ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 39
Temmuz-Ağustos-Eylül 2021

Editör'den

Alp Can

Kaldığımız Yerden Devam Edebilecek miyiz?..

KHB'nin **39. sayı**sıyla hepinize merhaba.

Sanıyorum Mart 2020 tarihinden bu yana ilk kez tüm yaşam "normallerimiz" eskisine benzer bir noktaya doğru geliyor. Bizler akademik yaşam içinde küresel salgından çok yoğun etkilenen ve işini kaybeden kişiler olmadık ama, öğretim üyesi kimliğimiz gereği öteden beri yüz yüze yaptığımız örgün eğitim süreçlerini ve yöntemlerini bir süreliğine bırakmak zorunda kaldık. Bu süreç içinde elimizden geldiğince araştırmaları sürdürmeye, laboratuvarda deney yapmaya ve sonuçları yazmaya çalıştık. Bu süreçten silkinerek çıkmak gerekiyor ama hiçbir şey eskisi gibi olmayacak. Bundan bir ders çıkarmak ve gün içindeki "gereksiz" oradan oraya gidiş-gelişlerimiz, bir saatlik sunum yapmak için yüzlerce-binlerce kilometre gidip dönmemizin akılcı bir tarafının olmadığını anladık, bunun tersini savunmak bağnazlık olur gibi geliyor bana. Yaz mevsiminin çekiciliği ve tazeleyeci etkisi yumuşak geçişe katkıca bulunacak ve eylül ayından itibaren yeni normallerimizle tekrar öğrencilerle buluşacağız. Bu süreçte maske ve mesafeyi sürdürmememiz için bir neden yok, en azından insanın yoğun olduğu ortamlarda.

Bu sayımıza Cell dergisinde yayınlanan bir çalışmanın haberiyle başlamak istedik. İnsan kalbinin gelişimine ışık tutucak ve kalp krizinin onarımında model doku gibi kullanılabilecek olan bu çalışmanın ardından Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği (ISSCR)'nin geçen haftalarda duyurduğu yeni kılavuzunda yapılan temel değişikliği konu alan bir yazıyla başlamak istedik. **Dr. Hakan Coşkun** bize üç önemli değişikliği özetledi. Ardından **Dr. Bilge Serdaroğlu** ve **Dr. İbrahim Alptekin KHB** okurları için iskemik hastalıklarda ortaya çıkan patofizyoljik durumları ve kök hücre girişimlerinin bunlara nasıl çare olabildiğine ilişkin yorumları kaleme aldı. Daha sonra oldukça ilginç olduğunu düşündüğümüz bir konu olan segmentasyon saatlerinde ortaya çıkan yeni gelişmeleri ele aldık. Yularıda adı geçen her iki yazının devamı için **KHB**'nin **40. sayı**sını beklemek gerekecek. **Dr. İrem İnanç** her zamanki gibi organoidleri ele aldı; ilk bölümünü **39. sayı**mızda yayınladığımız yazının ikinci bölümünü bu sayımızda okuyabilirsiniz. Son olarak lisans öğrencisi olan **Ezel Erkan** kök hücre temelli tedavilerin nörodejeneratif hastalıklarda kullanımı başlıklı yazısının 2. bölümünü bizlerle paylaştı. Bu 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 **40. sayı**sında buluşuncaya kadar hoş ve sağlıklı kalın...

Haberler

Alp Can

Kök Hücrelerden Laboratuvarda Mini Kalp Üretildi!..

Viyana Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü'nden Dr. Sasha Mendjan ve ekibinin ürettiği sadece birkaç milimetre büyüklüğünde olan ve içi boş olmasına rağmen ritmik olarak kasılabilen mini kalpler insan embriyosunda erken dönemde gelişen kalbe çok benziyor. Dr. Mendjan "ürettiğimiz organcık, insan embriyosunda birinci ayın sonunda gelişen ve sadece karıncıktan oluşan bir pompa gibi" diyor. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi mini kalbi talimatlara göre üretmek yerine, insan pluripotent kök hücrelerine kendi kendilerine mini kalp olarak gelişmelerini öğretmişler. Böylece kök hücreler kardiyomiyosit veya endotel hücresi yönünde farklılaşarak kalbin dış ve iç doku bölümlerini oluşturmuş. Söz konusu çalışmaları Cell

Devamı 5. sayfada

Haberler

Hakan Coşkun

Biyolojinin Sırları ve Sınırları: İnsan Embriyosu Çalışmalarında 14 gün Sınırı Kaldırıldı!

Günümüzde farklı kaynaklardan kök hücre ede etmek mümkün. Temel olarak embriyonik ve yetişkin olmak üzere iki kaynaktan kök hücre elde edilmekte. Embriyonik kök hücreler totipotent ya da pluripotent olup üç germ tabakasına farklılaşabilme özelliği sergilerken göbek kordonu, kemik iliği, yağ dokusu gibi yetişkinin vücudundan elde edilen hücrelerse daha sınırlı farklılaşabilme özelliğine sahiptir. Bunun yanında, uyarılmış pluripotent kök hücre teknolojisi de günümüzde sıklıkla kullanılmakta. Çalışmanın seyrine ve sorulan sorunun yanıtına bağlı olarak kök hücre türleri ve kökenleri değişiklik göstermekte. Bu bağlamda, günümüzde insan embriyosu hücrelerinin kullanıldığı çalışmalar olsa da etik ve yasal nedenlerden ötürü bu çalışmalar sınırlandırılmakta ve belli bir aşamada sonlandırılmaktadır. Buna çare olarak uyarılmış kök hücre teknolojisi bilimin yardımına koştu diyebiliriz. Fakat bilim ve teknolojinin gelişimine bağlı olarak embriyoloji alanında da çığır açacak çalışmalar sunulmaya başlandı (Bkz. **KHB 38. sayı**). Buna bağlı olarak, **Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği** (**ISSCR**) de en son 2016 yılında yayınladıkları yönergeyi yeniden gözden geçirip bazı değişiklikler yapılmasının bilimin geleceği için uygun gördü. 2016 yılında alınan karara göre insan embriyo hücreleri kullanılarak geliştiren embriyolar en geç

ISSCR

14. güne kadar geliştirebilmesine izin veriliyordu. Yeni yapılan düzenlemelere göre 14 gün sınırı kaldırıldı. 2016 yönergesindeki üç kategori yeniden düzenlenerek bazı alt kategoriler eklendi. Yeni düzenlemeye göre sunulan çalışmalar şu şekilde ayrıştırılacak:

Kategori 1 A İzin verilen araştırma, mevcut yetkiler ve/veya komiteler kapsamında gözden geçirilir ve özel gözetim sürecinden muaf tutulur. Örnek;

a) Hücre kültürüyle sınırlı ve/veya in vitro farklılaşma ve teratom oluşumu gibi rutin araştırma uygulamalarını içeren insan pluripotent kök hücre dizileriyle yapılan araştırmalar.

