

# Kök Hücre E-Bülteni

Sayı: 4

Aralık 2014

www.kokhucrebulteni.com

info@kokhucrebulteni.com

ISSN: 2148-9815

## Editör'den

### KHB'ye İlgili Hızla Artıyor

KHB'nin 4. sayısıyla tekrar merhaba. Bu sayımızda yine farklı konularla birlikteyiz.

Önce, yine çok ses getiren ve basında da büyük yer bulan bir klinik sonuca yer vermek istedik. Bir önceki sayımızda "Literatürden Seçmeler" başlığı altında verdiğimiz olfaktuar mukoza epiteli hücrelerinden gelişen spinal kitle haberinde sözü edilen uygulamanın yapıldığı benzer bir hastada bu kez lökomotor sistemdeki gelişmeyi konu alan Tabakow ve ark. tarafından yayınlanan makalenin özeti aşağıda bulabilirsiniz.

İkinci olarak, **Dr. Volkan Coşkun** Parkinson hastalığında kök hücre uygulamalarının kısa tarihçesine değindikten sonra güncel durumu ve bundan sonrasında nelerin planlandığını konu alan yazısını yayınlıyoruz. Üçüncü sırada, **Dr. Sinan Özkavukcu** son yıllarda erkek infertilitesinde büyük umutlar bağlanan bir konuyu özetliyor; kök hücre destekli spermatozoon gelişimi ve azospermi olguları için tedavi olanakları. Daha sonra hematoloj-onkoloji alanına önemli bir katkı olduğunu düşündüğümüz bir konuyu ele aldık; açlık ve kök hücre işlevleri. Kalori kısıtlaması son yılların popüler konularından. Dr. Chang ve ark. aç

## Literatürden Seçmeler

### Omurilik Yaralanmasında Bu Kez Başarı...

Geçtiğimiz ay dünya basınında **görselliğiyle** de çok yer bulan omurilik yaralanmasında sonra hücre nakli yapılan bir hastayla ilgili habere konu olan çalışmayı özellemek istedik [**Cell Transplant 22: 1591-1612, 2013**]. Tabakow ve ark., olog mukoza olfaktuar kılıf hücrelerinin omurilik yaralanmasındaki etkinliğini ve güvenilirliğini sınamak için yürüttükleri faz 1 klinik çalışmada kültürle çoğaltıp intraspinal hücre verdikleri kronik torasik parapleji



kalma döngülerinin hematopoetik kök hücrelerin sayısını artırdığını ve bu hücreleri kemoterapinin toksik etkisinden koruduğunu gösterdiler. Daha sonra, **Prof. Dr. Sibel Yıldırım** baş bölgesindeki mezenkimal kök hücrelerin kaynağının nöral krista kaynaklı gliya hücreleri olabileceği konusunda önemli kanıtlan sunan Dr. Nina Kaukua ve ark. tarafından yayınlanan makale özelinde konuya dikkat çekiyor.

Bu sayımızda ülkemizi ziyaret eden iki konuk ile yaptığımız söyleşiye yer veriyoruz. **Dr. Rocky Tuan** (Stem Cell Research and Therapy dergisinin editörü) ve **Dr. Raymond Coleman** (Acta Histochemica dergisinin editörü). Söyleşiye bir sonraki sayıda da devam edeceğiz.

Bu sayımızda da tüm sayılarımızda olduğu gibi Yeni Çıkan Kitaplar, Sizlerden Gelen, Kongre, Sempozyum ve Kurs duyuruları ve Ayın Fotoğrafi yer alıyor.

KHB'nin üye sayısı hızla artıyor. Siz de halen kayıt olmadıysanız **www.kokhucrebulteni.com** adresindeki formu doldurarak veya **info@kokhucrebulteni.com** adresine bir e-posta göndererek **KHB'nin** sürekli izleyicisi olabilirsiniz.

Bir sonraki sayıda buluşuncaya kadar hoşça kalın...



olan üç hastayı operasyondan sonra 1 yıl süreyle izlemişler. Bu süre içinde istenmeyen bir etki, nörolojik bir kötüleşme, ağrı, enfeksiyon veya tümör görülmemiş. Üç kontrol olgusuna kıyasla hücre verilen üç kişide nörolojik bir ilerleme kaydedilmiş; iki hasta ASIA A düzeyinden ASIA B ve ASIA C düzeylerine gelmiştir. Bir hasta ASIA A düzeyinde kalmışsa da kesinin altında kalan bölgeye ait motor ve duyu işlevlerinde artış bildirilmiştir. Hücre nakledilen hastalarda alt ekstremitte kaslarının etkinliğinin arttığı bu çalışmada verilen hücrelerin güvenilir olduğu sonucuna varılmış, etkinliğinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha büyük hasta serisine gerek duyulduğu vurgulanmıştır.

## Hücre Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Volkan Coşkun



### Cell-Based Therapy for Parkinson's Disease: Past, Present and Future

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative condition effecting dopaminergic neurons of the midbrain. PD manifests itself around age 50 with mainly motor symptoms, such as tremor (shaking), slowness of movement, rigidity and postural instability. Number of pharmaceutical agents (e.g., L-Dopa and MAO-B inhibitors) has been used for symptomatic relief in PD patients, but the ultimate therapy target is the replacement of degenerating dopaminergic neurons with new, healthy neurons.

Cell replacement therapy for PD dates back to mid 80s with the transplantation of adrenal medullary tissue into patients' striatum [**J Neurosurg 62: 169-173, 1985; Brain Res 297: 53-61, 1984; N Engl J Med 316: 831-834, 1987**], which resulted only moderate improvements. At the same time, researchers in Sweden performed transplantation of fetal ventral mesencephalic tissue from aborted fetuses [**Science 247: 574-577, 1990; N Engl J Med 327: 1556-1563, 1992**]. These early studies observed important and persistent improvement based on numerous clinical outcomes. Moreover, postmortem examination of the brains of PD patients, who received ventral mesencephalic tissue transplantation, showed sustained survival of the graft and re-innervation of the striatum [**J Comp Neurol 370: 203-230, 1996**]. With the lift of federal funding ban on using fetal tissue for research and therapy by President Clinton in 1993, United States also began clinical trials utilizing fetal ventral mesencephalic tissue [**N Engl J Med 344: 710-719, 2001; Ann Neurol 54: 403-414, 2003**]. Unfortunately, not only the patients didn't display any significant improvements following transplantation in these trials, they developed additional abnormal, involuntary movements (i.e., graft-induced dyskinesia), due to surgery, which was also observed in other trials.

