ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

DORA Yaşa & Yaşat Biyoteknoloji Ar-Ge A.Ş. destekleriyle...

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 40
Ekim-Kasım-Aralık 2021

Editör'den

Alp Can

Kök Hücrelerin Tümör Gelişimdeki Rolleri Aydınlatılıyor...

KHB'nin **40. sayı**sıyla hepinize merhaba.

Pandeminin yoğun etkisinin bir nebze azaldığı - en azından öyle kabul edildiği - bir eğitim/öğretim dönemine merhaba diyoruz. Neredeyse tüm derslerin ve toplantıların çevrim-içi yapıldığı 2020-2021 yılının ardından öğrencilerin kampüslerine, araştırmacıların da yeniden laboratuvara döndüğü bir döneme girdik. Kuşkusuz aşılarımızın sayısına ve sıklığına bakmaksızın koruma tedbirlerini elde bırakmamak koşukluyla.

KHB bu sayıdan itibaren **DORA Biyoteknoloji Ar-Ge A.Ş.**'nin değerli katkılarıyla yayın hayatına devam edecek. Bu vesileyle Yönetim Kurulu Başkanı **Çimen Yıldırım Doğan**'a teşekkür ediyorum.

Bu sayımıza Cell Stem Cell dergisinde çok yeni yayınlanan bir çalışmanın haberiyle başlamak istedik. Söz konusu araştırma ince bağırsak epitel hücrelerinin yüksek yağlı diyetle beslenme sonucunda MHC sınıf II gen ifadelerinin azalması nedeniyle intestinal tümör oluşturma mekanizmasını tetiklendiğinin kanıtlarını sunuyor. Bilindiği üzere ince bağırsak tümörleri gastrointestinal kanserler arasında kolorektal ve mide kanserlerinden sonra üçüncü sırada geliyor.

İlk ve son ismin yanı sıra içinde çok sayıda Türk araştırmacının olduğu bu ilginç çalışmayı KHB okurları için **Dr. Bilge Serdaroğlu** özetledi.

Daha sonra **Dr. Ekin Baysal** tarafında kaleme alınan ve hücre çekirdeğinde DNA miktarının artışı olarak tanımlanan poliploidi fenomenini hücresel bir hata veya adaptasyon penceresinden yorumlayan bir yazıya yer veriyoruz. Çevresel stresin de poliploidiye yol açtığı durumlarda stresin algılanması ve ploidi artışı arasındaki moleküler bağlantılar henüz keşfedilmeyi beklemekte; dolayısıyla bu alanda kat edilecek daha çok yol var. Ardından, geçen sayımızda türler arasındaki yaşam süresinin nasıl belirlendiği konusundaki yazımızın en can alıcı kısmı olan "segmentasyon saati"nin nasıl çalıştığını açıklayan bölüme yer verdik. **Kök Hücre. Biyolojisi, Türleri ve Klinik Kullanımları** adlı kitabın ikinci baskısı geçtiğimiz günlerde piyasaya çıktı. Bu kitabın yazarı olarak kısa bir tanıtım yazısını **KHB** okurlarıyla paylaşmak istedim. Son olarak yüksek lisans öğrencisi olan **Ezel Erkan**'ın daha önceki bölümlerini 38 ve 39 sayılarımızda yayınladığımız yazısının üçüncü bölümünü bu sayımızda okuyabilirsiniz. Tüm yazarlarımıza özverili çabaları için teşekkür ediyorum.

Her zamanki gibi son olarak Ayın Fotoğrafı'na yer vererek bültenimizi sonlandırdık. **KHB**'nin **41. sayı**sında buluşuncaya kadar hoş ve sağlıklı kalın...

Haberler

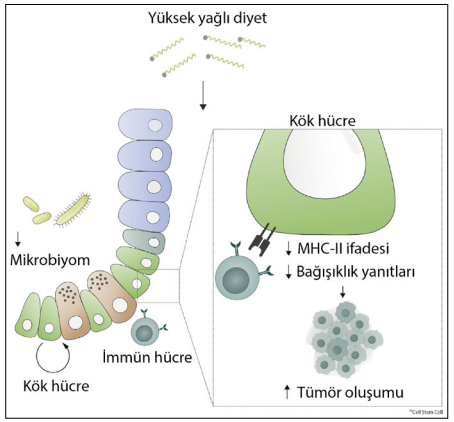
Bilge Serdaroğlu

Yüksek Yağlı Diyetlerin İnce Bağırsak Tümörlerini Başlatıcı Etkisi Aydınlatılıyor!

Cold Spring Harbor Laboratuvarlarından **Dr. Semir Beyaz**'ın ilk yazar ve Harvard Üniversitesi'nden **Dr. Ömer H. Yılmaz**'ın sorumlu yazarları olduğu, **Cell Stem Cell**'de 2 hafta önce yayınlanan çok merkezli çalışmaya göre, ince bağırsak epiteli hücrelerinde (İBEH) MHC sınıf II (MHC-II) gen ifadesinin diyetle baskılanması, intestinal tümör oluşumunu artırıyor. [Beyaz ve ark. Cell Stem Cell Cell Stem Cell 28, 4, 2021].

