geldiğimiz noktada ülke çapında homojen bir risk haritası ortaya çıkmış durumda ve ne yazık ki gelinen durum daha öncekilerden hiç de hafif değil. Tersine, belki de yükselen hasta sayılarına bakıldığında 3. dalga bugüne kadarkilerden daha büyük olabilir. Ülkemizde günlük ölüm sayıları tüm aşılama çabalarına rağmen 150'nin üzerinde çıkmış durumda.

Bu koşullar altında bilim yapmak ve yaymak gerçekten zor ve heves kırıcı. Yine de bizler asli ve ulvi görevimiz saydığımız bilimsel düşünme ve araştırma biçimimizden vazgeçmeden, elimizden geldiğince laboratuvarda veri üretmeye ve bunu bilimin kabul ettiği duyurma yöntemleriyle yaymaya çalışıyoruz. Ancak, bilimsel verinin üretilmesinde gösterilen özen ve etik kuralların bilimin yayılmasında da gösterilmesi gerekiyor. Son aylarda günlük e-posta kutularımıza gelen sayısız yerel kongre duyurusunuz farkındasınızdır. Gerek yurt içinde gerekse yurt dıında hemen her bölge ve üniversite "gereksiz ve izleyicisiz" "kongreler ve sempozyumlar" düzenleme duyuruları gönderiyor. Konu başlıkları ise tam bir felaket. Sağlık bilimlerinden sosyal bilimlere, sanattan spora kadar her alanın tek bir kongrede ele alınması için çağrı yapılıyor. **Sadece sunum yapanların oturdukları yerden çevrimiçi katıldığı (çoğu önceden kaydedilmiş videolar eşliğinde) izleyicisiz kongreler çağındayız.** Bu apaçık, bilim arenasında çalışanların sistemi suistimal etmesi anlamına geliyor. Atama ve yükseltmeler için puan toplamaya yönelik olarak "yasal" zemin oluşturma çabalarının ürünleriyle kimsenin bilimi yaymak ve yaptıklarını göstermek gibi bir çabası yok. Yani kısacası, birçok konuda olduğu gibi bilimde de işin çivisi çıkmış durumda.

Kuşkusuz, bu yozlaşmanın içinde amacı gerçekten bilgi alışverişinde bulunmak olan amatör grupların ve meslek derneklerinin kongre ve sempozyumlarını ayrı tutmak gerekiyor. Öğrenciler, daha önce de olduğu gibi, ancak bu kez biraraya gelmeden çevrimiçi, günlük kongreler yaparak bilgi açıklarını kapatmaya çalışıyorlar. Son olarak, üniversiteler bünyesindeki Kök Hücre Öğrenci Toplulukları bir şemsiya altında birleştiler ve **Türk Kök Ulusal Öğrenci Konseyi** adı ile çalışmalarını sürdürmeye karar verdiler. Başında çok başarılı bir öğrencimiz olan **Melek Bektaş** var. Hepsini yürekten kutluyorum.

Bu sayımıza geçtiğimiz hafta bilim dünyasında çok ses getiren vücut dışı embriyo üretimi çalışmalarıyla başlıyoruz. Kendisi de embriyolojik süreçlerde araştırma yapan **Dr. Hakan Coşkun** bize üç önemli çalışmayı özetledi. Ardından **Doç.Dr. Açelya Yılmazer** mezenkimal kök hücrelerin yaşlanmasına ilişkin çalışma haberini **KHB** okurlarıyla paylaştı. **Dr. Ekin Baysal** Parkinson hastalığında kullanılmak üzere EKH'den elde edilen nöronlara ilişkin son verileri derledi. **Dr. Öğr. Üy. Ferda Topal Çelikkan** Covid-19'dan etkilenen kardiyomiyositleri ve buna bağlı olarak gelişen kalp işlevlerini; ortaya çıkan bulguların nasıl giderilebilir konusunu ele alan bir yazıyla **KHB** okurlarıyla buluşuyor. **Dr. İrem İnanç** her zamanki gibi organoidleri ele aldı; ancak bu kez SARS-CoV-2 etkisinde yapılandırılan organoidler mercek altında. Son olarak henüz lisans öğrencisi olan **Ezel Erkan** kök hücre temelli tedavilerin nörodejeneratif hastalıklarda kullanımı başlıklı yazısını bizlerle paylaştı. Son iki yazının devamını bundan sonraki sayıda okuyabilirsiniz. Tüm yazarlarımıza özverili çabaları için teşekkür ediyorum.

Her zamanki gibi son olarak Ayın Fotoğrafı'na yer vererek bültenimizi sonlandırdık. **KHB**'nin 39. sayısında buluşuncaya kadar hoş ve sağlıklı kalın...

Haber-Yorum

Hakan Coşkun

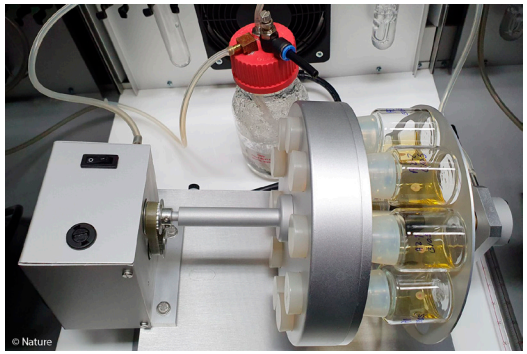
İnsan Embriyosu Laboratuvarda Üretildi!

Memeli embriyolarının erken dönemindeki gelişimine baktığımızda döllenmiş yumurta hücresi bir seri hücre bölünmesi sonucunda önce blastokist diye adlandırılan aşamaya gelir. Blastokist, "iç hücre kitlesi" ve onu saran "trofoblast" olmak üzere iki temel hücre topluluğunu içerir. Blastokist daha sonraki birkaç gün boyunca iç hücre kitlesinden kaynaklanan ve "epiblast" ila "hipoblast" olmak üzere iki hücre tabakasına farklılaşır. Sonrasında, blastokist uterusa tutunur (implantasyon) ve epiblast hücrelerinin üç temel hücre tabakasına (ektoderm, mezoderm ve endoderm) farklılaştığı gastrülasyon evresi başlar. Bu süreçte trofoblast hücreleri plasentaya farklılaşırken, hipoblast hücreleri de vitellüs kesesini oluşturur.

Tüm bu süreç ele alındığında, tek bir döllemiş yumurta hücresinin bütün organizmayı nasıl oluşturduğu bilimin fenomen sorularından bir tanesi haline gelmiştir. Bu soru doğrultusunda insan embriyosu gelişim sürecini doğru anlamak, yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesine ve fetüs kaybı ya da doğuştan gelen bazı genetik ve yapısal bozuklukların azaltılmasına önemli kaktılar sağlayacaktır.