Kategori 1 B Uygun komitenin ve/veya yerel politikanın takdirine bağlı olarak, gözetim sürecinde rapor edilebilir ancak normalde daha fazla incelemeye tabi olmayan araştırmalar. Örnek;

a) Tüm embriyonun bütünsel gelişimini temsil etmesini amaçlanmayan insan kök hücre temelli embriyo modellerinin in vitro oluşumunu gerektiren araştırmalar.

b) Döllenme ve embriyo oluşturma girişimlerini içermeyen, genetiği değiştirilmiş pluripotent kök hücreler de dahil olmak üzere hücrelerden in vitro gametogenez araştırmaları.

c) İnsan zigotları ve embriyoları üreten döllenme çalışmaları yapmak gerektiğinde, in vitro olarak herhangi bir öncül hücre türünden insan gametleri üreten araştırmalar.

Kategori 2 Yalnızca özel bir bilimsel ve etik inceleme süreci aracılığıyla gözden geçirilip onaylandıktan sonra izin verilen embriyolar ve embriyo modelleriyle yapılan araştırma biçimleri. Örnek;

a) Embriyoların ilkel çizgi oluşumuna kadar veya 14 gün (hangisi önce gerçekleşirse) kültürde tutulduğu insan embriyolarının in vitro kültürünü içeren araştırmalar.

b) Ekstra embriyonik zarlar da dahil olmak üzere tüm embriyonun bütünsel gelişimini temsil eden kök hücre tabanlı embriyo modellerinin üretilmesi. Bu bütüncül kök hücre tabanlı embriyo modelleri, bilimsel amaca ulaşmak için gereken minimum süre boyunca kültürde saklanmalıdır.

Kategori 3 A Araştırma faaliyetlerine şu anda izin verilmemektedir. Yaklaşımlar şu anda güvenli olmadığı veya çözülmemiş etik sorunları gündeme getirdiği için bu kategori altındaki araştırmalar şu anda yapılmamalıdır. Örnek;

a) Döllenme ve insan üremesi amacıyla insan kök hücrelerinden farklılaştırılmış insan gametlerinin kullanımı.

b) DNA düzeyinde genetik değişikliğe uğramış insan embriyolarının insan rahmine aktarıldığı veya gestasyonel araştırmalar.

Kategori 3 B Yasaklanan araştırma faaliyetleri. Bu tür deneylerin zorlayıcı bir bilimsel gerekçeden yoksun olduğu ve yaygın olarak etik dışı olarak

kabul edildiği konusunda geniş uluslararası fikir birliği nedeniyle bu kategori altındaki araştırmalar yapılmamalıdır. Örnek;

a) İnsan kök hücre temelli embriyo modellerinin bir insan veya hayvan konakçısının rahmine nakli.

b) İnsan gametlerini oluşturma potansiyeline sahip insan hücrelerini içeren hayvan kimeralarının birbirleriyle çiftleştirildiği araştırmalar.

c) Kökeni ne olursa olsun insan embriyosunun/embriyolarının hayvan rahmine nakli.

Şu anda, ilkel çizgi oluşumunun ötesine veya döllenmeden 14 gün sonrasına kadar insan embriyolarının in vitro koşullar altında geliştirilmesi teknik olarak mümkün değildir. Ancak, kültür sistemleri gelişiyor ve bu yakın gelecekte mümkün olabilir. İnsanlarda gastrülasyon evresini, erken germ tabakası gelişimini ve ilkel germ hücresi oluşumunu anlamak, kısırlık, tüp bebek, gebelik kaybı veya implantasyondan hemen sonra ortaya çıkan gelişim bozukluklarına yönelik anlayışımızı ve girişimlerimizi geliştirmek için önemli bilgiler edinmemizi sağlayacaktır. Embriyoları konu alan ve kullanan araştırmalar, gelecekte insanın erken dönemdeki gelişiminin bazı yönlerini anlamak için daha uygulanabilir bir alternatif olmasının yanında kök hücre temelli embriyo modellerini doğrulamak için de önemini korumakta.

Kaynak https://www.isscr.org/policy/guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

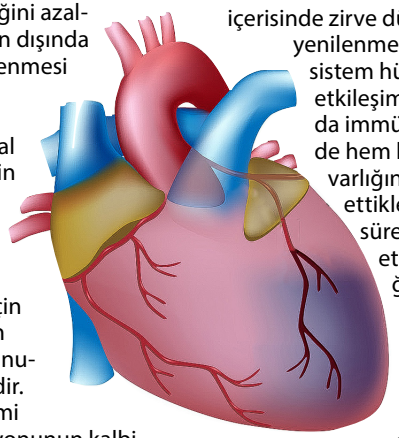
Bilge Serdaroğlu
İbrahim Alptekin

İskemik Hastalıklarda Kök Hücre Nakli

İskemik hastalıklar, günümüzde özellikle ileri yaşlarda görülen, ülkelerin ekonomileri ve sağlık sektörü üzerinde ciddi yük oluşturan klinik durumlardır. Beyin, kalp, böbrek ve karaciğer gibi yaşamsal organların yanı sıra ekstremitelerde de ortaya çıkmakta ve etkilediği organ(lar)ın kan akımının kısmi veya tam kesilmesine bağlı olarak şiddetli klinik durumlarla ve hatta dakikalar içinde ölümle sonuçlanabilmektedir. İskemik hastalıklara yönelik güncel tedaviler, ilgili dokuda meydana gelen hasarın önüne geçmeyi ve kan akımını yeniden sağlamaya yönelik ilaç tedavilerini ve girişimsel yaklaşımları içerir. Ancak iskemik hastalıklara yönelik güncel tedavilerin pek etkin olmaması ve girişimsel olmaları nedeniyle bu konuya ilişkin etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak kök hücre temelli tedaviler önerilmektedir. İskemik kalp ve damar hastalıkları ve iskemik inmeye yönelik denenen klinik çalışmalarda kalp, iskelet sistemi ve beyinde umut veren sonuçların alınması ve yöntemin uzun vadede güvenli olduğuna yönelik bulguların olması, kök hücre temelli tedaviyi gelecekte bu hastalık gruplarının tedavisinde etkili ve güvenli bir alternatif olarak göstermektedir.