Batı ülkelerinin obeziteye neden olan klasik diyetleri Uzun yıllardır pek çok tümörle (kalın bağırsak ve rektum tümörleri dahil) ilişkilendirilmekte. Ancak, ince bağırsak epitelinin bu diyetlere uyumsuzluğunun kanser riskini nasıl değiştirdiği bilinmemekteydi. Bilindiği üzere, İBEH'in homeostazı mukozadaki kripta tabanında bulunan Lgr5$^+$ intestinal kök hücrelerin (İKH) farklılaşmasıyla sürdürülür. Hızla yenilenen İKH, diyet gibi çevresel uyaranlara yanıt olarak bağırsağın dengesini düzenler. İKH aynı zamanda birçok bağırsak tümörünün kökenidir ve dışarıdan alınan besinlerle, bağırsaktaki ortak yaşam süren mikroorganizmalar ve bağışıklık hücrelerinin kesişiminde bulunur. Bu nedenle, diyetin İKH'de ve çevresinde hangi değişikliklere neden olduğunu anlamak, kolorektal kanserlerin patogenezine ışık tutabilir. Önceki çalışmalarda, bu diyetlerin lipid algılayıcı PPAR transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu, safra asitleri, D vitamini sinyalleri, inflamasyon ve mikrobiyom gibi yollar üzerinden ince bağırsak epiteli tümörlerini arttırdığı gösterilmişti. Ancak kanser hücreleri ve bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimler, tümörün başlamasını ve ilerlemesini etkilediğinden, premalign İKH ve bağışıklık hücreleri arasındaki ilişkiyi anlamak önemliydi. Bilindiği üzere antijen sunumu aracılığıyla T hücrelerinin antijeni tanıması, anti-tümör bağışıklığını tetiklemede temel mekanizmadır. Bu mekanizma üzerinde CD8$^+$ T lenfositlerinin MHC-I üzerinden etkisi ve CD4$^+$ hücrelerin MHC-II üzerinden aktivasyonu rol almakta.

Dr. Beyaz ve ark. tarafından gerçekleştirilen bu çalışmada, yüksek yağlı diyet (YYD) ile beslenen farelerden elde edilen İKH'nin immünomodülatör genlerinden MHC-II yolunda (*H2-Aa*, *H2-Ab1* ve *Ciita*) ve anti-mikrobiyal yanıtta/inflamasyonda (*Reg3g* ve *Nfkb2*) yer alan genlerin ifadesinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiş. MHC-II ifadesinin ve işlevinin genelli kle antijen sunucu hücrelerle sınırlı olduğu düşünülse de birkaç çalışma İBEH'in MHC-II'nin yüksek ifade edildiğini ve antijenleri CD4$^+$ T hücrelerine sunabildiğini göstermişti. Bu çalışmada YYD'ye yanıt olarak farelerin ince bağırsak epitel hücrelerinde de İKH'ler gibi MHC- II ifadesi azaldığı gözlenmiş.



YYD, İKH'lerde MHC-II ifadesinin düzenlenmesini pek çok yolla etkilemekte. Önceki çalışmalar, PPAR-δ'nın İKH'lerde YYD'nin birçok etkisine aracılık ettiğini gösterdiğinden, bu çalışmada MHC-II ile etkileşimleri değerlendirilmiş. İlginç olarak PPAR-δ aktivasyonunun İKH'lerde MHC-II ifadesini etkilemediği bulunmuş. Ayrıca leptin reseptörü olmayan obez farelerden elde edilen İKH'lerde kontrol grubunda olduğu kadar yüksek MHC-II seviyeleri tespit edilmiş, bu da obeziteden ziyade diyete bağlı değişikliklerin İKH'lerde MHC-II ifadesini azalttığını göstermiş. MHC-II ifadesinin YYD'ye bağlı azalmasının bağırsakların üç boyutlu yapısı üzerindeki etkisini değerlendirmek için *in vitro* ve *in vivo* deneyler yapılmış. Kontrol ve YYD ile beslenen farelerin İKH'de MHC-II ifade seviyelerinin *in vitro* organoid oluşumunu etkilemediği bulunmuş. Ayrıca *MHC-II* geninin epitel hücrelerinde silinmesi, ince bağırsağın ağırlığını, uzunluğunu, kript derinliğini ve villus yüksekliğini etkilememiş; İBEH'de *MHC-II*'nin silinmesi üzerineyse IKH'lerin çoğalması veya organoid oluşturma kapasitesi değişmemiş.

Bilindiği üzere, ince bağırsaktaki mikrobiyom bağışıklığın düzenlenmesinde önemli bir etken. YYD'nin neden olduğu obezite, fekal bakteri çeşitliliğinin azalmasına neden olmakta. YYD'nin mikrobiyom üzerindeki bu çeşitlilik azalmasının doğuracağı değişikliklerin İBEH'de ve İKH'de MHC-II ifadesini etkileyip etkilemediğini belirlemek için farelere bakteri çeşitliliğini ortadan kaldıran antibiyotik tedavileri verilmiş ve YYD'ye benzer şekilde MHC-II ifadesinde azalma gözlenmiş. Bu da epitelyal MHC-II ifadesinin, bağırsak mikrobiyomuna bağlı olduğunu göstermekte.

Antijen sunumu yoluyla T hücrelerin antijenleri tanıması, genel anti-tümör bağışıklığını oluşturur. Anti-tümör yanıtlardan kaçmak için antijen sunumunda yer alan genlerin ifadesinin azalması, birçok kanserin özelliğidir. Yapılan deneylerde, *MHC-II* geninin silinmesinin İKH'de, YYD ile birlikte bir tümör baskılayıcı gen olan *Apc*'nin kaybı üzerinden, MHC-II pozitif olanlara göre daha fazla tümör oluşumunu başlatma ve daha büyük tümörler oluşturma kapasitesi sergilemekte. Bu da epitelyal MHC-II'nin aracılık ettiği immün düzenlemenin tümör oluşumunu baskılamada rolü olabileceğini göstermekte.

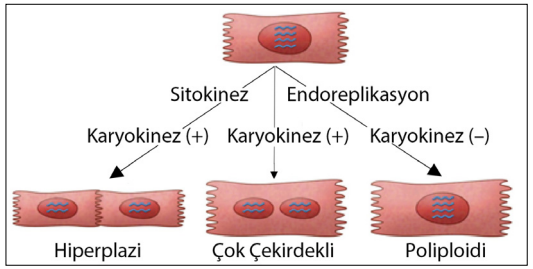
Bu sonuçlar, diyetin bağırsaktaki mikroorganizmaların, kök hücrelerin ve bağışıklık hücrelerinin etkileşimlerinde rol oynadığını vurgulamakta. Kök hücrelerin MHC-II aracılı immün etkilerinin diğer dokularda gerçekleşip gerçekleşmediğini ve YYD etkilerinin epitelyal MHC-II ifadesini değiştirerek doku homeostazını ve tümör oluşumunu nasıl etkilediğini araştırmak önemli olacaktır.