Günümüze gelene dek insan embriyosu hücreleri kullanılarak bazı çalışmalara başlanmış olsa da etik ve yasal nedenlerden ötürü bu çalışmalar sınırlandırılmış veya sonlandırılmıştır. Dolayısıyla vücut dışında erişkin hücrelerin embriyonik hücrelere farklılaştırılması (uyarılmış pluripotent kök hücre modeli) ve organoid modelleri oluşumunda gerekli tekniklerin geliştirilmesi bilim dünyasında heyecan verici fırsatlar yaratmıştır. Geçtiğimiz yıllarda fare hücreleri kullanılarak epiblast, trofoblast ve ilkel endoderm yapılarını içeren in vitro fare embriyo modelleri geliştirildi, fakat benzer yapılar insan hücreleri kullanılarak gösterilmemişti. Ta ki bugüne kadar! Geçtiğimiz günlerde Nature'da yayınlanan iki araştırmada insan embriyonik hücreleri ya da yetişkin hücrelerin yeniden programlanması ile elde edilen hücrelerin uygun kültür koşullarında kendi kendilerini organize ederek erken insan embriyosu yapılarına benzeyen yapıların geliştirildiği gösterildi.

Yu ve ark. insan blastokisti kaynaklı embriyonik kök hücreleri ya da erişkin hücrelerden elde edilen uyarılmış pluripotent kök hücreleri kullanarak her iki kök hücre tipinin de epiblast, trofoektoderm ve hipoblast hücrelerini oluşturabildiğini gösterdi [Nature 591: 620–626, 2021]. Yine aynı sayıda yayınlanan bir diğer çalışmada ise, **Liu ve ark.** yetişkin fibroblast hücrelerini yeniden programlayarak bu hücrelerden epiblast, trofoektoderm ve hipoblast hücrelerinin oluştuğu hücreleri elde etti [Nature 591: 627–632, 2021]. Daha sonra bu hücreleri üç boyutlu koşullarında kültür eden araştırmacılar, 6-8 günün sonunda "blastoid" olarak adlandırdıkları yapıların ortaya çıktığını gösterdiler. Elde ettikleri blastoidleri analiz ettiklerinde, bu yapıların normal insan blastokisti ile benzer büyüklük ve şekle sahip olduklarını ve toplamda aynı sayıda hücre içerdiklerini rapor ettiler. Ayrıca blastokist yapısındaki gibi iç boşluk ve iç hücre kitlesinin de var olduğunu gösterdiler. Moleküler analizlerdeyse elde ettikleri hücre hatlarının moleküler yapısıyla implantasyon öncesindeki insan blastokisti molekülleriyle benzerlik gösterdiğini açıklayan araştırmacılar, ayrıca blastoid hücrelerinin farklı hücre tiplerine farklılaşabildiklerini göstererek çoklu farklılaşabilme potansiyellerini ortaya koydular. Dahası, Yu ve ark. bu hücreleri fare blastokistine aktardıklarında hücrelerin fare embriyosuyla birleşerek fare hücrelerine farklılaşabildiklerini gösterdi. Blastoidlerin implantasyon sonrasındaki gelişimini de analiz eden araştırmacılar, kültür ortamında trofoektoderm tabasındaki bazı hücrelerin plasenta hücrelerine farklılaştığını gözlemledi. Buna ek olarak Yu ve ark. hipoblast kökenli bazı



***Şekil 1**. Canlı fare embriyoları küçük cam şişelerde mekanik uterus içinde büyütülmekte. ©A. Aguilera-Castrejon ve ark., Nature 2021.*

hücrelerin vitellüs kesesi hücrelerine farklılaşabildiğini gösterdi.

Bu bilgiler ışığında, her iki grubun elde ettiği insan blastoidlerinin implantasyon öncesi ve sonrasındaki blastokist gelişimine oldukça benzeyen bir modeli geliştirmesi bilim dünyasında büyük bir heyecanla karşılandı. Fakat bunun yanında blastoid oluşumunun verimliliğinin oldukça düşük olması, farklı vericilerden elde edilen hücre hatlarının değişkenlik sergilemesi ve üç hücre tabakasının (ektoderm, mezoderm ve endoderm) gelişimi sürecinde bazı eşgüdüm problemlerin ortaya çıkması gibi birçok sınırlama da beraberinde gelmekte. Bu problemlerin bundan sonraki süreçte yapılacak iyileştirme çalışmalarıyla aşılmasına çalışılacaktır. Bir diğer problem de blastoidlerin üç boyutlu ortamda implantasyon sonrasında gelişiminin sınırlı olması.

Bu sorunun çözümüne yönelik başka bir araştırma yine Nature'ın aynı sayısında yayınlandı. Utures dışında implantasyon sonrası fare embriyolarının kültür koşullarının geliştirildiği bu sistemde fare embriyoları gastrülasyon öncesindeki evreden arka bacak oluşum evresine kadar geliştirebildiklerini gösterdiler. **Aguilrea-Castrejon ve ark.**'nın geliştirdikleri biyoreaktör kültür sistemiyle (**Şekil 1**) gastrülasyon öncesinden başlayıp embriyonik gelişimin çeşitli dönemlerinin uterus dışında gözlemlenebilmesi ve istendiği zaman çeşitli değişiklikleri gerçekleştirilmesi mümkün [Nature 591, 2021].

Yayınlanan üç çalışmayı da ele aldığımızda önümüzdeki yıllarda insan embriyosu modellerinin vücut dışı koşullarda geliştirilmesi bir hayal olmaktan çıkarak somut bir hal alacak gibi görünmekte. Buna göre, embriyonun gelişim sürecinin kapalı bir kutunun içinden laboratuvar ortamına taşınması, her ne kadar etik problemleri de yanında getirecek gibi görünse de embriyolojinin sırlarını da gün yüzüne çıkartacaktır.

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Açelya Yılmazer

Mezenkimal Kök Hücrelerin Yaşlanmasında GATA6'nın Rolü Ortaya Kondu.