İskemik hastalıklarda mezenkimal kök hücreler (MKH) güvenli tedavi alternatifi olarak klinik çalışmalarda uzun süredir denenmektedir. En sık uygulanan klinik durumlar kalp krizi, inme ve damar hastalıkları olup özellikle yaşlı popülasyonda görülen, kalbe, beyne ve ekstremitelere giden kan akımında kısmi veya tam tıkanma nedeniyle ilgili dokulardaki hasara bağlı meydana gelen klinik tablolardır. Bu tablolara yönelik kök hücre tedavilerinde otolog, allojeneik ve farklı dokulardan (kemik iliği, yağ dokusu, göbek kordonu, plasenta) elde edilerek hazırlanmış MKH kullanılmakta ve farklı sayı ve klinik durumda olan hastalardan oluşan gruplarda tedavi etkinliği uzun ve kısa (4, 6, 12, 24 aylık sürelerle) sürelerde izlenmektedir. Bu çalışmalarda kalbin atım gücünün artırılması ve canlı kalp kası kütlesinin korunması [Kim ve ark., Cardiovasc Drugs Ther 32: 329-38, 2018; Mathiasen ve ark. Eur J Heart Fail 22: 884-92, 2020; Ulus ve ark., Int J Stem Cells 13: 364-76, 2020], beyinde hasar sonrası yenilenme kapasitesinin artırılması [Honmou ve ark. Brain: J Neurol 134: 1790-807, 2021], ekstremitelerdeyse kladikasyo süresinin uzatılması, ekstremitelere giden kan akımının artırılması [Lu ve ark, Cell Transplant 28: 645-52, 2018; Huang ve ark., Eur J Vasc Endovasc Surg 58: e388-9, 2019] gibi klinik hedefler üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmaların bazılarında olumlu klinik sonuçlarla karşılaşılırken bazılarında hasta grupları arasında belirgin fark oluşmadığı görülmektedir [Qayyum ve ark., Cell Transplant 28: 1700-8, 2019]. Çalışmalara ilişkin tutarsız klinik verilerin uygulanan hasta gruplarına, MKH'in elde edildiği kaynaklara veya uygulanan MKH'in dozlarına, kullanıldığı hastalığa ve hastalığın seviyesine bağlı olabileceği düşünülmekte. MKH'in yanı sıra içinde CD133, CD34, mononükleer hücreler ve kardiyak kök hücrelerinin bulunduğu çalışmalar yayınlanmıştır [Naseri ve ark. Cell J 20: 267–77, 2018; Heldman ve ark. JAMA 311: 62-73, 2014; Chugh ve ark., Circulation 126: S54-64, 2012]. Bu hücrelerin HLA antijeni taşımasından dolayı sadece otolog olarak kullanılabilmesi söz konusudur. MKH konacının immün sisteminde tepkimeye neden olmaması nedeniyle bu hücrelerden daha avantajlı gibi görünmekte ve etkililiğinin bu hücrelerle karşılaştırıldığı klinik çalışmalarda daha iyi sonuçlar verebildiği gözlemlenmektedir; yine de bu konuya ilişkin çelişkili sonuçlar da vardır. Klinik sonuçlara ilişkin tutarsızlığın gerçekten olup olmadığının anlaşılması için, değişkenlerin daha iyi değerlendirilmesi ve iskeminin doğasının ve sonuçlarının daha iyi anlaşılması gerekmektedir. Hücresel tedavilerde tüm bu etkenlerden bağımsız olarak tedavilerin belirgin yan etki oluşturmaması dikkate değer bulunmuştur.

İskemi, nerede ve ne süre önce geliştiğine bağlı olarak geri dönüşümlü veya dönüşümsüz olabilir; etkilenen alandaki hücrelerin oksijen ve besin desteğinde azalmayla sonuçlanır ve buna bağlı olarak hayatta kalmalarını zorlaştırarak hücreleri bunun için birtakım stratejiler geliştirmeye zorlar. Özellikle enerji ve oksijen gereksinimi fazla olan hücreler oksijenin azalmasıyla daha az enerji harcayabilmek için oksijenli solunumdan oksijensiz solunuma geçiş yaparlar. Bu süreçte glikolizi artırır, bölgeye olan glikoz desteğini azaltırlar. İskemik koşullarda glikolizin dışında diğer metabolik yolların da etkilenmesi beklenir. İskemi uzadıkça laktat ve piruvat miktarlarında azalma meydana gelir ve hücreler normal işlevlerinin devam edebilmesi için kullanabilecekleri glikozu sitoplazmalarında tutabilmek için GLUT 1 ve GLUT 4 gibi glikoz taşıyıcılarını etkin hale getirirler. Dokunun işlevi ve yenilenmesi için hasarlı bölgede glikoz miktarının yanında aminoasit konsantrasyonunun da etkili olduğu bilinmektedir. Kalpte yapılan çalışmalarda iskemi alanındaki glutamin konsantrasyonunun kalbi iskemi ve reperfüzyona bağlı gelişen etkilerden korumak için gerekli olduğu gösterilmiştir. Öte yandan, besin teminindeki yetersizliğin iskemiye maruz kalmış hücreleri etkilediği düşünüldüğünde, tedavide kullanılacak olan kök hücrelerin bu ortama adaptasyon kabiliyetini artırabilmek için besin desteği gerekmektedir.



İskemik koşullarda önemli olan bir diğer faktör de yukarıda sözünü ettiğimiz oksijen yetersizliğidir; oksijen iskemik koşullarda hücrelere yeterince gitmediğinde mitofaji gelişir, yani mitokondriyona özgü enzimler çalışır ve mitokondriyon işlevleri yetersiz kalır. Bununla birlikte iskemi bölgesinde serbest oksijen radikallerinin oluşumu kolaylaşır ki, bu maddeler hücresel hasara neden olur. Ayrıca, oksijen yetersizliği hücreleri genom düzeyinde de etkileyebilir. Hipoksik koşullarda hücreler HIF ifadelerini artırır; bu faktör kalp hücrelerini ve iskeminin oluştuğu diğer dokuları anjiyogenezde artış ve inflamasyonun baskılanması ile iskemiden korur. Besin (glikoz) ve oksijenin iskemiden dolayı kısıtlanmasıyla hücrelerin adaptasyonunu artırmaya yönelik yeni mekanizmalar geliştirdiğini yukarıda ifade etmiştik. Böylece hücreler iskemiye yanıt verebilirler; iskemik koşullarda önemli rol alan JAK/STAT, PI3K/Akt ve STAT3, Notch yolakları anjiyogenez, apopitoz, hayatta kalma, DNA tamiri, oksidatif stres ve metabolizmayla ilişkili olayların kontrolünde etkili olur. Bu yolaklar iskemik hasardan sonra ilgili dokunun daha fazla hasar görmesini azaltmaya yönelik sinyallerin iletiminde etkili olur. İskemi meydana geldiğinde bu alanda içinde pek çok kemokin ve sitokinin üretimiyle giden, belirgin şekilde çoklu bir immün yanıt oluşur. Fakat immünitenin tipine göre bu yanıtlar dokuya zarar verebilir veya dokuyu koruyabilir. İskemik bölgedeki sitokin fırtınası hem inflamasyonu artırıcı hem de inflamasyonu engelleyici sitokinlerin salınımına neden olur ve iskeminin başlamasının ardından ilk 24 saat içerisinde zirve düzeye ulaşır. Ayrıca bölgede hücre yenilenmesi ve anjiyogenez için immün sistem hücrelerinin kemokinler üzerinden etkileşimi gerekli gibi görünmektedir; bu da immün hücrelerin iskemik alan üzerinde hem lokal hem de sistemik etkilerinin varlığını gösterir. İmmün hücrelerin ifade ettikleri moleküllere bağlı ve hangi süreçte bölgede bulunduklarına göre etkileri farklı yönde olabilir. Örneğin; nötrofiller erken dönemde doku hasarında rol almalarının yanında geç dönemde dokunun yeniden şekillenmesinde de rol alırlar. Daha önce ifade ettiğimiz gibi, hücrelerin birbirleriyle olan etkileşimi dokunun iyileşmesi için gerekli olan durumlardan biridir. Bu yanıtlarda bireylerin içinde bulundukları durumun şiddeti kadar genetik profillerinin de etkili gibi görünmektedir; dolayısıyla kişisel profillerin farklılığına ilişkin yanıtların farklı olması muhtemeldir. Ayrıca iskeminin büyüklüğü ve derecesine bağlı olarak meydana gelen nöron hasarında, iyileşme sürecindeki kas dejenerasyonu ve atrofisinin oluşumunda arteriyel kan akımının etkili olduğu görülmektedir; yapılan çalışmalarda iskemik koşullarda sinir ağının korunmasının iyileşme sürecini olumlu etkilediği gösterilmiştir. Bu yüzden, hasar sonrasında ilgili bölgedeki sinir ağının durumunu anlamak ve bunu tedavi etmeye yönelik yaklaşımlar, hasar sonrası iyileşmeyi olumlu etkiler.