Kök Hücre Biyolojisi

Ekin Baysal

Poliploidi… Hücresel Bir Hata mı Yoksa Adaptasyon mu?

Üç veya daha fazla kromozom setine sahip olmak olarak tanımlanan poliploidi; genleri, hücreleri, dokuları, organizmaları ve hatta tüm ekosistemleri büyük ölçüde etkiler. Yüksek veya düşük sıcaklık, tuzluluk gibi etkenlere bağlı olarak oluşabilen çevresel stres, tüm hayvan ve bitki türlerinde mitoz ve mayoz bölünme sırasında kromozom sayısının diploid olmaktan çıkıp organizmanın tümünde poliploidiye neden olabilir. Çevresel stresin poliploidiye yol açtığı örneklerde stresin algılanması ve ploidi artışı arasındaki moleküler bağlantılar henüz keşfedilmeyi beklemektedir. Yaralanma ve virüs enfeksiyonu gibi durumlar hücre düzeyinde poliploidi ile sonuçlanabilir. Örneğin omurgalı hayvanların böbrek, mesane ve epikardiyumunda; böceklerin bazı dokularında yaralanmaya yanıt olarak poliploidinin tetiklendiği ve yaralanma bölgesindeki bazı hücrelerin genişleyerek dokuda büyümeye yol açtığı bilinir. Yaralanmayla tetiklenen poliploidi, hücre bölünmesi söz konusu olmadan ve doku bariyerinin bütünlüğünü bozmadan yaralanan dokunun hızla büyümesini ve bölgede mekanik gücün artmasını sağlayabilir. Bu açıdan bakıldığında, dokunun hacimce büyümesi için mitozla hücre çoğalmasının iyi bir alternatifi olarak değerlendirilebilir. Benzer şekilde, patojen mikroorganizmalar bitkilerde sitoplazma bölünmesi olmaksızın hücre döngüsünün (endoreplikasyon) aktivasyonuna yol açabilir. Tarım ve bahçecilikte kolşisin gibi hücre bölünmesini engelleyen ilaçlar kullanılarak yeni yapay türler ortaya çıkar.



Hayvanlar ve bitkiler aleminde doku yaralanmasına yanıt olarak poliploidi tetiklenebilir. Ancak kardiyomiyositlerde poliploidinin artışının rejenerasyon kapasitesinin azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [Patterson ve ark. Nat Genet 49: 1346–1353, 2017]. Fetüste ve erken yenidoğan döneminde, tüm türlerde, kardiyomiyositler henüz diploiddir ve rejenerasyon kapasiteleri vardır. Memeli kalbinin yenilenme kapasitesini kaybettiği zaman, kardiyomiyositlerin çoğunun poliploid hale gelir. Zebra balığı ve semender kardiyomiyositleri çoğunlukla poliploid olmaz ve bu türler yetişkinliklerinde kalp yaralanmasından sonra yenilenme yeteneğini korur. Ayrıca yetişkin memelideki diploid kalan tek çekirdekli kardiyomiyositler, tıpkı embriyo kalbindeki gibi çoğalma kapasitesine sahiptir. Bu bulgular, poliploid olma durumunun çoğu kardiyomiyositin geri dönüşümsüz olarak hücre döngüsüne girememesine veya tamamlayamamasına neden olabileceğini düşündürmektedir [Gan ve ark. Annu Rev Physiol 82: 45-61, 2020].

Kromozom kopyalarının artışı genetik çeşitliliği arttırır. Bu çeşitlilik; gen ifadesi, gen ağları, proteom, hücre boyutu ve strese yanıtta farklılıklar oluşturur. Bu yenilikler ve artan çeşitlilik, doğal seçilimde canlının hayatta kalması için belli avantajlar sağlıyorsa tür/canlı varlığını sürdürür. Araştırmalar dengesiz, stresli bir çevredeki canlıda poliploidinin tetiklenmesinin canlının adaptasyonu açısından bazı faydalar sağladığını göstermektedir. Örnek olarak, hem hayvanlarda hem de bitkilerde poliploidinin çevredeki tuzluluğun artışına karşı dayanıklılığı arttırması gösterilebilir. Patateste poliploid hücreler, tuzlu koşullarda K^+/Na^+ homeostazını diploidlerden daha başarılı gerçekleştirir. Benzer bir mekanizmanın genele uygulanıp uygulanamayacağı henüz bilinmemektedir.

Poliploid genomların dinamik doğası, organizmadaki değişimi yönlendirebilir. Bu artan evrilebilirlik, popülasyonlar üzerindeki yerel streslere hatta küresel felaketlere yanıt olarak hızlı bir adaptasyon mekanizması sağlayabilir. Çoğu çiçekli bitki, evrimlerinin başlarında bir veya daha fazla bütün genom duplikasyonu yaşamış poliploidlerdir. Buna ek olarak, birçok farklı bitki soyunun, günümüzden yaklaşık 65,5 milyon yıl önce yaşanan ve o zaman var olan birçok canlı türünü yeryüzünden tamamen silen Kretase-Tersiyer (K/T) yok oluşu döneminde yeni bir genom duplikasyonu daha yaşamış olduğu gösterilmiştir [Fawcett ve ark. Proc Natl Acad Sci USA 106: 5737–5742, 2009]. Poliploidizasyon, K/T yok oluşu sırasında veya sonrasında birkaç bitki soyunun hayatta kalmasına ve yayılmasına katkıda bulunmuş olabilir. Bu bilgiler ışığında, poliploidlerin bu yüzyılın geri kalanında gerçekleşecek olan iklim değişikliği senaryolarına daha hızlı adapte olabileceği öngörülebilir.