Literatürdeki pek çok çalışma, hücrenin yeniden programlanmasının hücrelerin yaşlanmasını da tersine çevirebildiğini ileri sürmesine karşın bu dönüşümde yer alan moleküler mekanizmalar hâlâ büyük ölçüde belirsizliğini korumaktadır. Yaşlanmanın yarattığı etkiler yenileyici tıp uygulamalarının uygulanabilirliği ve başarısı bakımından önemlidir. Bilindiği üzere, günümüzde mezenkimal kök hücre (MKH) temelli çok sayıda deneysel ve klinik çalışma bulunmaktadır. Yaşlanmanın MKH aktivitelerinde ve işlevlerinde bir düşüşe yol açtığı ve bunun da MKH temelli tedavi doku mühendisliği için büyük bir zorluk oluşturduğu aşikardır [Frobel ve ark. Stem Cell Rep 3:414-422, 2014; Spitzhorn ve ark. Stem Cell Res Ther 10:100, 2019]. Amerika'dan Jiao ve ark. tarafından Stem Cells dergisinin Ocak 2021 sayısında yayınlanan çalışmada, insan sinoviya sıvısından türetilmiş MKH, 6 farklı yeniden programlama faktörünü kullanılarak uyarılmış pluripotent kök (uPK) hücrelere dönüştürülmüş [Stem Cells 39: 62-77, 2021]; bu sayede hücresel yeniden programlama yaklaşımıyla elde edilen uPK hücreleri gençleştirilmiş bir model olarak, programlama öncesindeki MKH ise yaşlı olan hücre grubu olarak kullanılmıştır. Bu iki model karşılaştırıldığında, yeniden programlamanın yaşlanmayla ilgili aktiviteleri büyük ölçüde azalttığı ve hücre yaşlanmasını tersine döndürdüğü ortaya çıkmış durumda. Bu hücrelerin küresel transkriptom analiziyle inflamasyon ve hücre çoğalmasıyla ilişkili düzenleyici ağların faaliyetlerinde farklılıkların olduğu da ortaya çıkarıldı. Kontrol hücreleriyle karşılaştırıldığında mekanik olarak, yeniden programlanmış hücrelerde bir transkripsiyon faktörü olan GATA bağlayıcı protein 6 (GATA6) ifadesinin durduğu gözlendi. Bu sonuçları desteklemek amacıyla, daha genç farelerden veya daha düşük pasajdaki kültürlerden toplanan hücrelerdeki GATA6 ifade seviyelerine bakıldığında da kontrol grubuna göre daha düşük ifade seviyesi olduğu ortaya çıktı. MKH yaşlanmasına ve buna bağlı hastalıklara ilişkin bilgileri geliştirmek ve hücresel yaşlanmayı iyileştirmek amacıyla farmakolojik stratejiler geliştirme konusunda bilgi sağlamak için kritik olan bu bulgular, literatüre yenileyici tıp bakımından çok önemli bir katkı sağlayabilecek güçtedir.

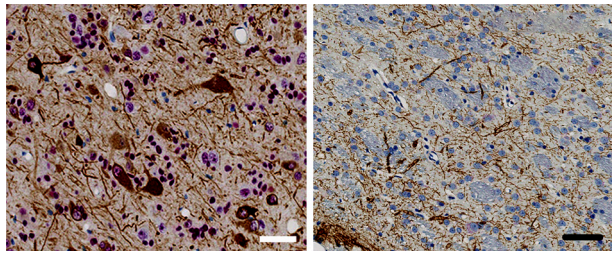
Pluripotent Hücreler

Ekin Baysal

EKH'den Elde Edilen Dopaminerjik Nöronlar Klinik Deneylere Hazır!

Orta beyinden putamene uzanan dopaminerjik nöronların zaman içerisinde kaybıyla seyreden Parkinson Hastalığı en yaygın nörodenejeratif hastalıklardan biri. Bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postural dengesizlik gibi başlıca motor semptomlar, beyinde dopamin düzeyini arttırmayı hedefleyen ilaç tedavileriyle kontrol altında tutuluyor. Ancak bu tedaviler semptomlara yönelik olduğundan ve nöron kaybını engelleyemediğinden hastalığın ilerleyen yıllarında yetersiz kalabiliyor.

Belli hücre gruplarının kaybının söz konusu olduğu Parkinson, Amyotrofik Lateral Skleroz gibi hastalıklarda kaybedilen hücrelerin yerine yenilerini koyabilmek, hastalıktan etkilenen nöronların onarımını sağlamak ve hastalığa eşlik eden inflamasyonu baskılamak için hücresel tedavilerden faydalanılabilir. Bu amaç doğrultusunda 90'lı yıllardan itibaren, nöroblastlardan zengin insan fetüsü orta beyninden (mezensefalon) elde edilen hücrelerin Parkinson hastalarına naklini konu alan pek çok çalışma gerçekleştirildi [Freed ve ark., 1990; Lindvall ve ark., 1990]. Buradan elde edilen hücrelerden köken alan dopaminerjik nöronların işlev kazanıp putamendeki nöronları innerve ettiği gösterildi. İşlemin klinik başarısına ilişkin tartışmalı sonuçlar bildirilirken Avrupa Birliği tarafından finanse edilen geniş çaplı TRANSEURO çalışması başladı ve halen devam ediyor [Barker, 2019]. Bu çalışmalardan öğrenilecek çok şey var. Ancak insan fetüsü dokularının kullanımı bir takım etik endişelere yol açtığından ve fetüs beyni her zaman bulunamayacağından nöronların başka kaynaklardan elde edilmesi gerekebilir.



Şekil 1. *(Sol) Nakledilen beyin greftinde işaretlenen insan olgun dopaminerjik nöronları ve (sağ) alıcı beyninde TH⁺ nöron uzantıları.*

2004 yılına dek insan EKH'nin nöron öncüsü hücrelere, nöronlara ve astrositlere farklandırılması çok sayıda çalışmada gösterilmişti; ancak belirli bir nöron alt tipine farklandırma bildirilmemişti. O yıl, Perrier ve ark. tarafından insan EKH MS5 stroma hücreleriyle birlikte kültüre edilerek nöral plakada saptanan belirteçleri taşıyan nöroepitel yapılarına (nöral rozetler) farklandırıldı. Daha sonra bu rozetler tekrar kültüre edilip FGF8 ve SHH'e maruz bırakıldığında FOXA2, LMX1A ve PITX3 ifade eden orta beyin nöronları elde edildi [Perrier ve ark., 2004]. Tedavi edici etkilerinin test edilebilmesi için insan EKH'den elde edilmiş bu dopaminerjik nöronlar, hayvanlarda Parkinson hastalığı modellerinde denendi. Nakledilen hücrelerin canlı kaldığı ve alıcı dokularıyla bütünleştiği; alıcı hayvanların motor davranışlarında düzelmeler kaydedildiği bildirildi [Kriks ve ark., 2011].

Bu yüz güldürücü sonuçlardan sonra, insanda klinik deneme aşamalarına geçebilmek için dopaminerjik nöronların iyi üretim koşullarında (GMP) farklanmalarını sağlayacak bir yöntem geliştirildi. Engrailed-1 (EN1) gibi orta beyin belirteçlerinin ifadesini arttırırken, arka beyin ve ara beyin nöronlarına ait belirteçlerin ifadesini en aza indiren iki aşamalı bir WNT sinyal aktivasyon stratejisi kullanıldı [Kim ve ark., 2021]. Bu yöntemle elde edilen çok sayıda dopaminerjik nöron dondurularak saklandı ve **MSK-DA01** ürün ismiyle lanse edildi [Piao ve ark., 2021]. MSK-DA01 hücrelerinin (400,000 hücre, >%70 canlılık) etkinliği test edilmek üzere hemiparkinsonizm modeli oluşturulmuş sıçan striatumuna nakledildi. Nakil sonrası 5. ayda amfetaminle tetiklenen rotasyon skorlarında belirgin düşüş görüldü; yani tedavi sayesinde motor semptomlarda iyileşme sağlanmıştı. Doku greftinin histolojik incelemelerinde iyi farklanma gösteren insan dopaminerjik nöronlarının çevredeki dokularla bütünleştiği gözlemlendi (**Şekil 1**). Ayrıca fare striatumuna yüksek dozda MSK-DA01 nakledildikten sonra omurilik dahil olmak üzere beyin dışı dokuların 30. ve 180. günlerde yapılan incelemelerde insan DNA'sının saptanmadığı; nakledilen hücrelerin beyinle sınırlı kaldığı kaydedildi. Elde edilen bu bulgular sonucunda, araştırma ekibinin Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi'ne (FDA) yaptığı "**Araştırılan Yeni İlaç**" (*IND*) başvuruları faz 1 çalışmalarına başlamak üzere kabul edildi. Etik açıdan eldeki tedavilerden fayda sağlayamayan ve