Tedavide temel noktalardan birisi de ilgili bölgedeki kan akımını yeniden sağlamaktır. Bu nedenle iskemi oluştuğunda etkilenen çevreden birtakım faktörler salgılanır ve bu faktörlerin salgılanması yeni damar oluşumunu (anjiyogenez) sağlar. Bu süreçte anjiyogenik maddeler ile anjiyostatik maddelerin dengesi önemli kazanır; çünkü damar ağının tam olgunlaşması tamamlanmazsa damarlar kopma riski taşır ve bu da durumu daha kötü ve içinden çıkılmaz bir hale getirebilir. İskeminin erken evresinde anjiyogenik faktörler sentezlenerek damar ağının olgunlaşması ve stabil hale gelmesi sağlanır. Bu nedenle anjiyogenik ve anjiyostatik faktörlerin miktarı ve dengesi kök hücre temelli tedavilerde önemli bir yer tutar. Bütün bu iskemi ilişkili mekanizmaların anlaşılması kök hücre tedavisi açısından önem taşımaktadır.

*Bu yazının devamını **40. sayıda** bulabilirsiniz.*

Haber-Yorum

Alp Can

Embriyonun Gelişim Hızı Fillerin Neden Farelerden Daha Büyük Olduğunu Açıklıyor Olabilir!

Dr. Miki Ebisuya, İspanya'nın Barselona kentindeki laboratuvarında çark, yay veya sayı içermeyen bir saat yaptı, ancak bu saat tik tak yapan mekanik parçalardan çok, genlerden ve proteinlerden oluşuyor ve zamanı laboratuvarda çoğalttığı hücre tabakalarında gösteriyor. Çok küçük olan bu saat hayvan türleri arasındaki en göze çarpan farklılıklardan bazılarını açıklamaya yardımcı oluyor.

Bizler de dahil tüm hayvan hücreleri sürekli bir devinim içindedir ve bunun hızı türler arasında değişir. Bugüne kadarki gözlemler, tüm durumlarda, farenin hücrelerinin, insan hücrelerinden daha hızlı çalıştığını göstermekte. İnsan hücreleri de balinanın hücrelerinden daha hızlı giden tepkimeler içinde yaşam sürdürür. Bu farklılıklar, bir hayvanın ne kadar büyüyebileceğini, vücut parçalarının nasıl düzenlendiğini ve hatta belki de ne kadar yaşayacağını etkilemekte. Araştırmacılar uzun süredir hangi hücresel zaman göstergelerinin bu hızları kontrol ettiğini ve türden türe neden değiştiğini anlamaya çalışıyorlar.

Şimdilerde başlatılan bir araştırma dalgasıyla hücrelerin işleyişini kontrol eden birçok saatten birine yanıt bulunmaya çalışılıyor. Gelişimin erken dönemindeki embriyolarda, genleri etkinleştiren veya kapatan **segmentasyon saatleri**'nin görevi omurgamızdaki kemikler gibi tekrar eden vücut segmentleri ortaya çıkarır. Barselona'daki Avrupa Moleküler Biyoloji Laboratuvarı'nda gelişim biyoloğu olan Dr. Ebisuya, *"Biyolojik zamanla ilgileniyorum"* diyor. *"Ama yaşam süresi ya da gebelik süresi, çalışmak için çok uzun süreçler. Oysa segmentasyon saatinin hızlı oluşu, onu ideal bir model sistem yapıyor"* diyor. Araştırmacılar 1990'lardan bu yana segmentasyon saatini inceliyor ve fare embriyolarında insan embriyolarında olduğundan iki kat daha hızlı çalıştığını görüyorlar. Bir embriyonun gelişme hızı veya farklı bölümlerinin gelişme hızı, yetişkin vücudu üzerinde önemli bir etkiye sahip. Dolayısıyla Dr. Ebisuya ve ark. da gelişim hızındaki bu farklılıkların nasıl bu kadar farklı beden ve davranışlara sahip organizmalara yol açtığını anlamak istiyor.

Bu alandaki çalışmaların sonuçları son üç yılda ortaya çıkmaya başladı. Bunun nedeni, artık insan kök hücrelerinden *in vitro* segmentasyon saatini oluşturan dokunun geliştirilebiliyor ve etkinliğinin ayrıntılı olarak gözlemlenebiliyor olması. Kaliforniya'daki Stanford Üniversitesi'nden kök hücre biyoloğu **Dr. Helen Blau**, *"Gerçekten heyecan verici olan, bu saatin insan dokularında izlenebiliyor olması"* diyor. Son elde edilen bulgular, farklı hayvanların nasıl geliştiğine ilişkin uzun süredir var olan bazı varsayımları şimdiden alt üst ediyor. Şimdiye kadar, segmentasyon saatinin hızını kontrol eden bir ana gen belirtisi bilinmiyordu. Bunun yerine gelişim hızı, proteinlerin farklı oranlarla parçalanmasıyla kontrol ediliyor gibi görünüyordu. Bilim insanları, hayvan türlerinde bulunan proteinlerin yapım/yıkım hızının çoğunlukla sabit olduğunu varsaymışlardı. Bu nedenle son elde edilen bulgular moleküler biyoloji kitaplarının yeniden yazımını gerektirebilir türden. Hücresel hızdaki bu farklılıklar, diğer birçok türe kıyasla aşırı büyük beyinlerimiz, uzun çocukluk dönemimiz ve uzun yaşamlarımız gibi insanın benzersiz özelliklerini açıklamaya bile yardımcı olabilir.

Segmentasyon saati çalışmalarının sonuçları doğruysa, bu küçücük ve hızla çalışan saat, tüm hayatımızı şekillendiren daha derin, biyokimyasal ilkelerin varlığını ortaya çıkarmaya yardımcı olabilir.