Haber-Yorum

Alp Can

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

Bu yazının ilk bölümünü 39. sayıda okuyabilirsiniz.

Bir insan embriyosu, bir şempanzeye 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 farkta saklı!

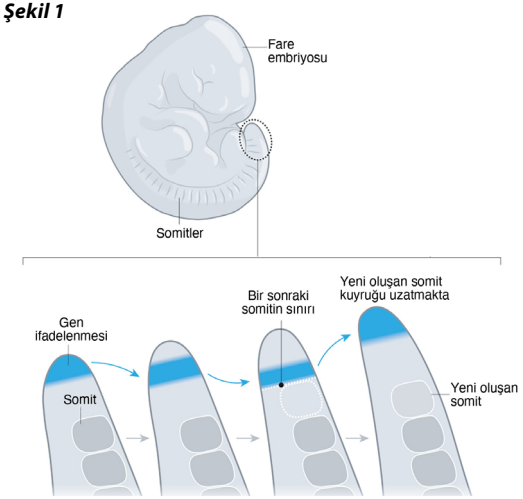
2019 ve 2020'de birkaç laboratuvar, kök hücreleri kültüre alarak somit oluşturan dokuya dönüşmeleri için insan segmentasyon saatini *in vitro* olarak yeniden oluşturabileceklerini gösterdi [Diaz-Cuadros ve ark. Nature 580: 113-118, 2020; Matsuda ve ark. Nature 580: 124-129, 2020; Chu ve ark. Cell Rep 28: 2247-2255, 2019]. Bulgular yaygın varsayıma uygun olarak insanların bir segmentasyon saatine sahip olduğunu gösteriyordu. Daha da önemlisi, saati in vitro oluşturmak, ilk kez insan dokusunda çalışılabileceği ve mekanizmasının çok daha ayrıntılı analizine izin verileceği anlamına geliyordu. Belçika'daki Leuven Üniversitesi'nde gelişim nörobiyoloğu olan **Dr. Pierre Vanderhaeghen**, bu çalışmaların, kök hücrelerin belirli dokulara dönüşmesinin kültür koşullarındaki ilerlemelerle mümkün olduğunu söylüyor. Bulgular insan embriyolarındaki segmentasyon saatinin yalnızca gelişimin üçüncü ve dördüncü haftaları arasında aktif olduğunu gösteriyor. Bir başka deyişle, gebe kalan kadınların çoğunun hamile olduklarını bile bilmedikleri bir dönemde gerçekleşiyor bu saatin etkinliği.

2018'de **Kageyama ve ark.** fare embriyonik kök hücrelerinin Hes7 geninin ekspresyonuyla somit oluşturduklarını gösterdi [Matsumiya ve ark. Development 145: dev156836, 2018]. 2019 ve 2020'de, Wisconsin, Madison'daki Morgridge Araştırma Enstitüsü'nden **Dr. Pourquié Ebisuya** ve kök hücre biyoloğu **Dr. James Thomson** tarafından yönetilen üç bağımsız grup, aynı olayın insan kök hücreleriyle de yapılabileceğini gösterdi [Diaz-Cuadros ve ark. Nature 580: 113-118, 2020; Matsuda ve ark. Nature 580: 124-129, 2020; Chu ve ark. Cell Rep 28: 2247-2255, 2019]. Bu çalışmalar, insan ve diğer hayvanların segmentasyon saatleri arasında birçok benzerlik olduğunu ortaya koymakta; yani aynı genlerin ve proteinlerin analogları, fare ve insanda aynı biçimde çalışmakta. Ancak aralarında çarpıcı bir fark da bulunmakta; insan segmentasyon saati yavaş çalışmakta. Her salınımı 5-6 saat sürmekte. Buna karşın, fare embriyolarında bu salınım 2-3 saat sürmekte; yani tipik bir heterokroni örneği (***Şekil 1***). Pekâlâ, insan segmentasyon saati neden bu kadar yavaş ve onu kontrol eden nedir?

Yavaş Devinim

Geçtiğimiz eylül ayında yayınlanan iki araştırma, bu sorunun olası yanıtının ortaya çıktığını gösterdi. **Dr. Ebisuya** ve ark. "segmentasyon saatinin çekirdeği" olarak adlandırdığı Hes7 genine odaklandı. Hes7'nin insan ve fare versiyonlarının hücrelerin farklı hızlarını kontrol edip etmediğini kontrol etmek için insan Hes7'sini fare hücrelerine ve fare Hes7'sini insan hücrelerine yerleştirdiler [Matsuda ve ark. Science 369: 1450-1455, 2020]. Ardından insan hücrelerinin fare hızında salınım yapmaya başlayıp başlamadığını ve bunun tersinin olup olmadığını görmek istediler, ancak salınımların hızı neredeyse hiç değişmedi; yani Hes7'yi başka bir şey etkiliyor olmalıydı. Ekip bunu keşfetmek için Hes7'nin gerçekte nasıl çalıştığını merak etti ve gen aktif olduğunda Hes7 proteini ürettiğini ve yeterli miktarda protein biriktiğinde de geni kapattığını fark ettiler. Daha sonra, Hes7 proteinleri parçalandıktan sonra gen yeniden aktif hale gelmekteydi. Bu yapım ve yıkım döngüleri bu şekilde devam etmekteydi. Bunun üzerine, araştırmacılar Hes7 proteininin insan hücrelerinde fare hücrelerinden daha yavaş parçalanıp parçalanamayacağını ve bunun Hes7 aktivitesindeki daha yavaş salınımları ve dolayısıyla daha yavaş segmentasyon saatini açıklayıp açıklamayacağını merak etti. Yaptıkları deneylerde, Hes7 proteininin ve onun RNA şablonunun gerçekten de insan hücrelerinde çok daha yavaş parçalandığını buldular. Bu sonucun anlamı tam olarak belli değil. Hes7 proteinleri, yok edilmek üzere ilk kez etiketlendiklerinde sonra proteazom adı verilen yapılar tarafından parçalanmakta. Dr. Ebisuya, "*Ancak bu parçalanma sürecinin hangi bölümünün daha yavaş olduğunu henüz bilmiyoruz*" diyor. İlginç olan, insan proteinlerinin bu yavaş parçalanmasının Hes7 ve hatta segmentasyon saati ile sınırlı olmaması. Bu durum, Londra'daki Francis Crick Enstitüsü'nde gelişim biyoloğu olan **Dr. James Briscoe** tarafından yürütülen ikinci bir çalışmayla doğrulandı. Ekip, fare ve insan embriyolarının omuriliklerindeki motor nöronların farklılaşmasını inceledi (***Şekil 2***). Bu, embriyonun vertebra oluşumundan farklı bir bölümünde gerçekleşir ve segmentasyon saatini içermez. Yine de farelerdeki