başka seçeneği olmayan hastaların bu tür deneysel çalışmalara katılması daha anlaşılır olsa da, araştırmacılar L-DOPA'ya yanıt vermeyen ve bilişsel semptomları olan ilerlemiş Parkinson hastalarının MSK-DA01 tedavisinden fayda sağlayamayacağı görüşünde. Bu nedenle dopamine yanıt veren ancak semptomlarında yeterli iyileşme olmayan hastaların çalışmaya davet edilmesi planlanıyor. Nakil yeri olarak merkezi sinir sistemi bağışıklık açısından avantajlı kabul edilse de doku reddi ihtimalini önlemek için çalışmaya katılan hastalar kısa süreli prednizon ve takrolimus tedavisi alacak.

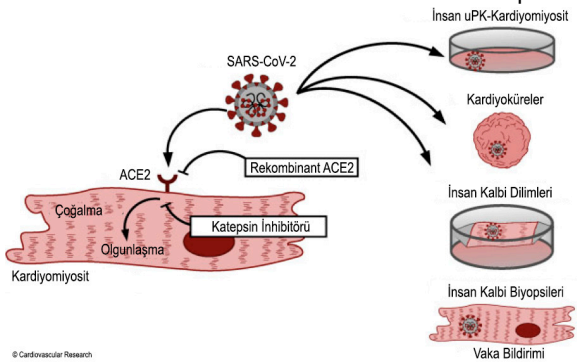
Hücre kaynağı olarak EKH'ye alternatif olarak uPKH de kullanılabilir. Geçtiğimiz yıllarda Amerika'da ve Japonya'da birer hastaya uPKH'den türetilen dopaminerjik nöronların nakledildiği bildirildi [Cyranoski, 2018; Barker, 2019]. Yöntemin başarısını değerlendirmek için henüz çok erken olsa da gelişmeler ümit verici; çünkü hastanın kendi hücrelerinden üretilmiş dopaminerjik nöronların otolog nakli etik endişeleri ortadan kaldırırken doku reddine de yol açmayacağı için bağışıklığı baskılayıcı tedaviler gerektirmiyor. Gelecekte CRISPR-Cas9 gibi gen düzenleme teknolojileri sayesinde, immün tanıma için gerekli genlerin, özellikle HLA sınıf I ve II'nin silindiği veya PD-L1 gibi bağışıklığı baskılayıcı moleküllerin ifadesinin sağlandığı kullanıma hazır ticari pluripotent hücrelerin bu amaçla kullanılabileceği öngörülüyor (Lanza vd., 2019). Ancak bu tür hücreler nakledildikten sonra kanserleşirse, alıcının bağışıklık sistemi tarafından tanınıp engellenemeyecekleri için çok tehlikeli olabilirler.

Haber-Yorum

Ferda Topal Çelikkan

SARS-CoV-2'nin Kardiyomiyositlerdeki Etkisi Önlenebilir mi?

2020 yılına damgasını vuran ve hâlâ dünyada pandemi olarak devam eden koronavirüs hastalığı 2019 (Covid-19), hastalarda şiddetli yetişkin akut solunum sendromuna neden olabiliyor. Pnömositleri enfekte eden bu virüs SARS-CoV-2 olarak adlandırılan zarflı, tek zincirli bir RNA virüsüdür. Hastalığın kliniğinde sadece akciğer semptomları izlenmez; virüs birçok sistemi etkilediği için hastalar çeşitli şikayetlerle kliniklere ve acil servislere başvurmakta. Bunların başında ölüm oranını doğrudan etkileyen kalp tutulumuyla ilgili şikayetler gelmekte. Kardiyovasküler semptomların eşlik ettiği hastaların önemli bir kısmında artmış **troponin T** ve **NT-proBNP** düzeyleriyle miyokard hasarı ilişkisi gösterilmekte. Son çalışmalar, şiddetli Covid-19 geçirmiş hastalarda **ejeksiyon fraksiyonunun (EF)** önemli ölçüde azaldığını, **sol ventrikülün kütlesinin arttığını** göstermekte. Hastanede yatan Covid-19 hastalarında kalp hasarını gösteren belirteçlerin yüksek düzeylere çıkması yüksek ölüm oranıyla ilişkili. Szekely ve ark. [Circulation 28: 342-353, 2020] yakın zamanda Covid-19 süresince klinik olarak kötüleşen hastaların %2'sinde **sistolde sol ventrikülde işlev bozukluğu** gözlendiğini ortaya koydular. İlave kardiyovasküler hastalığı olan kişiler Covid-19'dan sonra şiddetli klinik seyir gösteren hastaların önemli bir bölümünü oluşturmakta. Bununla birlikte, kardiyak hasarı gösteren biyobelirteçlerin artması ve kardiyovasküler sistem üzerindeki uzun süreli etkilerin, doğrudan kardiyak dokuların virüs ile enfeksiyondan mı kaynaklandığı, yoksa karmaşık Covid-19'un seyri sırasında hipoksiye ve sistemik inflamasyona bağlı ikincil olarak mı geliştiği açık değildir. Kalple ilgili daha önce yapılan çalışmalar bu soruya farklı yanıtlar vermekte. Literatürde kardiyomiyositlerinde SARS-CoV-2 partikülleri bulunamayan hastalar olduğu gibi, SARS-CoV-2'ye ait RNA tespit edilen hastalar da bildirilmiştir. İlginç olan, bazı hastaların otopsi materyallerinde kontrol edilen kardiyomiyositlerde virüsün RNA'sına rastlanmazken interstisiyel hücrelerde virüs RNA'sı bulunmuştur.