Close examination of the transplantation studies using fetal ventral mesencephalic tissue revealed few noteworthy outcomes:

1) Younger patients with newly developed pathology showed significant improvements over older patients with severe PD pathology.

2) Some patients showed continued improvements 3-4 years after surgery, while they did not display any benefits during the first year, indicating that the improvement in clinical parameters may take a while to appear over time. Regardless, it is clear that patients respond differently to the transplants of dopaminergic neurons, making the clinical outcomes fluctuate considerably.

3) Preparation of the fetal tissues, as well as selection of patients for transplantation, varied significantly from center to center carrying out the clinical trials, further indicating the need for standardizing tissue preparation, patient selection and implantation site.

Compared to the points outlined above, the use of fetal ventral mesencephalic tissue for grafting constitutes one of the biggest problems in cell based therapy for PD. It has been challenging to standardize the number and the quality of the fetal dopaminergic cells in graft preparations. Furthermore, the purity of the preparations also varies from batch to batch. Lastly, many ethical -and sometimes legal- issues surround fetal tissues/cells significantly limiting their clinical applicability. Do we have an alternative source that is free of these concerns/problems? The answer is yes, but not at the moment. With the isolation of human embryonic stem cells (hESCs) in 1998 and the introduction of human induced pluripotent stem cells (iPSCs) in 2007, stem cell-derived dopaminergic neurons are at the top of everyone's list when it comes to replacing degenerating neurons in PD. hESCs have been the primary source to produce dopaminergic neurons so far [**Nat Biotechnol 18: 675-679, 2000; Proc Natl Acad Sci USA 105: 3392-3397, 2008; Proc Natl Acad Sci USA 99: 1580-1585, 2002**], but with the popularity and the advantages of iPSCs, the focus is more likely to shift to iPSC-derived dopaminergic neurons in future transplantation efforts.

A number of studies utilizing stem cell-derived dopaminergic neurons in animal models of PD reported promising results over the years. However, we are far from using these cells in clinical trials. Many issues, such as long-term stability of the transplanted cells, sustained functional recovery, ability to re-innervate the host striatum, generation of GMP grade cells and long-term safety especially with regards to tumor formation, remain to be

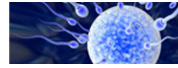
determined. To be able to answer these concerns are critical for successful clinical translation of stem cell-derived dopaminergic neurons. Nevertheless, the target is in front of everyone, and the field of regenerative medicine is moving at an incredible speed to reach it. It should also be noted that an increasing number of novel therapeutic approaches (e.g., gene therapy and growth factor infusions) have been under development - in addition to cell transplantations- with the aim of restoring dopaminergic function in PD patients.

While we are looking ahead with the promise of stem cell-derived dopaminergic neurons for future of cell-based therapy in PD, there are many lessons to be learnt from the early clinical trials using fetal

ventral mesencephalic tissue. There is no question that fetal dopamine neurons will serve as a reference and a standard against stem cell-derived neurons for future clinical trials, since we know that the transplants survived, re-innervated the striatum and generated adequate symptomatic relief in some patients for more than a decade following surgery. For PD patients, who are interested in cell-based therapy, now, the decision of whether to wait for clinical trials utilizing stem cell-derived neurons or to proceed with currently available fetal tissue grafts remains a somewhat difficult question and should take into consideration the aforementioned strengths and weaknesses of each approach.

## Üreme Hücreleri

Sinan Özkavukcu



## Tebdil-i Mekânda Ferahlık! Yeni Niş, Yeni Umutlar...

William Harvey'in, 1651 yılında ölümünden sadece 6 yıl kadar önce kaleme aldığı *On the Generation of Animals* adlı eserinde **ex ovo omnia** - bütün hayvanlar yumurtadan gelişir - tezini ortaya atıp embriyolojinin temellerini attığında henüz mikroskop icat edilmemişti. Harvey gerçekten haklıydı; üreme yetisi, olgun bir yumurtanın bir şekilde gelişerek cenin haline gelmesiyle devam eden bir süreçti. Ancak Hollandalı mikroskopist Antonie van Leeuwenhoek 1677 yılında spermatozoonları keşfedene kadar yumurta hücresine bu "ruhun" nasıl aşılandığı sorunsalı dogmatik açıklamalardan öteye gidememişti. van Leeuwenhoek gözlemleri sayesinde semen üretiminin testislerden kaynaklandığını ve semendeki küçük, hareketli yaratıkların tüm hayvanlar için bir yaşam kanıtı olduğunu belirterek dönemin "spermizm" akımını başlatan ilk isim olmuştur. Bu hareketli yapılara sperm hayvancığı anlamına gelen "spermatozoon" terimi de bu yıllara uzanır.



Bu iki araştırmacının açtığı yolda ilerleyerek üreme fiziolojisi konusunda akıl almaz bir ilerleme sağlayan bilim insanları vücut dışında dölleme (*in vitro fertilisation*, IVF) teknolojisini bir sağlık hizmeti olarak bireylere sunmaya başlayalı kabaca 40 yıl oluyor. Ancak günümüzün modern görüntüleme cihazları ve gelişmiş lens sistemleri bile erkekte görülen bir tıbbi durum karşısında çaresiz kalıp, van Leeuwenhoek kadar bile şanslı olmadığımızı bize hatırlatıyor: Azoospermi, yani semende hiç spermatozoon bulunmaması durumu.