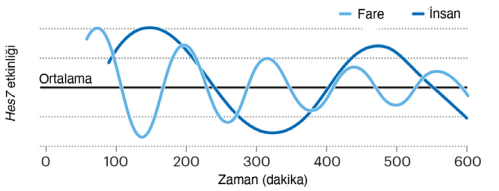
Şekil 1



Gelişmekte olan embriyoda bir grup gen etkinlik kazanarak zaman içinde osilasyon gösterir ve somit adı verilen yeni segmentin nerede ve hangi hızda ortaya çıkacağına karar verir.

İnsan ve Fare

Bilim insanları insanda segmentasyon saatini in vitro ortamda oluşturmayı başardı ve *Hes7* geninin etkinliğini canlı olarak izleyebildi. Faredeki karşılığına bakıldığında aynı genin yaklaşık iki kat daha hızlı etkinlik gösterdiği ortaya çıkarıldı.

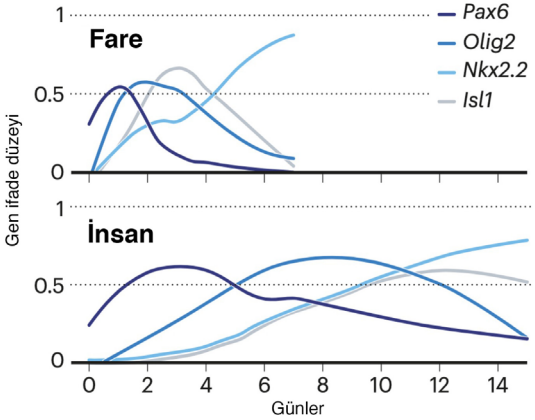


© Nature

3-4 gün ile karşılaştırıldığında, insanlarda daha yavaş olduğunu (yaklaşık 2 hafta) görüldü [Rayon ve ark. Science 369, eaba7667, 2020]. Ekip, insan proteinlerinin parçalanmasının fare proteinlerine göre yaklaşık iki kat daha uzun sürdüğünü buldu. Bu da motor nöronların gelişme hızını belirliyor gibi görünüyordu. Briscoe, bunun Ebisuya'nın bulduğu şeye çarpıcı biçimde benzediğini söylüyor. " *Dr. Ebisuya'nın segmentasyonda bulduğu zaman farkını biz de tam olarak omurilikte bulduk*". Briscoe'nun ekibinden **Dr. Teresa Rayon**, fare ve insan proteinlerinin birbirine yakın olduğunu ekliyor. "*Bu, fare proteinlerinin doğası gereği daha az kararlı olduğu anlamına gelmez; proteinlerin nasıl parçalandığı ilgili bir şey olduğu anlamına gelebilir*" diyor. Bununla birlikte, **Dr. Helen Blau** ve Dr. Pierre Vanderhaeghen, protein parçalanma hızının, segmentasyon saatinin değişken hızında anahtar rolü olduğu fikrine karşı temkinli duruyorlar. Blau, "*Bunu bildiğimizi bilmiyorum!*" diyor. "*Ortaya konan bulgular, hız farkı için bazı olasılıkları dışlasa da henüz protein parçalanması*

Şekil 2

2020 yılında yapılan bir çalışmaya göre insanda ve faredeki kök hücreler motor nöronlara farklılaşırken aynı genleri aynı sırada ifade etmekte. Ancak faredeki ifade hızı insandakinin iki katı hızda gerçekleşmekte.



oranının bundan sorumlu olduğunu kanıtlamıyorlar" şeklinde ekliyor.

Bu arada, yayınlanmamış deneylerde Dr. Ebisuya, tüm insan proteinlerinin fare proteinlerinden daha yavaş yıkılıp yıkılmadığı araştırıyor ve "*insan hücrelerindeki proteinlerin yıkılma oranlarının yavaşladığına dair genel bir eğilim olduğunu düşünüyoruz*" diyor, ancak bu tüm proteinler için geçerli olmayabilir. Ekibi ayrıca, proteinlerin daha yavaş oranlarda parçalanmasının yanı sıra insan hücrelerinde diğer türlere göre daha yavaş üretildiğine dair kanıtlara da sahip. Dr. Vanderhaeghen, metabolizma döngüleri veya mitokondriyal süreçler gibi hücrenin diğer bazı bileşenlerinin de farklı türlerde daha hızlı veya daha yavaş çalışıyor olabileceğini söylüyor.