Tek hücreli RNA dizileme ve histoloji analizleri, insan kardiyomiyositlerinin SARS-CoV-2 reseptörü olarak anjiyotensin dönüştürücü enzim 2'yi (**ACE2**) ifade ettiğini göstermekte ve bu da kardiyomiyositlerin SARS-CoV-2 tarafından hedeflenebileceğini düşündürmekte. Bu bilgiler ışığında, Frankfurt'ta bulunan Tıbbi Viroloji Enstitüsünde çalışan **Dr. Bojkova ve ekibi**, insan iPS'lerinden farklılaştırılan kardiyomiyositlerin kültüründe ve iki in vitro insan kalbi modelinde SARS-CoV-2'nin enfeksiyon oluşturup oluşturmadığını ve bunun engellenip engellenemeyeceğini araştırdılar [Cardiovasc Res 116: 2207-2215, 2020]. Bojkova ve ark., Caco-2 hücrelerinden çoğaltıp izole ettikleri SARS-CoV-2 ile insan kardiyomiyosit kaynaklı iPS'ler (hiPS), hiPS'lerden türetilen kardiyokküreleri ve kalp naklinden alınan kesitleri enfekte etmişler; Covid-19'lu hastanın kalbinden alınan biyopsi parçalarını incelemişler (**Şekil 1**). İnsanda kardiyomiyositlerin SARS-CoV-2 enfeksiyonu için gerekli olan ACE2 reseptörlerine sahip olduğu, ancak ifadesinin daha düşük olduğu ve farklı yerleşim gösterdiği ortaya konmuş. Kardiyomiyositlerde hücresel hasar Caco-2 hücrelerine kıyasla daha geç ortaya çıkmış. hiPS'lerin oluşturduğu kardiyokürelerin SARS-CoV-2 tarafından enfekte edildiği, enfeksiyonun 5. gününde kardiyokürelerin atım sıklığının etkilendiği ve hücre ölümüne neden olarak boyutunda küçülmeye yol açtığı gözlenmiş. Kalp transplantasyonu geçiren hastalardan alınan kalp parçaları SARS-CoV-2 ile enfekte edildiğinde, kardiyomiyositlerde α-sarcomeric actinin ifadesinin kaybolduğu gözlenmiş ve buna bağlı doku hasarı saptanmış. Son olarak, Covid-19 hastasının miyokardiyumundan alınan biyopside SARS-CoV-2 belirlenmiş. İncelemeye alınan hasta 27 yaşındaydı ve hastanın şiddetli akciğer hasarıyla sağ ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azalması sonucu karmaşık bir klinik tablosu mevcuttu. Kardiyomiyositlerindeki miyofibrillerin fokal kaybı olarak belirlenen sitotoksik etkilerle ilişkili virüs partikülleri saptandı.

Araştırmacılar SARS-CoV-2'nin insan kardiyomiyositlerini enfekte edebileceğini gösterdikten sonra, virüs enfeksiyonu için tedavi stratejilerini denemişler. İlk olarak, organoidlerde diken proteini ifadesini ACE2'yi nötralize edici antikorlarla bloke ederek virüs enfeksiyonunun engellendiğini saptamışlar. Yanı sıra kardiyomiyositlerdeki katepsinleri **proteaz inhibitörü** (N-asetil-L-lösil-L-lösil-L-metiyoninin) kullanarak bloke ettiklerinde diken proteini ifadesinin azaldığını görmüşlerdir. Ayrıca, RNA polimeraz inhibitörü olan **remdesivir**, diken proteininin ifadesini baskılamış.

Pekâlâ; bu çalışmayla Covid-19 tedavisi süreciyle ilgili hangi bilgilere sahibiz? Çalışmanın in vitro verileri enfekte kardiyomiyositlerin geçici bir süreyle apoptozise uğrayabileceğini ve ikincil olarak fibrozise yol açabileceğini göstermekte.
Bununla birlikte, koronavirüs partiküllerini ve tipik doku değişikliklerini yalnızca ölüm sonrasında saptamak yeterli olmayacaktır; kanda troponin düzeyi yükseldiğinde kalp biyopsilerinde, iyileşme sürecinde ve sonrasında da virüs partiküllerini aramak ve tipik doku değişiklerini incelemek gereklidir.

Daha önce kalpten üretilen organoidlerdeki kardiyomiyositlerde ACE2'yi nötralize eden antikorların veya RNA polimerazın remdesivir ile inhibisyonunun etkili şekilde virüsün diken proteininin ifadesini azalttığı gösterildi. Liu ve ark.'nın da katepsin L inhibitörlerini kullandıkları deneyde gösterildiği gibi, bu çalışmada da katepsinlerin kardiyomiyosit enfeksiyonunda rol oynadığını gösteren bulgular, katepsin L inhibitörlerinin tedavide denenmelerinin yolunu açabilir.

Doku Mühendisliği

İrem İnanç

Organoidler ve SARS-CoV-2

SARS-CoV-2'nin (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) neden olduğu hastalığa (COVID-19) bağlı pandemi birinci yılını doldururken virüsün biyolojisini anlamak, tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için COVID-19' la ilgili yapılan bilimsel çalışmalar oldukça önem kazandı. Bu virüsle ilgili ilk çalışmalar virüsün çapının 60-140 nm ve genellikle yuvarlak şekilli olduğu, virüsün taç görünümünü veren etrafındaki 9-12 nm çapındaki S (*spike*) proteinlerinden oluştuğu gördük [Zhu ve ark., N Engl J Med, 8: 727-733, 2020]. Sonrasında COVID-19 sebebiyle ölüm sonrası doku analizlerinde özellikle akciğerde yaygın hasar [Bradley ve ark., Lancet, 10247: 320-332, 2020], dokuda yoğun inflamasyon, damar çevresinde yoğun fibrin birikimi ve nekroza giden hücreler, hiyalin membran gelişimi, tip-II pnömositlerin hiperplazisi [Can ve Coskun, Stem Cell Trans Med 9: 1287-1302, 2020; Tian ve ark., Mod Pathol, 6: 1007-1014, 2020], akciğer kapillerinde mikrotrombüs oluşumu ve endotel hücrelerinde hasar [Ackermann ve ark., N Engl J Med, 2: 120-128, 2020] ortaya kondu.

Pekâlâ; bu virüs konakçı hücreye nasıl girmekte? Bu sorunun yanıtı ise **ACE-2** (*Angiotensin Converting Enzyme-2*) reseptörü! Virüsün ACE-2 reseptörü ve bir serin proteaz olan **TMPRSS2** (*The serine protease type 2 transmembrane serine protease*) sayesinde konağın hücresine giriş yaptığı belirtilmekte [Wiersinga ve ark., JAMA, 8: 782-793, 2020]. ACE-2'nin virüsün konakçı hücreye giriş anahtarı olduğu ve bu reseptörünün çeşitli organlarda dağılımı olduğu düşünülürse SARS-CoV-2'nin ciddi sistemik hastalıklara neden olabileceği de düşünülmekte [Deshmukh ve ark., J Clin Pathol 74: 76-83 2020; Huang ve ark., Lancet, 10223: 497-506, 2020; Mehta ve ark., Lancet, 10229: 1033-1034, 2020; Xu ve ark., Lancet Respir Med 4: 420-422, 2020]. Bu noktada COVID-19 sürecinde akut böbrek hasarı [Su ve ark., Kidney Int 1: 219-227, 2020], karaciğer fonksiyonlarında bozukluk [Golmai ve ark., J Am Soc Nephrol 9: 1944-1947, 2020], deri döküntüleri [El Hachem ve ark., J Eur Acad Dermatol Venereol 34:2620-2629, 2020] gibi çok çeşitli bulguyla seyretmesi birçok organın etkilenebileceği akla getirmekte. Aynı zamanda ateş, kuru öksürük, yorgunluk, diyare, miyalji [Huang ve ark., Lancet, 10223: 497-506, 2020] baş ağrısı, koku ve tat kaybı [Schurink ve ark., Lancet Microbe 7: e290-e299, 2020] gibi kişiye göre değişen ve oldukça farklı semptomlarının da olması bu senaryoyu doğrulayabilir nitelikte!