Haeckel ve Heterokroni

Tür oluşturma söz konusu olduğunda hız önemlidir. Evrim, zürafalara fazladan kemik ekleyerek boyunlarını uzatmadı; kısa boyunlu olan akrabalarıyla aynı sayıda kemiklere sahiplerdir. Ancak, zürafalardaki boyun kemikleri daha uzun sürede büyür ve bu da daha büyük boyutlara ulaşmalarını sağlar. Farklı vücut bölümlerinin gelişme hızındaki bu değişime, embriyo gelişimi üzerine yaptığı çalışmalarla dikkat çeken Alman zoolog **Dr. Ernst Haeckel** tarafından tanımlanan bir kavram olan "**heterokroni**" denmekte. Günümüzün gelişim biyologları, heterokroniyi temel bir gizemi açıklamaya yardımcı olan anahtar bir kavram olarak görmekte. Gelişimin ilk aşamalarında tüm omurgalı embriyoları birbirine benzer. Ancak embriyolar geliştikçe birbirinden farklı görünüm kazanır ve türe özgü özelliklerle tanınabilir hale gelir. Pekâlâ, bir insanın embriyo hücreleri, bir bebek şempanzesine veya balık larvasına değil de nasıl bir insan fetüsüne dönüşür? Yanıtın büyük kısmı, vücudun bölümlerinin gelişme hızına ve sonuçta gelişmekte olan fetüsün türe özgü büyük fark yarattığında saklıdır. Peki gelişme hızını ne kontrol ediyor?

Dr. Haeckel gibi, günümüzün biyologları da gelişme hızının hayvanları nasıl şekillendirdiği konusundaki bilgilerini ilerletmek için omurga kemiklerini ve diğer tekrarlayan vücut parçalarını ele almakta. Bir embriyo geliştikçe, baştan kuyruğa kadar uzanan ve "**somit**" olarak bilinen tekrar eden bölümler geliştirir. Her bir somit, tek bir omur ve onunla ilişkili dokunun öncüsüdür. Bundan 35 yıl önce, 1976'da iki araştırmacı, bu bölmedeki hücrelerin her birinin, somitlerin üretimini kontrol eden, kendini tekrar eden bir döngüde açıp kapatan bir tür salınım mekanizması içerebileceğini öne sürdüler [Cooke ve Zeeman. J Theor Biol 58; 455–476, 1976]. Harvard Üniversitesinde gelişim biyoloğu olan **Dr. Olivier Pourquié**, *"Bu bir süre merak konusu olarak kaldı. Sonra, 1990'ların sonunda, dokuda somit oluşturacak ritmik bir davranış gösteren bir gen belirledik"* diyor [Palmeirim ve ark. Cell 91: 639–648, 1997]. Pourquié'nin ekibi civciv embriyoları üzerinde **C-hairy1** adlı bir genin her 90 dakikada bir açılıp kapandığını buldu ki, bu da bir somitin oluşması için geçen süreydi. C-hairy1 ifadesinin dalgalanmaları, embriyo boyunca kuyruktan başa doğru hareket ederek somitlerin gelişimiyle eşzamanlı olarak salınmaktaydı. O tarihten bu yana farede ve diğer türlerde benzer segmentasyon saatleri bulundu. Pourquié ve başka gruplar, segmentasyon saatini parçalara ayırmaya ve nasıl çalıştığını anlamaya çalışıyorlar. Saatin zamanı aklında tutmasına yardımcı olan uzun bir gen ve protein listesi oluşturuyorlar. Bir anahtar gen, kuşlardaki C-hairy1 geninin memeli eşdeğeri olan **Hes7**'dir. Hes7, segmentasyon saatinde yer alan diğer birkaç gen gibi, kendini tekrar tekrar açıp kapatabiliyor. Japonya'daki Kyoto Üniversitesi'nde gen üzerinde yaklaşık yirmi yıldır çalışan bir gelişim biyoloğu olan **Dr. Ryoichiro Kageyama**, bunun "segmentasyon saatinin önemli bir ritim düzenleyicisi" olduğunu söylüyor. Ancak Hes7'nin neden farklı türlerde farklı hızlarda açılıp kapandığı ve dolayısıyla segmentasyon saatinin hızının sonuçta nasıl kontrol edildiği hâlâ belirsiz. Son üç yılda yapılan bir dizi çalışma bu soruya yanıtların bulunduğuna işaret ediyor.

*Bu yazının devamını **40. sayıda** bulabilirsiniz.*

Doku Mühendisliği

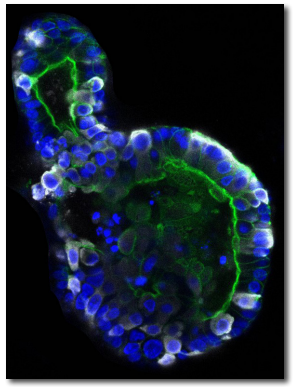
İrem İnanç

Organoidler ve SARS-CoV-2

*Bu yazının ilk bölümünü **38. sayıda** okuyabilirsiniz.*

KHB'nin **38. sayısı**nda yayınlanan yazımın ilk bölümünde COVID-19'a bağlı olarak gelişen semptomlar arasında diyarenin de bulunduğunu belirtmiştim. Pekâlâ, SARS-CoV-2 bağırsakları nasıl etkiliyor? Araştırmacıları arasında Dr. Hans Clevers'in de bulunduğu Lamers ve ekibinin yapmış olduğu insan ince bağırsak organoidleri üzerindeki çalışmada virüsün özellikle bağırsakta bölünen ve emilim yapan hücreleri enfekte ettiği izlenmiş. RNA dizileme analizlerindeyse interferon düzenleyici genlerde değişim meydana geldiği ortaya konmuş [Lamers ve ark., Science, 6499: 50-54, 2020]. Bu çalışmada ve Cell'de yayınlanan çalışmadaki [Ziegler ve ark., Cell, 181: 1016-1035 e1019, 2020] interferon düzenleyici genlerdeki değişimlere yapılan vurgu kullanılan araştırma teknolojilerinin önemini açıkça ortaya koymakta!

İnsan kaynaklı pluripotent kök hücrelerden elde edilen başka bir bağırsak organoid çalışmasında araştırmacılar Lamers ve ark.'nın çalışmalarına ek olarak emilim yapan hücrelerin yanı sıra entero-endokrin hücrelerin de enfekte olduğunu ve bu enfeksiyonun sadece emilim ve metabolitlerin taşınmasına değil aynı zamanda hormon salınımına da zarar verebileceğini ortaya koymaktalar. Çalışmanın bir diğer boyutu da SARS-CoV-2 enfeksiyonuna karşı çeşitli ilaç tedavi yaklaşımlarını denemek. Araştırmacılar Ebola virüsünün enfeksiyonunu önlemek için geliştirilen Remdesivir isimli anti-viral maddeyi SARS-CoV-2 ile enfekte ettikleri bağırsak organoidleri üzerinde denemişler ve virüsün enfeksiyon gücünün yanı sıra replikasyonun da azaldığını belirlemişler [Krüger ve ark., bioRxiv, 2020]. Tüm bu çalışmalar organoid çalışmalarının hem virüsün etki mekanizmalarını incelememize hem de tedavi yaklaşımları açısından ne kadar önemli bir konumda olduğunu ortaya koymakta.