Araştırmacılar, insan hücrelerinde biyokimyasal reaksiyonların neden sistematik olarak daha yavaş olacağından çok da emin değiller. Türler arasındaki bu farkın hem mekanik olarak nasıl ortaya çıktığı hem de evrimsel tarihte neden ortaya çıktığı ile ilgili sorular yanıtlanmayı bekliyor. Dr. Pourquié için mekanizma genomda olabilir; "*insan hücrelerindeki tüm bu süreçlerin bu şekilde yavaşlamasına yol açan, evrim sırasında ortaya çıkan bir tür genetik değişim olmalı*" diyor. Ancak bunun neden evrimsel olarak avantajlı olacağı açık değil.

Birleşik Krallık'taki Dundee Üniversitesi'nde gelişim biyoloğu olan **Dr. J. Kim Dale**, insan hücrelerindeki metabolizmanın görece yavaşlığının, bileşimlerinin veya karmaşıklıklarının bir ürünü olabileceğini söylüyor. Örneğin, yıkılma mekanizması kendisini talebe yetişmek için mücadele ederken bulabilir ve tepkileri yavaşlatabilir.

İn vitro segmentasyon saati çalışmaları bu soruyu pekâlâ çözebilir, ancak daha geniş bir gizemi de ortaya çıkarabilir! İnsan hücreleri, sadece belirli gelişim dönemlerinde değil, tüm yaşamımız boyunca diğer türlerinkinden daha mı yavaş çalışır? Eğer öyleyse, bunun yanıtı diğer türlerle karşılaştırıldığında yaşam süremizin neden uzadığını açıklamaya yardımcı olabilir. Emin olmak için henüz çok erken, ancak Ocak 2021'de yapılan bir araştırma [Swovick K

ve ark. Mol Cell Proteom 20, 100041, 2021], biyokimyasal reaksiyon hızlarındaki bu varyasyonların biyolojinin derinlere indiğini gösteriyor. New York'taki Rochester Üniversitesi'nde proteomiks üzerine çalışan **Dr. Sina Ghaemmaghami** liderliğindeki bir ekip, zar zor 4 yıl yaşayan sarı hamsterlerden insanlara ve 200 yıl yaşayabilen Grönland balinalarına kadar 12 meme türünün deri hücrelerinde proteinlerin ne kadar hızlı yaratılıp yok edildiğini karşılaştırdı. Ghaemmaghami, "*Fazla bir fark görmemizin mümkün olmadığını düşündüm*" diyor. Proteomiks ders kitapları genellikle bir proteinin yarı ömrünün yapısının doğasında olduğunu iddia ediyor, bu nedenle türler arasında çok az değişiklik gösteren bu yüksek oranda korunmuş proteinlerin tüm hayvanlarda olduğu kadar uzun süre dayanması gerektiğini söylüyor. Ancak ekip, yaşam süresiyle güçlü bir ters korelasyon bulmuş durumda; daha uzun ömürlü türler daha yavaş protein yapım-yıkım döngüsüne sahipler.

Peki; daha uzun ömürlü hayvanlar biyokimyasal düzeyde daha mı yavaş çalışıyor? Dr. Ghaemmaghami, "*milyon dolarlık soru bu*" diyor. "*Yavaş döngü bir şekilde uzun ömürlülüğe mi neden oluyor, yoksa bu organizmaların tamamen bağımsız bir nedenle uzun ömürleri olması döngü hızlarını ayarlayabilmelerini mi sağlıyor? Bunu bilmek gerçekten zor.*" Şimdilik, Dr. Ghaemmaghami'nin çalışma hipotezi, yavaşlığın uzun ömrün bir sonucu olduğu şeklinde. Proteinleri hızla üretmenin ve parçalamanın iyi bir şey olduğuna dikkat çekiyor, çünkü bu, hücrelerin yüksek kaliteli proteinler kullanmasını sağlıyor - ancak tüm bu aktivite, hücreye zarar verebilecek zararlı atık ürünleri serbest bırakıyor. "*Uzun ömürlü bir organizmaysanız, proteinlerinizi hızla değiştiremezsiniz, çünkü diğer her şeye zarar verirsiniz*" diyor. Bunun yerine, uzun ömürlü hayvanların döngü hızını azalttığını ve yıkım için yalnızca hasarlı proteinleri

belirlediğini düşünüyor. Dr. Ebisuya, kimyasal reaksiyonların hızının bu farklılıkların anahtarı olabileceğini düşünüyor, ancak genellemeye hazır olmadan önce mekanizmayı çözmek istiyor. "*Benzer mekanizmaların diğer biyolojik süreçleri açıklayıp açıklayamayacağından hala emin değilim*" diyor.

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

info@kokhucrebulteni.com

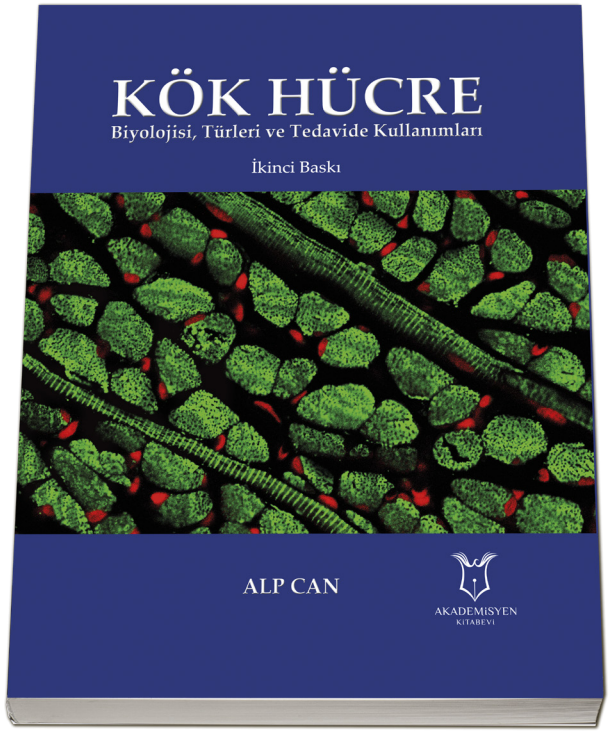
Bültenin Size Düzenli Olarak Ulaşması İçin Abonelik Formunu Doldurmayı Unutmayınız...
www.kokhucrebulteni.com