Her ne kadar doku üzerinde yapılan çalışmalar bizlere oldukça önemli veriler sunmuş olsa da virüsün nasıl davrandığını, hangi mekanizmaları etkilediğini anlamak ve tedavi yaklaşımlarında ilerleyebilmek için hiç şüphesiz ki, laboratuvarda yapılan çalışmaların önemi oldukça büyük. Buna örnek olarak Cell' de yayınlanan bir çalışmada virüsün hedef hücreye girişinde kilit görevi olan ACE-2 ve TMPRSS2'nin; fare, maymun ve insan hücrelerinin tek hücrede RNA dizileme yöntemiyle değerlendirildiğinde nazal mukozadaki goblet hücrelerinin, akciğerde tip-II pnömositlerin ve bağırsakta emilim yapan hücrelerin SARS-CoV-2'nin hedefi olabilecek hücreler olarak öne sürülmekte. Bu çalışmanın bir diğer önemli noktasıysa fareyle karşılaştırıldığında sadece insan hücrelerinde ACE-2'nin interferon düzenleyici genlerle ilişkilendirilebileceği gösterilmiş [Ziegler ve ark., Cell 5: 1016-1035 e1019, 2020]. Bu da türe özgü farklıların olabileceğini ve insan hücrelerinin kullanıldığı kültür ortamlarının geliştirilmesinin önemini ortaya koymakta. Bu noktada üç boyutlu hücre kültürü sistemlerinin geliştirildiği organoid teknolojisiyle SARS-CoV-2'nin etki mekanizmalarının araştırıldığı çalışmalara da öncülük ettiği dikkat çekmekte.

Öncelikle organoidlerin insan fizyolojisini çok daha iyi taklit ettiğinin bir göstergesi olarak virüsün hücreye giriş noktası olan ACE-2 ifadelenmesinin iki boyutlu kültüre göre organoidlerde iki kat daha fazla olduğu belirlenmiş [Xia ve ark., Virol Sin 3: 311-320, 2020]. Bu da doğru sonuçlar vermesi açısından çalışmalarda organoidleri oldukça önemli bir yere koymakta. Tata ve ark. üç boyutlu alveol yapılarını in vitro koşullarda geliştirmeyi başarmışlar. "Alveolosfer" denilen bu yapılarda özellikle tip-II pnomositlere farklılaşmış hücre grupları da elde etmeyi başarmışlar. COVID-19'un histopatolojisini aydınlatmak üzere SARS-CoV-2 enfeksiyonunda alveolosfer yapılarında inflamasyon yanıtının ve hücre ölümünün arttığı, sürfaktan ifadelenmesinin azalarak pnömosit işlevinde hasar meydana geldiği ortaya konulmuş. Enfeksiyon öncesi düşük dozda interferon uygulamasının ise üç boyutlu bu yapılarda SARS-CoV-2 replikasyonunu engellediği de ortaya konulmuş [Katsura ve ark., Cell Stem Cell 27: 890-904.e8 2020].

Solunum sistemi üzerine yapılan bir çalışmada dondurulmuş insan bronşiyal epitel hücrelerinden bazal, club, silyalı ve goblet hücrelerini içeren üç boyutlu organoidler üretilmiş. Bu organoidlerde virüsün hücreye giriş kapısı olan ACE-2 ve TMPRSS2'nin de ifade edildiği belirtilmekte. Bu organoidlerin SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra hücre içinde viral genomun çoğaldığı; sitotoksite, piknotik hücreler ve orta dereceli tip I interferon sinyalinin de arttığı izlenmiş. TMPRSS2 inhibitörü olan camostat adlı maddenin uygulamasının viral kopya sayısının azaltabileceği ön görülmekte. Bu veriler organoidlerin ilaç tedavi gelişimi için de önemli bir noktada olduğunu ortaya koymakta. Suzuki ve ark tarafından yapılan çalışmada ayrıca virüse ait S proteinin KRT5 (Keratin 5) hücrelerinde görülüp CC10 (Club Cell protein 10) hücrelerinde görülmemesini virüsün bazal hücrelerde çoğalabileceğini şeklinde yorumlanmakta [Suzuki ve ark., bioRxiv 2020].

SARS-CoV-2 virüsünün birden fazla organı nasıl etkilediği bilinmese de Cell'de yayınlanan bir çalışmada virüsün boyutunun 80-100 nm çapında olduğu ve virüsün dokuları etkilemeden önce kan damarlarını enfekte ettiği düşünülmekte. Bu sebeple araştırmacılar uyarılmış pluripotent kök hücrelerden insan kan damarı organoidleri oluşturmuşlar. Bu kapiller organoidler bir lümeni çevreleyen endotel hücreleri ve perisit işaretleyicileriyle gösterilmesiyle insan kapiller yapısını oldukça iyi taklit ediyor gibi görünmekte! Bu organoidlerin SARS-CoV-2 enfeksiyonundan sonra 3 ila 6. günde viral RNA'da artış izlenmiş bu da SARS-CoV-2'nin aktif replikasyonuna işaret etmekte. Çalışmanın devamında insan embriyonik kök hücrelerinden böbrek organoidleri yapılmış ve bu organoidler SARS-CoV-2 ile enfekte edildikten 6 gün sonra viral RNA qRT-PCR ile belirlenmiş. Enfekte olan böbrek ve kan damarı organoidlerindeki süpernatant, Vero E6 hücre kültürüne eklendiğinde bu hücrelerin de enfekte olması, geliştirilen organoidlerin virüsü üretebildiğinin göstergesi. Bu çalışmada araştırmacılar aynı zamanda insan rekombinant çözünebilen ACE2 adı verilen bir ajanın enfekte olan organoidlere eklediklerinde hem kan damarı hem de böbrek organoidlerinde enfeksiyonun azaldığını belirlemişler [Monteil ve ark., Cell 4: 905-913 e907, 2020].