Günümüzde, azoospermi olgularında testis biyopsilerinden de spermatozoon elde edilemezse tıp dünyasının bu bireylere kendi genetik mirasıyla çocuk sahibi olma yolunda henüz bir çözüm önerisi bulunmamaktadır. Ancak üremeye yardımcı tedavilerin çaresiz kaldığı bu durum, son 10 yılda ortaya çıkan yeni girişimler ve araştırmalarla, belki de bu denli derin çaresizlik içinde olmadığımızı bizlere müjdelemekte. Bu çalışmaların nihai hedefi (bilimsel bir merakı gidermenin yanı sıra) bireylerin kendi hücreleri kullanılarak kendi genetik devamlılığını kök hücreler sayesinde sürdürmesini sağlamaktır. Modern dünyada sperm bağıışı ve kimsesiz çocukların evlat edinilmesi seçenekleri bir yanda dururken bu

büyük çabanın ne kadar etik olduğu tartışmaya açıktır. Kanımca, bir kök hücrenin uygun niş koşullarında bir spermatozoona dönüşüp, bir ovositin fertilizasyonunda rol oynamak suretiyle tekrar totipotent kök hücreler (blastomerler) haline dönüşmesi, hücre farklılaşması tanımlarının gözden geçirilmesine neden olacaktır. Bu çabaların diğer kök hücre çalışmalarından temel farkı da bu noktada karşımıza çıkmaktadır. Elde edilmeye çalışılan hücreler diğer hedef hücrelerin aksine mayoz bölünme geçirmeli ve kromozom sayısını yarıya indirmelidir. Spermatozoona farklılaşan hücreler çok özel niş yapılarında Sertoli hücreleri varlığında programlanmaya çalışılmaktadır. Bu, ya kök hücre kaynağıyla aynı taşıyıcı organizmanın testisleri, ya ksenotransplantasyon ile farklı bir konak, ya da in vitro kültür ortamları olabilmektedir [Reproduction 147: R179-88, 2014]. Bu denli büyük umutların bağlandığı bir konuda [Reprod Biomed Online. 28: 650-7, 2014] verilen hücrelerin güvenli ve fonksiyonel olması gerekliliği vardır. Ramathal ve ark.'nın bu konuda yayınladıkları son çalışma; insan fibroblast hücrelerinden yeniden programlama yöntemiyle elde edilen kök hücrelerin kemirgenlere ksenotransplantasyon modellerini, bu hücrelerin tümör oluşum potansiyellerini, AZF geninin önemini ve seminifer tübüllerin -intersi-

tisyumla karşılaştırıldığında - kök hücrelere nasıl ustaca niş görevi gördüklerini pek çok kontrollü deneyle ortaya koymaktadır [Cell Rep. 7: 1284-97, 2014]. Nakledilen bu hücreler seminifer tübüller arasındaki alanda (interstisyum) tümör oluşumuna neden olmuş, ancak tübül içinde yerleşen hiçbir hücre somatik seri hücreye farklılaşmamış ve tümör oluşumuna katılmamıştır. Seminifer tübüller içindeki hiçbir hücre Sertoli hücrelerine de farklılaşma göstermemiştir. Bu durum seminifer tübül içinde germ hücresi oluşumunu destekleyen, ancak somatik hücre farklılaşmasını baskılayan bir mikro-çevrenin bulunduğunu göstermektedir. Vücut dışı deneylerde olduğu gibi AZF geni silinmiş hücrelerden elde edilen iPS hücreleri seminifer tübüller içinde çok daha az oranda (50-100 kat) kolonize olmuşlardır. Bu çalışma belki de azoospermide seminifer epitelin görevlerini tam yapamaması şeklinde bir bakış açısı sağlayabilir ve testislerde niş kavramının büyük önemine dikkat çekebilir. Üremeye yetenekli bu hücreler niş görevini eksiksiz yerine getiren mikro-çevrelerde, uygun uyarılarla mayoz bölünme ve farklılaşma yetilerini geri kazanabilir. Sabırla belirtmek gerekir ki, bu yaklaşımların kliniğe yansımaları için hatırı sayılır bir bekleme süresi gerektiği aşikârdır [Biochim Biophys Acta 1822: 1981-96, 2012].

## Hematoloji-Onkoloji

Alp Can



## Aç Kalmak Hematopoetik Kök Hücreleri Kemoterapi ve Yaşlanmadan Koruyor!..

Yaşlanma ve kemoterapötik ajanlar diğer hücrelerde olduğu gibi hematopoetik kök hücreler (HKH)'de hasar oluşturmakta, onların asimetrik hücre bölünmesi mekanizmasına zarar vermekte, immünsüpresyon ve kan hastalıklarına neden olmakta. California Üniversitesi'nden Cheng ve ark. fare ve insanda tıbbi bir deneme sürecinde uzun süreli aç kalmanın (48 saat) insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve protein kinaz A (PKA) sinyal yolunu etkileyerek HKH'yi kemoterapötik ajanlardan koruduğunu ve gençleştirdiğini gösterdiler [Cell Stem Cell 14: 810-823, 2014].

Bilindiği üzere kanser kemoterapötikleri kemik iliği üzerinde hücre çoğalmasını baskılayıcı bir etkiye sahiptir. Öyle ki, hastaların %20'si kanserin kendi etkisinden değil de kemoterapötiklerin toksik yan etkilerinden ölmektedir. Hasta üzerindeki toksik etkilerin ortaya çıkması, bu kez ilaç dozunun ve süresinin azaltılmasını gerektirir ve böylece etkinliği azalmaktadır. Kemoterapi gören veya kanseri bir nebze atlattığı olan kişilerin normal hücrelerinde meydana gelen DNA hasarı pro-onkogenik mutasyonlara sebep olmakta ve böylece ikincil kanserlerin ortaya çıkmasına neden olmaktadır. İlaçlar kemik iliğinde kalıcı HKH ve öncü hücre hasarlarına yol açmakta ve böylece asimetrik hücre bölünmesinin düzeni bozulmakta, lenfoid/myeloid hücre oranı düşmekte ve sonuçta anemi, immünsüpresyon ve kemik iliği yetmezliği ortaya çıkmaktadır.

Öte yandan, yaşlanma süreci de tek başına HKH'nin kendini yenileme sürecini olumsuz etkilemekte,



lenfoid/myeloid hücre oranını düşürmektedir. Endojen DNA hasarının ve dolaşımdaki bazı moleküllerin değişmesinin bunda etkili olduğu düşünülmektedir.

Bu iki durumun tedavisi de şu anda mümkün değildir; yani ne kemoterapötiklerin hedef dışında kalan hücreler üzerinde olan olumsuz etkisini gidermek mümkün, ne de doğal yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan HKH'nin işlev bozukluğunu tedavi etmek mümkündür.