COVID-19 hastalarında nörolojik semptomların artışı rapor edilse de SARS-CoV-2'nin doğrudan nöronları hasarlayıp hasarlamadığı henüz bilinmemekte. Bu noktada SARS-CoV-2'nin doğrudan insan nöronlarını enfekte edip etmediğini belirleyebilmek oldukça önemli. KHB'nin 18. sayısında ele almış olduğum bir çalışmada beyin organoindleri ve Zika virüsü arasındaki ilişkide mikrosefalinin nasıl geliştiğini ele almıştım. Beyin organoidlerinin başka bir virüsle ilişkisinin ortaya konulmuş olması, SARS-CoV-2 ile ilişkili çalışmaların önünü açmış gibi gözükmekte. Ramani ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada uyarılmış pluripotent kök hücrelerinden insanda üç boyutlu beyin organoidleri geliştirip SARS-CoV-2'nin etkilerini incelemişler. Özellikle SARS-CoV-2'nin beynin kortikal alanında bulunan nöronları enfekte edip tau proteininin dağılımının arttırdığı, tau'nun hiperfosforile olduğu ve nöron ölümünün meydana geldiği belirlenmiş. Her ne kadar SARS-CoV-2 beyin organoidlerini hedef alsa da araştırmacılar burada virüsün etkin replikasyonunu görmemişler. Bu sonuç SARS-CoV-2'nin aktif replikasyonun merkezi sinir sisteminde olmayabileceği görüşünü akla getirmekte [Ramani ve ark., EMBO J, 20: e106230, 2020].

Merkezi sinir sistemi üzerine yapılan ve Cell Stem Cell'de yayınlanan başka bir çalışmada SARS-CoV-2'nin etkisi hem tek katlı nöron hücre kültüründe hem de beyin organoidleri (serebral korteks, hippokampus, hipotalamus, orta beyin) üzerinde değerlendirilmiş. Nöron ve astrosit enfeksiyonunun minimum düzeyde olduğu, fakat özellikle koroid pleksusda enfeksiyonun oldukça etkin olduğu izlenmiş. Bunun üzerine araştırmacılar koroid pleksus organoidleri geliştirip bunun üzerine SARS-CoV-2'nin etkisini izlemişler. Bu etkinin de hücre ölümüne ve işlevsel bozukluklara neden olabileceği ortaya konmuş. SARS-CoV-2'nin koroid pleksus organoidlerini enfekte edip hücre ölümünü arttırdığı, bu enfeksiyonun da inflamasyonla ilişkili genlerin transkripsiyonunda artışına sebep olduğu belirlenmiş [Jacob ve ark., Cell Stem Cell 27: 937-950 2020].

Bu çalışmanın üzerine içlerinde Madeline Lancaster'ın da bulunduğu Pellegrini ve ark'nın beyin organoidlerinde SARS-Cov-2'nin doğrudan nöronları hedef almadığı, fakat koroid pleksusu enfekte ettiği ortaya konmakta. Hatta koroid pleksusta apolipoprotein üreten ve ACE-2 ifade eden hücrelerinin enfekte olduğunu belirtmişler. Bu sonuç lipid üreten erişkin koroid pleksus hücrelerinin SARS-CoV-2'ye karşı daha duyarlı olduğuna da vurgu yapmakta. Normal koşullarda beyin ve serebrospinal sıvıya patojenlerin, immün hücrelerin ve sitokinlerin girişine karşı önemli bir bariyer olan koroid pleksusun SARS-CoV-2'nin hedefi olması sebebiyle bu alanda hasar ve sızıntılara neden olabileceği düşünülmekte [Pellegrini ve ark., Cell Stem Cell, 27: 951-961.e5, 2020].

Yazımın başlarında COVID-19 sebebiyle kişiden kişiye farklılık gösteren semptomlardan ve bu hastalık sürecinde birden fazla dokunun etkilenebileceğiyle ilgili ortaya konulan çalışmalara kısaca değindim. Organoid teknolojisiyle hangi dokuların, hatta hangi hücrelerin daha çok etkilenebileceğini ve tedavi yaklaşımlarında hangi maddelerin etkin bir biçimde kullanılabileceğini (ya da tam tersi) araştıran çalışmalar görmekteyiz. Görünen o ki, ilerleyen günlerde SARS-CoV-2'nin hücreleri nasıl etkilediğiyle ilgili daha ayrıntılı bilgiler elde edeceğiz. Pandemi sürecinde canla başla çalışan tüm sağlık çalışanlarına, emekçilere ve bilim insanlarına teşekkürlerimi bu yazı vasıtasıyla sunmak isterim. Herkese sağlıklı bir günler dilerim. Bilimle kalın…

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Ezel Erkan

Kök Hücre Temelli Tedavi Yöntemlerinin Nörodejeneratif Hastalıklarda Kullanılması

*Bu yazının ilk bölümünü **38. sayıda** okuyabilirsiniz.*

2. Kök Hücrelerin Kullanım Avantajları ve Sınırlamaları

Merkezi sinir sisteminde hasara yol açan nörodejeneratif hastalıklarda hücre temelli tedavilere yönelik araştırmalar sonucunda kök hücrelerin iyileştirici amaçlı kullanılması içeren tedavilerin pek çok avantajı ve sınırlaması olduğu görülmüştür. Hücre transplantasyonuyla ilgili klinik gelişmeleri destekleyen tatmin edici kanıtlar kullanılarak kök hücre tedavilerinde hücre tipi ve kaynağının oldukça önemli olduğu, uygulama yolunun doğruluğu, hedef popülasyona göre hücre türünün seçilmesi gerektiği ve ne kadar hücre uygulanması gerektiği gibi pek çok farklı soru mevcuttur. Bütün bu sınırlamalar iyi bir şekilde değerlendirilmediğinde kök hücre transplanstasyonu sonucunda kötü huylu tümör oluşumu, enjeksiyon bölgesinin yaralanması ve immün reaksiyonlar gelişebilmektedir. Kök hücre tedavisinin adı geçen bu dezavantajları bazı durumlarda hiç gerçekleşmeyebilir. Özellikle indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin kullanıldığı çalışmalarda yan etki potansiyellerinin oldukça az olduğu görülmüştür. Farklılaşmış hücrelerin görülebileceği bu kök hücre türünün kullanılması sonucunda bağışıklık sisteminin tepkilerinin de diğer kök hücre türlerine kıyasla zararlı etkilerinin ortaya çıkmadığı görülmüştür [Huang ve ark., Stem Cell Res Ther 5: 129, 2014] [Darkazalli ve Levenson, Histol Histopathol 27: 1255-61, 2012].