Karaciğer organoidleri üzerine yapılan bir çalışmada; SARS-CoV-2 enfeksiyonunda özellikle kolanjiyositlerin membran füzyonuna uğradığı ve sinsityum oluşturduğu izlenmiş. SARS-CoV-2'nin apoptozis faktörünü düzenlediğini ve kolanjiyositlerin ölümünü indüklediği belirlenmiş. SARS-CoV-2'nin aynı zamanda hücre-hücre bağlantı birimlerini düzenleyen genlerde azalmaya sebep olduğu, bunun da safra kanalı epitelinin bozulmasına neden olabileceğini akla getirmekte. Araştırmacılar safra asidi taşıyıcısı genlerinden olan SLC10A2 (*solute carrier family 10 member 2*) ve CFTR'nin (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) SARS-CoV-2 enfeksiyonuna bağlı azaldığını belirlemişler. Bu verilerde COVID-19'a bağlı olarak bazı hastalarda karaciğer hasarının gelişmesinin kolanjiyositlerin hasarlanması ve viral enfeksiyona bağlı safra asidi birikiminden kaynaklanabileceğini akla getirmekte [Zhao ve ark., Protein Cell 10: 771-775, 2020].

Bu yazının devamını 39. sayıda okuyabilirsiniz.

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Ezel Erkan

Kök Hücre Temelli Tedavi Yöntemlerinin Nörodejeneratif Hastalıklarda Kullanılması

Özet – Nörodejeneratif hastalıklar tipik olarak sinir sisteminde meydana gelen, geri dönüşümsüz hasarlardan kaynaklanmaktadır. Nörodejeneratif hücre biyolojisinin anlaşılmasındaki ilerlemeler, ilgili hücresel modellerin oluşturulmasıyla anlaşılabilir. Ek olarak araştırmalar yeni ilaçları ve onarım mekanizmalarını belirlemek için hasarlı nöronların değişimini ve nöron tabanlı modellemeyi sağlayacak nitelikte olmalıdır. Bu bağlamda, kök hücrelerin sahip olduğu çoğalma yetenekleriyle nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek hücre hatları oluşturulabilir. Kök hücrelerin, nöron progenitörlerinin ve tasarlanmış yetişkin hücreler üzerindeki etkisinin gözlemlenmesi, tedavi yaklaşımlarının değerlendirilmesi için yararlı bilgiler sağlayabilir niteliktedir. Farklı nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılan farklı kök hücre türlerinin özellikleri üzerinden değerlendirmeler gerçekleştirilerek ideal tedavi yöntemine karar verilebilir.

Anahtar Kelimeler – Nörodejeneratif hastalıklar, kök hücre tedavileri, nörodejenerasyon, rejenerasyon mekanizmaları

Giriş – Kök hücreler; olgun hücrelere farklılaşma ve kendilerini yenileme özellikleriyle tanımlanan hücrelerdir. Çeşitli hastalıkların tedavisinde iki farklı şekilde kullanılabilirler. İlk olarak ekzojen kök hücrelerin kullanılmasıyla kök hücre tedavilerinin altında yatan potansiyel mekanizmalar kullanılır ve doku onarımının gerçekleştirilmesi, hasarlı hücrenin doğrudan değiştirilmesi amaçlanır. İkinci olaraksa endojen kök hücreler kullanılabilir ve nöral progenitörlerin uyarılması ve güçlendirilmesi amaçlanabilir.

Aşılanmış kök hücrelerin nörolojik gelişimini uyarmak etmek için yerleşik sinir ve sinaptik ağlara entegre olmasıyla nörodejenerasyonun tedavisi amaçlanır. Kök hücre tedavileri şimdiye kadar pek çok nörodejeneratif hastalıklarda ve inme gibi klinik durumlarda test edilmiş; güvenli ve faydalı bir tedavi yöntemi olduğu görülmüştür. Kök hücreler iyileşme üzerinde olumlu etkiler gösterebilir. Bazı hücrelerin hasar gören hücrelerin ya da dokuların (örn; sinir dokusu) doğrudan onarılması üzerine yeteneği vardır. Bu amaçla kullanılan nöral progenitör veya nöral kök hücreler (NKH'ler) farklı hücre tiplerine farklılaşabilir ve hasar görmüş nöronların sinir sistemindeki görevlerine dahil edilebilir. Bu tür hücreler bir dizi klinik çalışmada incelenmiştir. Hedef alınabilecek hücre tiplerinden yetişkin nöral kök hücreler insan beyninde bulunmaktadır. Bunlar, içsel ve çevresel faktörlere göre çoğalabilen ve farklılaşabilen pluripotent hücrelerdir. Ayrıca göç etme yeteneğine sahiptir ve farklılaşmaya uğrayabilirler

[Amariglio ve ark. PLoS Med 6: e1000029, 2009]. Bu hücreler otolog ve allojeneik kaynaklar kullanılarak elde edilebilmektedir. Nörodejeneratif hastalıkların kök hücre temelli tedavi yaklaşımlarında endojen nörogenezin uyarılması ve nörogenezin başlatılmasını sağlamaktadırlar.

Kök hücre temelli tedavi yaklaşımlarının nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılmasıyla hastalık nedeniyle kaybedilen hücreleri değiştirerek fonksiyonel iyileştirme sağlanır ve sinir sisteminin etkileşim mekanizmaları da düzenlenebilir. Nöronun değiştirilmesi hasarlı nöronalın kısmi rekonstrüksiyonu bu sayede mümkündür.

Çalışmalarda temel olarak kök hücrelerin bilimsel arka planı göz önünde bulundurularak Parkinson hastalığı, felç, amiyotrofik lateral skleroz (ALS), Huntington hastalığı gibi pek çok nörodejeneratif hastalığın tedavisinde kök hücrelerin kullanım prensipleri incelenmiştir. Bu hastalıkların her birinde nörodejeneratif durum farklı bir hücre tipi spektrumunu etkilediğinden kullanılacak tedavi yöntemi ve bu tedavi yöntemine özelleşmiş kök hücreler incelenmiştir. İşlevsel özellikleri yeniden programlanmış ve kazandırılmış olan nöronların uzun vadede hayatta kalması için gerçekleştirilebilecek yöntemler; bu kök hücre tedavileri sonrasında, transplantasyon sonrasında ortaya çıkabilecek durumlar ve kök hücre tedavilerinin moleküler özellikleri üzerinden nörodejeneratif hastalıkların tedavisindeki avantaj ve dezavantaj durumları değerlendirilmiştir [Ciervo ve ark., Molecular Neurodegeneration 12: 1-22, 2017].

Nörodejeneratif Hastalıklar – Nörodejenerasyon olayı insan beynindeki sinir hücrelerinin işlev kaybına neden olan hastalık ve durumların genel adıdır. İnsan beyninde yer alan nöronları etkileyen bir dizi nörodejenerasyon olayı sonucunda hastalıklar ortaya çıkar. Bu nörodejeneratif hastalıklar sinir hücrelerinin ölümüne yol açan, kolay tedavileri olmayan ve hastayı güçten düşürür niteliktedir. Hareketlerde oluşan aksamalar ya da zihinsel işlevlerin bozulması (demans, bunama) gibi pek çok geri dönülemez sonucu bulunmaktadır. Sinir sisteminde yer alan nöronların zamanla gerçekleşen fonksiyon kaybı, yapısal bozulmalar ve en sonunda da ölmeleri hastada geri döndürülemez ve oldukça ağır sonuçları meydana getirmektedir [Ottoboni ve ark., Front Cell and Dev Biol 52, 2017].