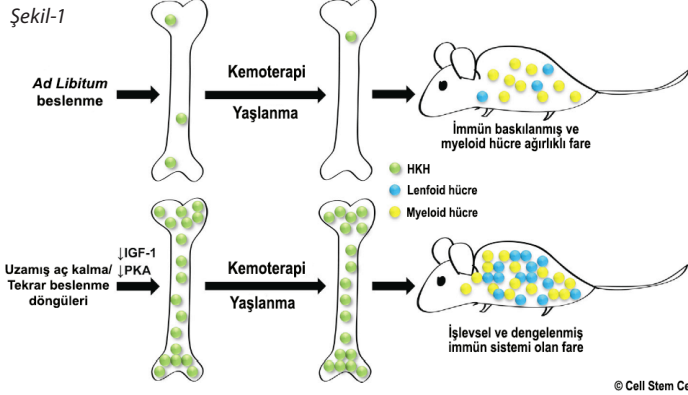
Güney Kaliforniya Üniversitesi'ndeki Gerontoloji Okulu Uzun Yaşam Enstitüsünden Dr. V.D. Longo ve ark'nın Haziran başında Cell Stem Cell dergisinde yayınlanan makalelerinde diyetin ve periyodik açlığın kemoterapi ve yaşlanmanın HKH işlevleri üzerindeki değişiklikler üzerine bir etkisi olup olmadığı farelerde sınıandı. Bu çalışma aynı grubun daha önce kısa süreli gıda/enerji kısıtlamasının kanser olmayan hücreler üzerine genotoksik etkisini irdeledikleri çalışmalarının [Proc Natl Acad Sci USA 105, 8215-8220, 2008] devamıydı. Yeni yayınlarında ise Longo ve ark. aralıklı olarak aç kalma süreçlerinin siklofosamid (SF) ile birlikte kemoterapiye bağlı ölüm oranları üzerine etkilerini izlemişler. 12 hafta süresince toplam 6 kez gerçekleştirilen bu açlık nöbetlerinin her biri 2 gün sürmüş ve hayvanlar sadece su içmişler ve ardından SF almışlardır. Bu uygulamalar arasında hayvanlara 2 hafta boyunca sınırsız besin verilmiş. Aç kalma süreçleri SF ile ortaya çıkan lökosit azalmasını ani şekilde durdurmuş, lenfoid/myeloid oranı, sürekli beslenen farelere kıyasla 6. döngünün sonuna doğru sağlıklı faredaki düzeye ulaşmış. Benzer sonuçlar insanlarda 72 saat boyunca aç kalma sonrasında platin türevleriyle yapılan kemoterapi sonrasında gerçekleştirilen faz 1 klinik çalışmada da görülmüş. Bu sonuçları açıklayabilmek için araştırmacılar kemik

iliğine yakından bakmışlar ve 6. açlık/SF döngüsünden sonra DNA hasarının ve apoptozun azaldığına, HKH sayısının arttığına ilişkin kanıtlar bulmuşlar. Bunun sonucu olarak aralıklı açlık nöbetlerine giren farelerin kemik iliği nakilleri, sürekli beslenen

farelerin kemik iliği nakillerine göre daha başarılı bulunmuş. Araştırmacılar açlığın SF'den bağımsız olarak HKH işlevlerini değiştirip değiştirmediğini de irdelemişler, ve açlık süreçlerinin tek başına HKH'nin kendini yenileme yetisine

olumlu etki ettiğini göstermişlerdir. Çok dramatik olarak, tek bir aç kalma süreci bile HKH sayısını anlamlı derecede artırmaktadır.

Gıda ve enerji kısıtlamasının HKH yenilenmesini artırıcı gücünün altında yatan mekanizma henüz tam olarak bilinmemekle birlikte bazı mekanizmaların bunda etkili olduğu somut olarak gösterilmiş durumda. Longo ve ark'nın daha önce yapmış olduğu çalışmalarda IGF-1 düzeyinin düşüklüğüyle kemotoksisteye direnç arasında bir ilişkinin var olduğu gösterilmiştir. IGF-1 ne oranda düşükse kemotoksisteye direnç o oranda yükselmektedir (Şekil 1). Kemoterapiye rağmen periferik kanda beyaz kan hücresi sayısının, lenfoid seri hücrelerin myeloid seri hücrelere oranının korunduğu, kemik iliğindeki HKH hücrelerinde DNA hasarının daha az olduğu görülmektedir. Bu araştırmacılar, bu bulgularının yanı sıra IGF-1 reseptör yolağı üzerinde açlıkla uyandırılabilen ve HKH'nin kendini yenilemesinden sorumlu bir protein kinaz A (PKA) tanımlamışlardır. İlgili IGF-1 reseptörü veya PKA siRNA tarafından baskılandığı zaman ortamdaki enerjiden bağımsız olarak HKH'nin çoğaldığı gözlenmiştir. PKA ve onun hedefi olan CREB molekülleri, stresle başa çıkmadan ve pluripotensiden sorumlu olduğu bilinen FoxO1 isimli transkripsiyon faktörünü negatif yönde etkileyebilmektedir.



© Cell Stem Cell

## Kök Hücre Biyolojisi

### Mezenkimal Kök Hücrelerin Kaynağı Gliya Hücreleri Olabilir mi?

Sinir hücresi olmayan, ancak onlarsız da sinir hücrelerinin olamadığı gliya hücreleri, nörobiyolojinin en gizemli konularından birisidir. 25 Eylül'de Nature'da yayınlanan bir makale [Nature 513: 551-4, 2014], baş bölgesindeki mezenkimal kök hücrelerin kaynağı olarak gliya hücrelerini işaret etmekle kalmadı, ayrıca Karolinska Enstitüsü'nün diş üzerinde yaptıkları çarpıcı araştırmalara bir yenisini daha eklediğinin kanıtı oldu. Diş gelişimine ilişkin en bilinen gerçeklerden birisi, dişteki sert dokulardan dentini üreten odontoblastların ve dişin sert diş kabuğu içinde yer alan, damar ve sinirden zengin gevşek bağ dokusu olan pulpanın, ektomezenkime farklılaşan sinir tepeciği (nöral krista) hücrelerinden kaynaklandığını öne sürmesiydi. Dr. Nina Kaukua ve ekibinin bir süredir sürdürdüğü bu araştırmayla klonal renk kodlama tekniğiyle izlenen periferik gliya hücrelerinin, pulpa hücreleri ve odontoblastlara farklılaşan multipotent mezenkimal hücrelerin kaynağı oldukları gösterildi.