Yeni Çıkan Kitaplar

Alp Can

KÖK HÜCRE. Biyolojisi, Türleri ve Klinik Kullanımları'nın 2. Baskısı Yapıldı

Birinci baskısı 2014 yılında okuyucuyla buluşan **KÖK HÜCRE. Biyolojisi, Türleri ve Klinik Kullanımları** geçtiğimiz yedi yıl içinde sizlerden çok büyük ilgi gördü. Satış grafiklerini izlemesem de bana ulaşan geri bildirimlerin zaman içindeki seyri yayınlandıktan özellikle bir iki yıl sonra çok yaygın okunmaya başladığını gösterdi. O kadar çok beğeni aldım ki, bunları buraya taşımam çok zor. Birçok üniversitede yüksek lisans ve doktora programlarının temel kitabı olduğunu mutlulukla öğrendim.



Öncelikle mezuniyet sonrası öğrencilerini ve uzmanları hedefleyerek yazmış olduğum bu kitap, özelllikle tıp ve fen fakültesi eğitimlerinde giderek popülerleşen ve adından çok söz ettiren kök hücrelerden sonra öğrencilerimizin de ilgisini çekmeye başladı. Son yıllarda kök hücre konusunda çok sayıda öğrenci topluluğu kuruldu. Bunların yapmış olduğu sempozyumlarda imzaladığım kitapların öğrenciler tarafından da büyük ilgiyle okunduğunu görmek beni çok memnun etti.

Buradan yola çıkarak kitabın yanı sıra daha güncel br kaynak olabilmesi amacıyla 2014 yılından başlayarak, bildiğiniz gibi, şu anda okumakta olduğunuz **Kök Hücre E-Bülteni**'ni (**KHB**) yayınlamaya başladık. Kitap temel ve kapsamlı bilgileri akademik düzeyde sunarken **KHB** güncelli daha samimi bir dille kısaca sunma görevini üstlendi. Şu an itibariyle 40. sayısına ulaşan **KHB**'nin izleyicisi de 2500'ü aşmış durumda.

Benim cephemden bakıldığında kök hücre alanındaki yazı faaliyetleri hiç kesilmeden sürmek zorunda. Ancak diğer akademik faaliyetler ve her geçen gün artan iş yükümüz, zaman zaman bu yazım görevlerimizi tehdit etme noktasına geliyor. Öte yandan, kitaba olan yoğun talep, 2020 itibariyle ilk baskısının (3000 adet) tükenmesine neden oldu. **Akademisyen Kitabevi** ve diğer dağıtıcılar stoklarındaki kitapları sonuna kadar tükettileri bilgisini bana ilettiler. Lisans öğrencilerimizin ve bu alana katılan yeni yüksek lisans, doktora ve tıpta uzmanlık öğrencilerinin artan talepleri üzerine kitabı yeniden basma kararı aldım. Bunu yaparken dış görünümünü yenilemenin yanı sıra gözüme çarpan yazım hatalarını düzelttim ve Ek-5'teki gelişmeleri güncelledim. Baskı aşamasında yayıncımla kitabın daha ucuza satılabilmesi için sert cilt yerine karton cilt kullanmanın ve kuşe kağıt yerine birinci hamura baskının daha uygun olacağı konusunda fikir birliğine vardık. Bu koşullar altında kitabın 2021 yılı satış fiyatı 200 TL olarak belirlendi. Satın almak isteyenlerin Akademisyen Kitabevi'nin sayfasından sipariş vermeleri yeterli olacaktır.

Kitabın bu haliyle bir süre daha bu alandaki bilgi boşluğunu karşılayabileceğini düşünüyorum. Bundan sonraki aşama, kitabın güncel bilgilerle yeniden ele alınarak 3. baskısını yazmak olacaktır. O günleri de görmek ümidiyle.

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Ezel Erkan

Kök Hücre Temelli Tedavi Yöntemlerinin Nörodejeneratif Hastalıklarda Kullanılması

*Bu yazının önceki bölümlerini **38. ve 39.** sayılarda bulabilirsiniz.*

4. Hücrelerin *in situ* Yeniden Programlanması

Kök hücreler iyileşme süreçleri üzerinde çok farklı şekilde etki gösterebilir. Bazı kök hücrelerin hasar gören sinir dokusunun onarılmasında ve hücrelerin çoğalma yeteneğinin doğru şekilde geri kazanılmasında etkili rolü vardır. Bu nöral progenitör veya nöral kök hücreler farklı hücre alt tiplerine zamanla farklılaşabilir ve önceden hasar görmüş veya kaybedilmiş nöronların yerine geçebilir. Ancak özellikle embriyonik ve fetal dokulardan elde edilen bu hücreler klinik kullanımında etik sorunlar ortaya çıkmıştır. Allojenik nakiller incelenmiş ve bağışıklık sisteminin tepkisini bastırabilecek nitelikteki komplikasyonlar değerlendirilmiştir. Ek olarak, tümörijenite ile ilgili endişeler bu hücreler için oldukça fazladır. Rejeneratif yeteneğe sahip olan yetişkin nöral kök hücreler insan beyninin subventriküler bölgesi gibi pek çok kısmında yer alabilir. Bunlar, içsel ve çevresel faktörlere göre çoğalabilen ve farklılaşabilen pluripotent hücrelerdir. Ayrıca göç etme yeteneğine sahiptir ve farklılaşma durumunda farklı alanlara yönlendirilebilirler.