Nörodejenerasyon çevresel etkilerin yanı sıra genetik yatkınlıklarla ya da bu iki faktörün bir araya gelmesiyle de ortaya çıkabilir. Nörodejeneratif hastalıklardan Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı ileri yaşlarda bulgu verebilen hastalıklarken; amiyotrofik lateral skleroz (ALS) ya da Huntington hastalığı erken yaşlarda bulgu verebilen nörodejeneratif hastalıklardandır. Toplumlarda nörodejeneratif hastalıklara sahip insan sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Toplumlardaki demansın en yaygın nedeni Alzheimer hastalığıdır.

Nörodejeneratif hastalıkların patogenezi, tanısı ve tedavisi hakkında araştırmalar yapmak ve deneysel modellemeler tasarlamak bu hastalıkların tedavisini sağlamak amacıyla gerçekleştirilebilecek yeni terapi yöntemlerine ışık tutar nitelikte olacaktır.

Kök Hücrelerin Yeniden Programlanmadaki Rolleri – Nörodejeneratif hastalıkların sadece tanısı değil tedavisi de oldukça zordur. Nörogenez (nöron oluşumu) santral sinir sisteminde nadir gerçekleşmektedir ve bu bölgede iyileşmeyi geciktiren aktif inhibitörler bulunmaktadır. Cerrahi uygulamalar açısından kafatası yapısı tedavilerin uygulanmasını zorlaştırmaktadır.

Yetişkin insan beyninde bulunan iki farklı bölgede nöronların üretildiği ve daha sonra da sinir ağlarına katılma işlemlerinin gerçekleştirildiği görülmüştür. Bu araştırmanın sonucunda elde edilen bu bilgi ve kemik iliğinden elde edilen kök hücrelerin hasarlı bir beyin dokusunu onarabildiği keşfi nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kök hücre yaklaşımlı terapi yöntemlerinin kullanımına ışık tutmuştur [Seidenfaden ve ark., Mol Cell Neurosci 1-2: 187-198, 2006].

Kök hücrelerin doğrudan ya da önce nöron hücrelerine farklılaştırılarak beyin bölgesine gerçekleştirilen transplantasyonu sonucunda fonksiyonunu kaybetmeye başlamış ya da ölmüş nöronların yerini doldurulması amaçlanmıştır. Kök hücreler hasar ilişkili bölgelere onlara özgü teknikler ile koyulduktan sonra hasarlı bölgeye migrasyon yetenekleri ile gitme ve farklılaşma özelliklerine sahiptirler. Bu yeniden programlama olayındaki amaç hücre yenilemek değildir. Enjekte edilen kök hücreler çeşitli büyüme faktörleri salgılayarak endojen kök hücrelerin farklılaşmasını ya da uyarılmasını; kısacası bir şekilde hayatta kalmaya devam etmelerini sağlamaktadır [Skardelly ve ark., J Neurotrauma, 3: 401-414, 2011].

Bu yazının devamını 39. sayıda okuyabilirsiniz.

Sizlerden Gelen...

Sayın Alp Hocam; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Histoloji ve Embriyoloji uzmanlık eğitimime başladığım günden beri bülteninizi el yordamıyla takip etmekteyim. Pandemi günlerinde tez çalışmalarımın da yoğunlaşması nedeniyle takibimi e-posta aboneliği haline getirmek için size yazıyorum. Bizlere örnek olan bu değerli yayın platformu için size ve ekip arkadaşlarınıza en içten saygılarımı sunar, teşekkür ederim. Saygılarımla. ***Sefa Burak Çam***

Merhaba,
Henüz bir yaşında olan aboneliğim süresince dört sayısını zamanında okuma şansına sahip olduğum ***Kök Hücre E-Bülteni****'ni alanında derlenmiş güncel gelişmelerle geniş spektrumlu okuyucu kitlesinin beğenisine sunan fikir insanı ve editör Sayın Alp Can'ı kutluyorum. Bir eğitimci-yönetici olarak alana özgü paylaşım ağlarını, bilimsel anlayışı toplumun tabanında geliştirmenin öncü adreslerinden biri olarak değerlendiriyor; bu bağlamda,* ***Kök Hücre Bülteni****'nin, bireylerin üst düzey düşünme yetisini ve eğilimini artırma konusunda üstlenmiş olduğu rolü açıkça görebiliyorum. Toplum size teşekkürlerini sunmayı sürdürecektir.* ***Okşan Çelikten***

Yayınlarınızı e-posta aboneliği ile takip ediyorum. Bültenleri kitap formatında hazırlıyorsunuz bunları A4 formatında dikey şeklinde hazırlamanızı mümkün müdür (Normal dikey pdf)? Bilgisayar ekranında bile bir konuyu okurken yatay düzen olduğu için konu devamını kaçırıyor bulamıyorum. Konu hakkında geri görüşlerinizi beklerim.. ***Yıldıray Kaya, Nazal Doğrul***

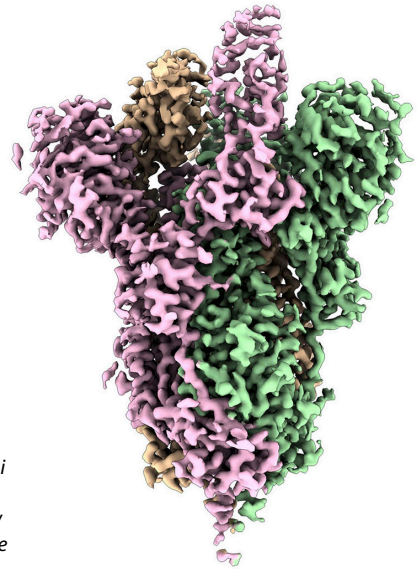
Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 38 (Nisan-Mayıs-Haziran 2021)

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. İrem İnanç (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)
Ezel Erkan (Başkent Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Ankara)
Dr. Ekin Baysal (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)
Doç. Dr. Açelya Yılmazer (Ankara Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Ankara)
Dr. Öğt. Üy. Ferda Topal Çelikkan (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)
Dr. Hakan Coşkun (Harvard Üniversitesi, Boston, ABD)

AYIN FOTOĞRAFI

© Daniel Wrapp, Texas Üniversitesi, Austin



SARS-CoV-2 virüsünün hücreye tutunmasını sağlayan diken proteini oldukça değişken yapıdadır. Bunu kullanarak aşı üretmek için bilim insanları bu proteini daha kararlı hale getirmeye çalışıyor. Bu yapay görüntü kriyo elektron mikroskobuyla alınan ham görüntü üzerinde elektron yoğunluk haritası çıkarılarak elde edilmiştir.