Embriyonun ilkel ağız bölgesinde dişleri taşıyan dental kavislerin içinde

şekillenmek üzere uyarılan dental plakoddan gelişen dişler, kısa süre içinde sinirlerle ilişkiye geçer. Makalede diş organogenezi sırasında gliya kökenli hücrelerin dental mezenkimal kök hücrelere katkıda bulunduğu gösterildi. Bu önemli verinin yanı sıra multipotent Schwann hücresi ve öncülerinin kalıcı şekilde genetik olarak işaretlendiği farelerle bu hücrelerin aktif olmayan sinir tepeciği benzeri hücreler oldukları da önerilmekte.

Sibel Yıldırım



Bu makalede ayrıntılı ve ikna edici tekniklerle gösterildiği üzere, gliya hücresi-mezenkimal kök hücre dönüşümünün hem sürekli olarak süren fare kesici dişlerinde hem de pulpada meydana getirilen hasar sonrasında oluşan onarım yanıtlarında rol almasıyla, gelişim ve onarım sırasında temel roller üstlenen mezenkimal kök hücrelerine ait önemli bir popülasyonun periferik sinirlerle ilişkili gliya hücrelerinden köken aldıkları gösterilmiş oldu.

Dolayısıyla bu makalenin ortaya çıkardığı sonuçlarla baş bölgesindeki en karmaşık organlardan birisi olan dişlerin sadece öğütme işlevi olmayabileceği düşüncesi çok şaşırtıcı bir sav olmaktan çıkabilir. Bulgulara göre embriyogenezin çok erken aşamalarında, Dr. B. Hall [Evol Dev 2: 3-5, 2000] tarafından "dördüncü germ yaprağı" olarak tanımlanan sinir tepeciği hücrelerinden kaynaklanan multipotent kök hücrelerinin de periferik sinir kaynaklı gliya hücrelerinden köken aldığı gösterilmesi sadece diş için değil, genel olarak organogenez süreçlerinde yer alan kök hücrelerin kaynağı için de önemli ip uçları sunmakta. Rejenerasyon sırasında Schwann hücreleri ve öncülerinin sinir tepeciği kökenli multipotent kök hücrelerinin in vivo kaynağı olmaları olasılığı, kök hücre tedavilerinin sınırlarını belirlemede önemli bir belirteç olabilir. Dahası, sadece dişler değil, damarlar gibi sinirlerle donanmış tüm organlarımızın sinir sistemimizin önemli üyeleri olduğunu düşünmek tıpta çığır açacak düşünce sistemleridir.

Önemli bir nokta da, bu araştırmanın sürekli olarak büyüyen fare dişlerinde yapılmış olmasıdır. Benzer verilerin insanlar için de geçerli olup olmadığı bir sonraki araştırma konusu olacaktır.

#### Kök Hücre E-Bülteni

Sayı: 4 (Aralık 2014)

İki ayda bir yayınlanır.

www.kokhucrebulteni.com

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

**Bu sayıya katkıda bulunanlar;** (yazarların geliş sırasına göre) Prof.Dr. Sibel Yıldırım (Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Pedodonti Anabilim Dalı, Konya)

Dr. Volkan Coşkun (Department of Psychiatry and Biobehavioral Sciences, University of California Los Angeles, USA)

Uzm.Dr. Sinan Özkavukcu (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ÜYTE Merkezi)

Uzm.Bio Duru Aras (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

## Hücrel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Alp Can



### Mezenkimal Kök Hücreler Hangi Kulübün Üyesi Olabilir ?

**Dr. Rocky Tuan ve Dr. Raymond Coleman ile Kök Hücreler Üzerine Bir Söyleşi**

**A. Can:** Dr. Tuan ve Dr. Coleman; Ankara'daki yoğun programınız arasında Kök Hücre Bülteni adına yapacağımız bu söyleşiye zaman ayırdığınız için çok teşekkür ederim. Amacım sizlere bazı sorular sorarak kök hücre konusuna ilişkin fikirlerinizi öğrenmek. Bunu yaparken sizden geleceğe yönelik öngöründe de bulunmanızı rica edeceğim. İlk olarak sizle başlayalım, Sn. Tuan. Siz iyi tanınan bir MKH uzmanısınız. Son yayınlananların ışığında MKH'nin hücrel tedavideki yerini nasıl görüyorsunuz?

**R. Tuan:** Şu anda tedavi amacıyla kullanılan kök hücreler arasında yetişkin kök hücreler (YKH) başarı şansı en yüksek olan hücrelerdir. Bunun nedeni; birinci olarak kolay elde ediliyor olmaları ki, kişinin kendisinden elde edebilirsiniz. Böylece bağışıklıkla ilgili birçok sorunu baypas etmiş olursunuz. İkinci olarak; tüm veriler bu hücrelerin embriyonik kök hücre (EKH) ya da uPK (uyarılmış pluripotent kök) hücrelerinin aksine tümörojenik olmadığını göstermekte. Bu hücrelerin kullanımına ilişkin engeller veya sınırlamalara bakacak olursak; i) ABD'deki FDA veya Avrupa'daki bunun karşılığı olan kuruluşlar şimdilik "minimal manipüle edilmiş hücreler (MMC)" dışındaki hücrelerin kullanımına büyük oranda soğuk bakmaktadır. Örneğin YKH'yi vücut dışına çıkardığımızda çoğaltmamız gerekir ki, bu bile minimal manüplasyonun ötesine geçtiğiniz anlamına gelir. Bunu aşmanın iki yolu olabilir. Birincisi MMC'nin tanımını değiştirebilirsiniz. İkincisi ise düzenleyici otoriteyi ikna ederek bazı manipülasyonlar için izin alabilirsiniz.

**A. Can:** MMC tanımını biraz daha açalım. Örneğin saflaştırma veya akım sitometriyle seçim vücuda verilecek hücreler için kabul edilemez bir manipülasyon mudur?