Nöral ya da endoteyal hücrelerin patofizyolojik ortamı, kök hücrelerin astrositlere doğru farklılaşması durumunda, bir havuz olarak kullanılabilir niteliktedir. Diğer taraftan yaşlı hücre popülasyonları daha yüksek nörodejeneratif hastalık insidansı sergiler. Bu tür popülasyonlarda kök hücre yayılımının güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve etkinliğini sağlamak protokollerin optimizasyonu ile gerçekleştirilir. Kullanılacak kök hücre tipinin seçilmesinin yanı sıra uygulama yolları da (intravenöz vb.) dikkatle seçilmelidir. Her bir uygulama yolunun da kendine göre avantajı ve dezavantajı bulunmaktadır. Bazı kök hücrelerin ise kendilerine özgü özellikleri bulunur. Örneğin mezenkimal kök hücreler kan–beyin bariyerini geçme özelliğine sahiptir. Dolayısıyla çalışmada kullanılan kök hücreler özelleşmiş fonksiyonlarının o çalışma için gerekli olup olmadığına bakılarak da belirlenmelidir. Temel olarak adı geçen bu bütün dezavantajlar ve avantajlar göz önünde bulundurularak kök hücre tedavisinde kullanılacak kök hücre türünün farklılaşma, göç, tedavi verimliliği gibi pek çok açıdan doğru bir şekilde seçilmesi oldukça önemlidir [Cox Jr ve ark., Neurosurgery 3: 588-600, 2011].

3. Yeniden Programlama Mekanizmaları

Beyin hasarı ya da nörodejeneratif hastalık oluşumlarından sonra glial hücreler aktive olur ve doku kaybı alanını doldurmak amacıyla hiperplastik ve hipertrofik hale gelir. Gliosis adı verilen bu işlem beyin işlevleri üzerinde hem yararlı hem de zararlı etkiler yaratır. Akut aşamada reaktif glia hücreleri hasar bölgelerini onarmaya çalışır ve daha fazla hasar oluşmaması adına hücresel dejenerasyon alanını korur. Aynı anda kullanılmak üzere endojen reaktif astrositler beyin lezyonlarından sonra nöronal dönüşüm ve onarım için umut verici bir hedef olabilmektedir. Astrositler, erişkinlerin merkezi sinir sisteminde en bol bulunan ve en yaygın nöron olmayan hücrelerdir. Spesifik transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonu yoluyla astrositler doğrudan nöronlara farklılaşmıştır. İn vitro deneyler kültürde yeniden programlanmış postnatal astrositlerden türetilen nöronların olgun nöronların işlevsel kimliklerine sahip olduğunu göstermiştir. Reaktif astrositler in vivo olarak hem yetişkin hem de yaşlı beyinlerde proliferatif nöroblastlara yeniden programlanabilir ve aylar sonunda olgun nöronlara dönüşür ve sonuçta mevcut sinirsel devrelerde tamamlanır. Transkripsiyon faktörleriyse bu aşamadan sonra astrositleri oligodendrositlere başarıyla yeniden programlayabilir. Bulgular, astrositlerin in vivo olağanüstü plastisitesini doğrulamaktadır. Astrositlerin nöronlara yeniden programlanmasıyla hasarlı bölgelerdeki nöronların işlevlerini artırabilir. Bu nedenle, aynı kişiden alınan glia hücreleri sadece bağışıklık tepkisini önlemek ve bölgeyi korumakla kalmaz, aynı zamanda doğal ve fizyolojik nöron restorasyonu ve rejenerasyon için ideal hücre kaynağı da olabilir. Dolayısıyla nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde özellikle nöronal kök hücreler kullanılarak gerçekleştirilen kök hücre terapileri temel olarak sinir hücrelerinin birbirlerine olan dönüşümünü ve yeniden programlanmasını esas almaktadır [Seidenfaden ve ark., Molecular and Cellular Neuroscience, 1-2: 187-198, 2006].

3.1: Rejenerasyonda Görevli Moleküler Yolaklar

Nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılacak olan kök hücre terapileri hasar oluşmuş olan yolakların doğru ve hasarsız oluşturulması prensibine dayanır. Dolayısıyla rejenerasyonda görevli moleküler yolaklar nörodejeneratif hastalıkların oluşumundan sorumlu yolakları hedef almaktadır. Nörodejeneratif hastalıklara neden olan kalıtsal mutasyonlar hastalık patogenezinde yer alan moleküler ağlara ilişkilendirilebilir. Moleküler nedenlerin sayısı, bu bozuklukların çoğunda yaygın bulunmuştur. Özellikle proteinlerdeki yanlış katlanmaların birikimi sonucunda hasarın büyüyebileceği ve patogenezde de artış olabileceği görülmüştür. Bunun yanı sıra mitokondriyon hasarı, sinaps yetmezliği, oksidatif stres, ubikitin-proteozom sisteminin disfonksiyonu, anormal metal homeostazı ve aksonal veya dendritik taşıma hataları nörodejeneratif hastalıkların oluşmasında etkili faktörlerdendir. Örneğin Parkinson hastalığı için hastalığın patogenezini tanımlamak amacıyla çoklu gen taramaları gerçekleştirilmiş ve SNCA (sinüklein), UCHL1 (ubikitin hidrolaz benzeri-1), PRKN (parkin), LRRK 2, PINK 1 ve DJ-1.66 ilişkili genlerde mutasyon tespit edilmiştir. Bu genlerin çoğu protein katlanmasında görevli Lewy cisimciklerinin oluşumunda görevli genlerdir. Parkinson hastalığının temel patogenezinde etkili kusurlu bir ubikitin-proteozom sistemi vardır [Cox Jr ve ark., Neurosurgery, 3: 588-600, 2011].

Nükleer genomdaki işlev bozukluklarının nörodejeneratif hastalıkla ilişkili olmasına ek olarak bozukluklar, mitokondriyal genoma yönelik değişikliklerden de kaynaklanabilmektedir. Nükleer DNA'dan farklı olarak mtDNA; intronlardan yoksundur. Daha hızlı mutasyona uğrar ve verimsiz bir onarım mekanizması vardır. mtDNA'da mutasyonlarla seyreden bazı nadir hastalıklara örnek olarak Kearns-Sayers sendromu, inme benzeri durumlar gösterebilir. Ayrıca mitokondriyon fonksiyonlarının ALS hastalığında da hasarlı olduğu görülmüştür. Mutant mtDNA, büyük delesyonlar, duplikasyonlar veya nokta mutasyonlarıyla oluşturulabilir. mtDNA maternal olarak miras alınır, yavrular mtDNA mutasyonunu miras alma eğilimindedir. Belirli bir yüzdeye sahip mutant mtDNA molekülleri, uygun hücre bazlı hastalıklı bir fenotipte kendini gösterebilir. Nörodejeneratif hastalık modellemeleri mitokondriyonla ilişkili nörodejenerasyonunu nedenini anlamak ve tedavi yöntemleri geliştirmek için hayati önem taşır.