**R. Tuan:** Evet, her türlü kültür ortamında hücreyi çoğaltmak ve belli ölçütleri kullanarak hücre seçimi yapmak manipülasyon olarak değerlendirilmektedir. Hatta herhangi bir kimyasal kullanılmayan fiziksel

seçim bile manipülasyon olarak kabul edilmektedir. Ancak kök hücre camiası otoriteye yönelik hali hazırda bir öneride bulunmuş durumda. Bilindiği üzere randomize klinik çalışmalar bir altın standart olarak kabul edilmekte. Baktığımızda, dünya literatüründe MKH ile ilgili 300 üzerinde klinik çalışma görüyoruz. Ancak, çok sayıda yayınlanmış klinik çalışma aslında randomize değildir. Çoğunlukla "öncesi" ve "sonrası" türünden çalışma yayınlanmaktadır ki, bunlar bir klinik çalışma olarak kabul edilemez. Yine de FDA ve benzeri kuruluşlar, bugüne kadar elde edilen tüm sonuçları değerlendirerek söz konusu hücrelerin belli hastalık gruplarında kullanımının önünü açmalı ve gerekli düzenlemeyi bir an önce hayata geçirmelidir.

Tekrar hücrelere dönecek olursak; nakledilecek hücreler için ancak heparin kullanımı ve santrifügasyon klinik uygulamalar için kabul edilebilir manüplasyonlardır. Çünkü konuşmamda da verdiğim örnekte olduğu gibi MKH'yi akıllı telefonlara benzetebiliriz. Bu telefonlarda kullanılan "uygulamalar"a (Apps) karşılık gelen kavram burada nihai amaç oluyor. Örneğin, MKH'yi immünsüpresyon tedavisi amacıyla kullanmak bir uygulama gibi düşünülebilir ki, bugüne dek yapılan çalışmalar bu hücrelerin immün modülatör etki mekanizmalarını çok iyi ortaya koymuştur. Söz gelimi; iskemik kalbe verildikten birkaç hafta içinde bu hücrelerin yok olduğu bilinmesine rağmen etkilerini başka hücreleri harekete geçirecek yeni doku oluşumunun ortaya çıkmasına ve iskemik dokunun küçültülmesi ve/veya ortadan kaldırılmasına katkı sağlayarak göstermektedir. Yoksa, bu hücrelerin yeni doku oluşumuna doğrudan katılması pek olağan bir durum değildir. Yara iyileşmesinde de makrofajların harekete geçirilmesi ve bir takım kemotaktik maddelerin salınması da benzeri bir örnektir.

MKH'in bir ikinci özelliği de kolayca vücut içinde dolaşabilmeleridir. Örneğin, metastatik tümör kütleleri içinde MKH belirteçlerini ifade eden hücrelere rastlanmaktadır. Ancak bunların tümör hücresi mi yoksa tümör hücreleri tarafından hapsedilmiş MKH mi olduğunu henüz bilmiyoruz. Ancak MKH'nin tümör kitlesi içinde bulunabiliyor olması tümör kitlesine MKH aracılığıyla herhangi bir molekülün iletilmesi açısından önemlidir.

Bir başka konu da MKH'in trofik etkilere sahip olmasıdır. Örneğin bizim bir çalışmamızda MKH'nin Schwann hücreleri gibi davranıp nörotrofik maddeler salgıladıklarını gösterdik.

**A. Can:** Rejeneratif tıp açısından MKH'nin potansiyelini nasıl görüyorsunuz?

**R. Tuan:** Ben de bunu söylemek üzereydim. Biraz da bunu konuşmamız gerekiyor. MKH'den *ex vivo* ortamda küçük organoidler yapabilir miyiz sorusu günümüzün araştırma konularından birisidir. Örneğin bu hücreleri kullanarak bir osteokondral bileşmeye ait küçük canlı bir doku kesiti oluşturabilirsiniz ve biz bunu kök hücrelerle yaptık.

**A. Can:** Şimdi de Dr. Coleman'ın da görüşlerini almak istiyorum.

**R. Coleman:** Her şeyden önce, ben şu anda kök hücrelerle ilgili bir çalışma yürütmediğimi belirtmek isterim. Ama tarihsel süreç içinde deneyimlerim oldu. Birlikte çalıştığımız bir bilim insanı insan EKY'yi ilk izole eden J. Thomson'ın laboratuvarında çalışıyordu ve bu kişi J. Thomson'ın ünlü Nature makalesi yayımlandıktan çok kısa süre sonra bazı kök hücre dizilerini laboratuvarımıza getirdi ve bu sayede bu hücreler



üzerinde çalışma imkanı bulduk. Ancak Acta Histochemica'nın editörü olmam nedeniyle zaman zaman kök hücre makaleleriyle karşılaşıyorum. Geçen yılın önemli konusu kanser kök hücreleriydi. Benim için oldukça yeni bir alandı. İnsanlar kanser kök hücreleri için yeni belirteç arayışları içindeydi. Bazı belirteçlerle hücreleri tam olarak ayırt edebildiğini iddia ediyorlardı. Bunu şu an için tam olarak bilemiyoruz. Bu araştırmacılar doğrudan hastaneye gidip çeşitli kanser kitlelerinden doğrudan örnekler alıp bunlar üzerinde immünhistokimyasal çalışmalarla kanserin kök hücrelerini bulmaya yönelmişlerdir. Eğer böyle bir çalışma başka çalışmaları tetikleyecekse editör olarak benim görevim bu çalışmaları yayınlamaktır.

Öte yandan eğer kök hücreleri insanda kullanacak iseniz güvenlik konusu ön plandadır. Çünkü bunlar kök hücre oldukları için kanser de dahil birçok yöne

gidebilirler. Pluripotent kök hücreler için geçerli olan tümör oluşturma potansiyeli tamamiyle bertaraf edilmedikçe bu hücrelerle yapılacak çalışmaların bir süre daha hayvanlarda yapılması uygun olacaktır. Benim bu konudaki katkım şimdilik bu kadar.

**A. Can:** MKH'den sonra pluripotent kök hücrelerin rejeneratif tıpta kullanımını konusundaki görüşlerinizi alabilir miyim?

**R. Tuan:** Özellikle son dönemde uPK hücrelerini çok önemsiyoruz. Ancak kondrosit özelinde konuşmak gerekirse gerek EKH gerekse uPK hücrelerinin kondrosite dönüşmesi kolay olmuyor. Bir başka deyişle iyi ürün elde edemiyoruz. Buna karşın MKH 1 hafta-10 gün içinde kondrogezeze yanıt verebiliyor. Bunun üzerine ilgimizi şu çekti: uPK hücrelerini önce MKH'ye sonra da kondrosite dönüştürmek. Ancak uPK'dan üretilen MKH'nin doğal MKH kadar iyi olup olmadığını inanamız gerekiyordu. Çünkü bunlar 2.-3. kuşak MKH oldukları için farklı olması beklenir. Bunun için öncelikle MKH'den uPK hücrelerini üretmek akıllıca olurdu. Bu işlem sonucunda elde ettiğimiz MKH üç aşağı beş yukarı kıyaslanabilir hücrelerdi. Ancak farklılaşma söz konusu olduğunda bunların da doğal MKH'den farklı hücreler olduklarını ortaya çıkardık. uPK hücrelerinden ürettiğimiz MKH'nin uPK gibi tümör oluşturma özellikleri yoktu, kuşkusuz.

**A. Can:** Sözü ettiğiniz ilk kuşak MKH otolog mu yoksa allojenik miydi?

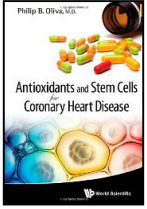
**R. Tuan:** Bu deneyleri sadece bir kişiden elde ettiğimiz otolog MKH ile denedik. Hatta bu konuda hakemlerden eleştiri de aldık. Ancak bu çalışma bile iki yılı aşkın bir süre aldı için bunu çok fazla kişide gerçekleştiremezdik. Hakemler bu konuda bize hak verdi.

**A. Can:** O zaman, bir tür kişisel tedavi denemesi yapmış olduğunuzu söyleyebilir misiniz?

**R. Tuan:** Evet, kesinlikle. Biz bu hücrelere "*intermediate mesenchymal stem cell population derived from mesenchymal progenitor cell derived iPS*" adını veriyoruz. Bunlardan çok sayıda üretebilirsiniz. Örneğin bir kişinin uPK hücrelerini dondurucuda saklayabilir ve istenildiğinde MKH'ye çevirebilirsiniz. Artık bu hücrelerin tümör oluşturma riski bulunmaz. Kişinin kendisinden alındığı için riski reddi söz konusu olmayacaktır. Artık bundan sonra bu hücreleri ne amaçla ve nasıl kullanacağımız sorusu gündeme gelecektir.



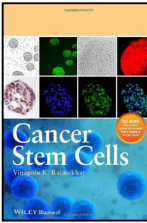
## YENİ ÇIKAN KİTAPLAR



### ANTIOXIDANTS AND STEM CELLS FOR CORONARY HEART DISEASE

Yazar: Philip B. Olivia (Colorado Heart Research and Education Association, ABD), Şubat 2014, World Scientific Publishing Company.

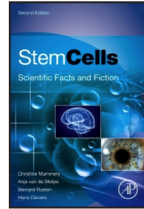
Bu kitap bilinen iki tartışmalı konuyu ele alıyor; koroner kalp hastalığının tedavisinde antioksidanların ve kök hücrelerin kullanımı. Lisans düzeyinde eğitim görmüş okuyucuları hedef alan kitapta her iki tedavi seçeneği bilimsel terminolojiden uzak yalın bir dille anlatılıyor. Temel bilimsel araştırmalar ve klinik çalışmaların ele alındığı kitap, satır aralarına eklenen anılarla eğlenceli ve anlaşılır bir sunum haline geliyor.



### CANCER STEM CELLS

Yazar: Vinagolu K. Rajasekhar, Nisan 2014, Wiley-Blackwell. Bu kitap kanser kök hücre biyolojisi başlığı altında kanser kök hücrelerinin işlevsel özelliklerini, yerleşimlerini, nasıl hedef alındıklarında, normal hücrelere yeniden programlanmaları gibi pek çok konuyu ele alıyor. Her bölüm tarihçe ve

konunun kısa bir özetinin ardından konuya ilişkin son dönemde yayınlanan temel ve klinik bağlantılı çalışmalarla devam ediyor. Kitap araştırmaları basitten karmaşığa ve klinik ilişkiyi tedaviye uzanan sistematik bir yaklaşımla ele alıyor ve bu özelliğiyle kanser ve/veya kök hücre biyolojisi üzerine çalışan profesyoneller için iyi bir kaynak olarak öne çıkıyor.



### STEM CELLS Scientific Facts and Fiction

Yazarlar: C. Mummery, A. van de Stolpe, B. Roelen, H. Clevers Haziran 2014, Academic Press. Ödüllü birinci baskısının ardından ikinci baskısıyla karşımızda. Kök hücrelerin dün ve bugününe ait gerçeklerin, geleceğe dair kurgularla harmanlandığı kitapta embriyonik kök hücrelerin yanı sıra uyarılmış pluripotent kök hücrelere de yer veriliyor. Revize edilen "Kanser Kök Hücreleri" başlığı altında yeni hücre kültürü modelleri sunuluyor. "Doku Mühendisliği" başlığı altında kök hücre kaynaklı göz dokusu, xenoorganlar ve organ çipleri ele alınıyor. Kök hücre alanında artan bilgimiz, daha önce erişkinde rejeneratif potansiyeli olmadığı düşünülen progenitör kök hücrelerin diyabet, Parkinson gibi hastalıklarda ve omurilik yaralanmalarında kullanılabileğine işaret ediyor. Progenitör kök hücre alanında lider bilim insanlarıyla yapılan röportajlar kitaba renk katıyor.