3.2: Hücresel Tedavi Stratejileri ve Uygulamalar

Çeşitli nörodejeneratif bozukluklarda tedavi potansiyeline sahip kök hücreler, çeşitli kaynaklardan elde edilebilmektedir. Ancak pratik nedenlerden ötürü, bazılarının diğerlerine göre daha erken klinik uygulaması daha olası gözükmektedir. Örneğin embriyonik kök hücreler ve fetal kök hücreler totipotent oldukları için birçok doku tipini onarma potansiyeline sahip kök hücrelerdir. Embriyonik kök hücreler aynı zamanda oldukça immün-ayrıcalıklı olabilecek kök hücrelerdir. Bu özellikler hastaya özelleşme olmadan pek çok kişide kullanılabilecekleri anlamını taşır. Dezavantajları tümör oluşturma kapasitelerinin yüksek oluşudur. Yetişkin kök hücreler birçok doku ve organda bulunur; doku veya organı yenilemek için yüksek farklılaşma potansiyellerine sahiptir. Hematopoetik sistemin rejenerasyonu için kemik iliği transplantasyonunun klinik uygulamasında önemli role sahiptirler. Klinik deneylerle hemopoetik kök hücreler ve transplantasyon biyolojisiyle ilgili çok sayıda deneysel sonuç elde edilmiştir. Hemopoetik kök hücreler, tüm kan hücrelerinin öncüleridir ve mezenkimal kök hücreler kemik iliğinin destekleyici stromal hücrelerinin kaynağıdır. Kök hücre alt popülasyonları ve kullanılacak doku sayısı tahminleme stratejileri kullanılarak kök hücre türü seçildikten sonra elde edilebilmektedir.

Tedavi için kök hücrelerin oldukça arzu edilen özellikleri; normal olarak in vivo varolan, kan veya kemik iliği gibi kolayca elde edilebilen bir dokudan izole edilebilen nitelikte olmasıdır. Uzun doku kültürleme stratejileri olmadan kolay farklılaşan kök hücrelerin kullanımı tercih edilir. Yetişkin kök hücreler, nörodejeneratif bozuklukların tedavisi için otolog veya allojeneik ortamda kullanılabilir. Klinik doku ve organ naklinden doku tiplemesi ve eşleştirmesi hakkında çok şey öğrenilmiş olmasına rağmen, otolog nakil, reddedilme riskini tamamen ortadan kaldırmaktadır. Diğer bir taraftan allojeneik nakil uygulanmadan gerçekleştirilen hiçbir uygulamada in vitro kök hücre sayılarını büyük ölçüde genişletme yeteneği yeterli olmaz. Klinik uygulamalarda kullanılacak en iyi kök hücre kaynağı ve türü hakkındaki sınırlı bilgiye rağmen, nörodejeneratif hastalıkların tedavisi kök hücre terapisi oldukça farklı alanda çeşitlenir. Bu da rejeneratif tıp için kök hücrelerin kullanımında etkili bir devrin başladığını gösterir niteliktedir.

*Bu yazının devamını **40. sayıda** okuyabilirsiniz.*

Baş tarafı 1. sayfada dergisinin 20 Mayıs 2021 sayısında yayınlanan araştırmacılar [Hofbauer ve ark, Cell 184: 3299-3317, 2021] bunun için hücrelere, doğru zamanda ve doğru miktarda gelişim sinyalleri olan proteinlerin (WNT-BMP sinyal aksı) tıpkı insan embriyosundaki zamanda geliştiği gibi aktarmışlar. Yedi gün sonra ilk organ oluşumu seçilerbilir hale gelmiş ve iki hafta sonra da kalbin sol karıncığına benzeyen ilk pompa oluşmuş. "*Bunu biraz geliştirerek iki odacıklı kalp elde etmek mümkün olabilir*" diyor Dr. Mendjan. Ortaya çıkan yapı bu alan için yeni sayılacak olan bir kalp organoidi, yani kısaca bir "**kardioid**".

Yeni bir ilacın arayışı sırasında laboratuvarda hergün binlerce kalp organodi üretiliyor. Bu minik kalplerle araştırmacılar kalp anomalilerinin nasıl ortaya çıktığını öğrenmek ve yeni ilaçları test etmek istiyorlar. Bu alanda ilk deneyleri Dr. Mendjan ve ekibi yapmış bulunuyor. Laboratuvarda üretilen ilk kalbi kültür kabında hasarlayarak önemli bir onarım mekanizmasını harekete geçirdiler. Bu şekilde kalpteki fibroblastların bu bozukluğu onarmak için protein ürettikleri görüldü. Bu bulgu önemli, çünkü aynı süreç kalp krizinde de söz konusu. Kalp bu durumda da çok sayıda ölü hücre bulunması halinde, ortaya çıkan ölü dokuyu onarmaya çalışıyor. "*Bu süreç daha iyi anlaşıldığında kalp krizi için ilaçlar geliştirebiliriz*" diyor Dr. Mendjan.

2021-2022 yılında ülkemizde düzenlenecek olan kök hücre konulu tüm etkinlikleri duyurmak için lütfen bize ulaşınız.

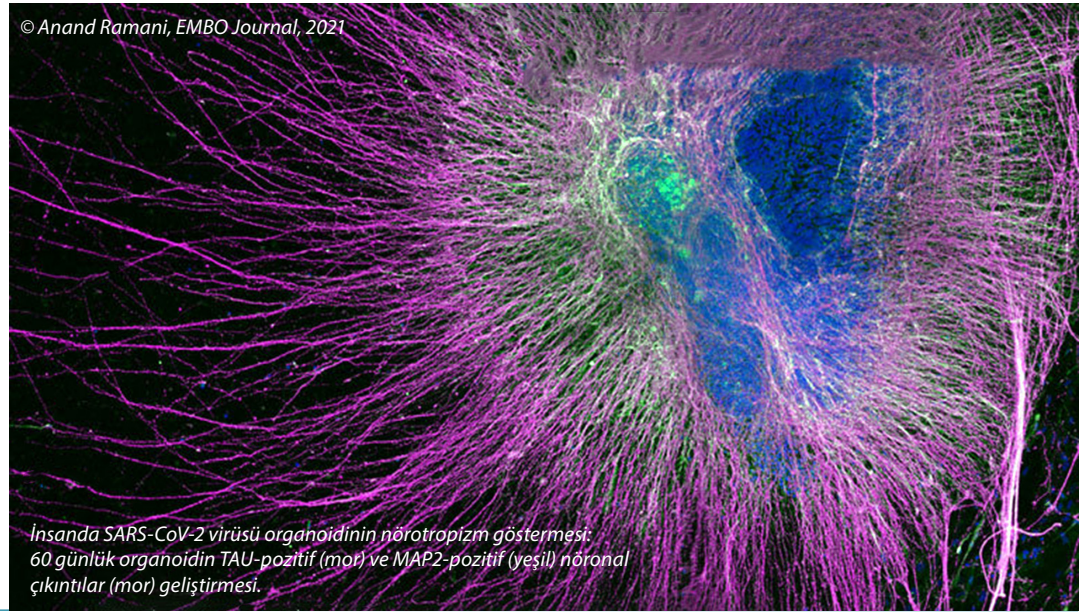
info@kokhucrebulteni.com

Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 39 (Temmuz-Ağustos-Eylül 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)
Dr. Hakan Coşkun (Harvard Üniversitesi, Boston, ABD)
Dr. Bilge Serdaroğlu (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)
Dr. İbrahim Alptekin (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

AYIN FOTOĞRAFI



© Anand Ramani, EMBO Journal, 2021

İnsanda SARS-CoV-2 virüsü organoidinin nörotropizm göstermesi: 60 günlük organoidin TAU-pozitif (mor) ve MAP2-pozitif (yeşil) nöronal çıkıntılar (mor) geliştirmesi.