Derleyen: Duru Aras

## KONGRE, SEMPOZYUM ve KURSLAR

**World Stem Cell Summit San Antonio**  
3-5 Aralık 2014 - San Antonio, Texas, A.B.D.

**Stem Cell Energetics**  
9-11 Aralık 2014 - Berkeley, San Francisco, A.B.D.  
Özet Gönderme Son Tarihi: 22 Ağustos 2014

**I. Kök Hücre Sempozyumu**  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kök Hücre Araştırma Topluluğu  
13 Aralık 2014 Ankara

**9th International Translational Stem Cell Research Conference**  
14-15 Ocak 2015 New York City, A.B.D.

**TÜBA Kök Hücre Araştırmaları ve Biyoetik Toplantısı**  
15 Ocak 2015 Ankara

**Keystone Symposia: Stem Cells and Cancer**  
2-7 Şubat 2015, Banff, Alberta Kanada

**Genetic Engineering of Mammalian Stem Cells**  
16-28 Şubat 2015, Cambridge, İngiltere

**Gordon Research Conferences. Reprogramming Cell Fate**  
2-7 Mart 2015, Galveston, Texas, A.B.D.

**4th International Conference on Stem Cell Engineering**  
16-19 Mart 2015, Coronado, California, A.B.D.

**8th Annual World Congress of Regenerative Medicine & Stem Cells**  
23-25 Mart 2015 - Busan, Güney Kore

2014-2015 yılında ülkemizde düzenlenecek olan kök hücre konulu tüm etkinlikleri duyurmak için lütfen bize ulaşınız.  
info@kokhucrebulteni.com

## Sizlerden Gelen...



Değerli Hocam; Bültenin 1. ve 2. sayısını bir solukta okudum. Kök hücreler ile ilgili güncel çalışmaları ve bilgileri daha hızlı takip etmenin bundan daha iyi bir yolu olduğunu sanmıyorum. Siz bir ilke imza attınız, bilimsel camiada başka bültenler çıkarma fikri uyandırarak, diğer bilim disiplinlerinde çalışan hocalarımız arasında da büyük heyecan uyandırdığımızı söylemeliyim. Emeği geçenlere sonsuz teşekkürler. **Meryem Akpolat Ferah**

Kök Hücre Bültenini hazırlayan değerli bilim insanları, son yılların araştırmaya en açık ve geleceğe dönük çalışmalara gereksinim olan alanındaki yenilikleri ve gelişmeleri içeren bülteniniz için emeği geçen tüm arkadaşları kutlar, başarılarınızın devamını dilerim. Bu zorlu süreçte devamlılığını sağlamak yolunuz açık olsun diyorum. **Sevinç İnan**

Önemli bir eksikliği giderdiğiniz için teşekkür ederim. Bülteninizin devamlılığını diler emeği geçen herkese başarılar dilerim. **Selim Sekkin**

Değerli Editör, öncelikle bu öncü ve güzel çalışmanızdan ötürü sizleri ve ekibinizi tebrik ederim. İşlerinizde kolaylıklar ve başarılar dilerim. **Murad Mutlu**

Emeklerinizi ve çalışmalarınızı beğeniyelim takip ediyorum hocam. İyi çalışmalar dilerim. **Gülben Akcan**

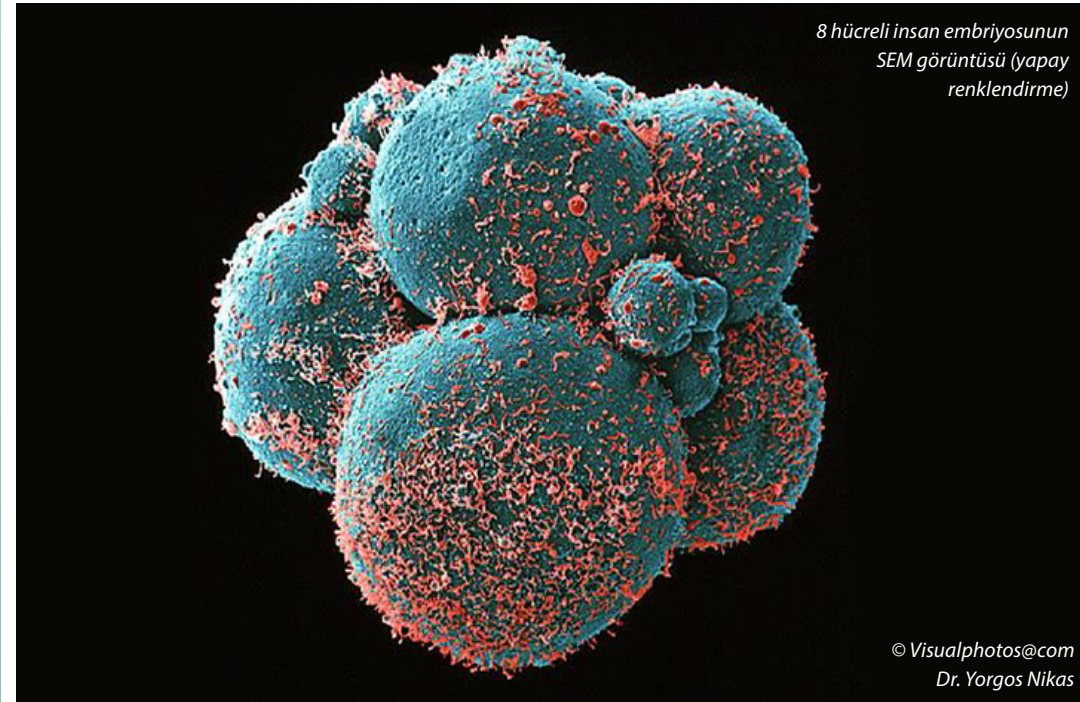
Güncel ilgi alanımızda olup biteni görebilmekten de öte daha uzakları görebilmek ne hoş bir duygu.. Göz hekimisi olarak kutlarım sizleri ve emeklerinizi, saygılarımla. **Güngör Sobacı**

Emekleriniz için çok teşekkür ederiz, bunca yoğunluk içinde takip etmemiz gereken konuları çok güzel bir şekilde sunarak güncelleneniz gerçekten takdir edilesi bir hareket, teşekkür ederiz. **Fikri Ak**

Alp Hocam, bülten yine harika olmuş. Ellerinize sağlık.. Bir parçası olmaktan çok mutluluk duydum. **Açelya Yılmaz**

Sevgili Alp, Her zaman ki titizliğinde, mükemmel bir bülten hazırlamışsın. Çok doyurucu-bilgilendirici. Ellerinize ve kalemine sağlık. **Nejat Akar**

## AYIN FOTOĞRAFI



8 hücreli insan embriyosunun SEM görüntüsü (yapay renklendirme)