Uyarılmış pluripotent kök hücreler yetişkin hücrelerden üretilir. Bu hücrelerin yeniden programlaması zor ve nispeten verimsiz bir süreç olsa da klinikte otolog gerçekleştirmek daha yaygındır. Mezenkimal kök hücreler kullanılarak gerçekleştirilen tedavilerdeyse otolog ve allojenik kaynaklar kullanılır. Bu hücreler genellikle nöral hücrelere farklılaştığından nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde sıklıkla tercih edilir. Aynı zamanda organizmadaki endojen nörogenezi ve onarımı uyarmayı sağlamak için inflamasyona sebep olabilecek çeşitli trofik faktörler de üretirler. Mezenkimal kök hücrelerin doğrudan tümörijenik olma potansiyeli olmasa da tümör oluşumu riskini artırabilen immünsüpresif etkiye sahiptirler. Kök hücrelerin rejeneratif araştırmalarında özellikle mevcut ilaçlarla karşılaştırmaların gerçekleştirildiği çalışmalar sürmektedir. Kök hücreler intravenöz, intra-arteriyel, intra-nazal olarak, intratekal enjeksiyonla veya intraserebral enjeksiyonla verilebilmektedir. Bu yöntemlerin her birinin avantajları ve dezavantajları farklıdır. Bazı hücre türleri (örneğin; mezenkimal kök hücreler) ayrıca kan-beyin bariyerini geçme özelliğine sahip olduğundan intraserebral enjeksiyon gerektirmez. Kök hücre tedavilerinde hücrelerin göçünü ve iyileştirme mekanizmalarını anlamak amacıyla farklı stratejiler kullanılmıştır. Kök hücreler nörodejeneratif hastalıklarda serebral doku hasarının tetiklediği inflamatuvar tepkinin azaltılması gibi doğrudan olmayan yollarla da hasarı sınırlamak için etkili olabilmektedir. Doz oranları, açıklama gerektiren başka bir değişkendir. Cevap vermeye başlanacak minimum ve optimum hücre sayıları, birden fazla doz verilip verilemeyeceği kesin sonuçlar elde edilene kadar araştırılmalıdır. Genel olarak optimum doz oranları hasarın durumuna bağlı olarak ya da hastadan hastaya değişen farklılıklarla belirlenir [Wang ve ark. Exp Ther Med 6:3613-3618, 2017].

Kısacası kök hücreler, uzun süreli kendini yenileme kapasitesine sahip olgunlaşmamış hücrelerdir ve kökenlerine bağlı olarak, birden fazla hücre tipine veya vücudun tüm hücrelerine farklılaşma kabiliyetine sahiptir. Kök hücrelerin veya farklılaşmış olan türevlerinin transplantasyonu ve endojen kök hücrelerin yetişkin beyni içinde göçü, nörodejeneratif hastalıklar için gelecekteki tedavilere ışık tutmaktadır. İnsan beyninin yapısının ve işlevinin karmaşıklığı göz önünde bulundurulduğunda, hastalık yoluyla yitirilen hücreleri değiştirerek motor ve bilişsel fonksiyonlarda iyileşmeyi sağlamak gerçekçi görünmese de hayvan modellerinde yapılan ve kök hücre teknolojileri kullanılarak gerçekleştirilen çalışmalarda nöron replasmanı ve hasarlı nöronal devrenin kısmi yeniden yapılandırılmasının mümkün olduğunu göstermiştir. Ayrıca, hastalıklı insan beynindeki hücre değişiminin semptomatik ve hastalık patogenezinde gerilemeye yol açabileceğine dair klinik çalışmalardan kanıtlar da sürmektedir [Amariglio ve ark. PLoS Med 2:e1000029, 2009].

4.1 ALS Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Kök Hücre Temelli Terapi Yöntemleri

ALS (Amyotrofik Lateral Skleroz) hastalığı yaygın haliyle serebral kortekste, beyin sapında ve omurilikte motor nöronların dejenerasyonu sonucunda ilerleyici işlev bozukluğuyla tanımlanan bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalık sürecinde kas zayıflığı hızla ilerler ve birkaç yıl içinde bu durum ölüme sebep olur. Üst ve alt motor nöronların işlevini geri kazandırmak amacıyla hastalığın tedavisinde pek çok kök hücre teknolojisi kullanılabilir. Farklı evrelerde bulunan fetal kortikal motor

nöron nakliyle hangi evredeki implantasyonun ve implantasyon sonrasında rejenerasyonun daha iyi olduğu gözlenebilir. Bu bulgu, kök hücrelerin türler boyunca farklılaştırma stratejisini destekleyen bir bulgudur. ALS hastalığı olan bireylerin beyinlerinde gerçekleşmesi amaçlanan nöron değişimi temel olarak kortikal sistemin yeniden yapılandırılmasını amaçlayan bir işlemdir. Pek çok çalışmayla ALS'de spinal motor nöronların değiştirilmesinin mümkün olup olmadığı araştırılır. Bu, fetüs kaynaklı bu motor nöronların iskelet kaslarıyla olan etkileşimiyle gerçekleşir. Bu nöronların refleksler ve istemli hareketlerdeki etkisi hâlâ oldukça belirsiz olsa da hücre implantasyonundan sonra fonksiyonel faydalar saptanmıştır [Forostyak ve ark. Cytotherapy 9: 1036-1046, 2011].

ALS modellerinde nöron değişiminin ve nöranal sinapsların yeniden kurulmuş olduğu görülmüştür. Bu çalışmalarda, insan omurilik nöronu NT-2 hücre dizisinden üretilen nöronların dokuya nakilleri ve insan göbek kordonu kan hücrelerinin intravenöz uygulamaları çok tercih edilmektedir. Felçli hayvan modellerinde bu uygulamalar kullanılarak iyileşme olduğu saptanmıştır. Aşılanmış hücreler konakçı nöronları koruduğundan ve çeşitli büyüme faktörlerini salgıladığından nöronların yeniden uyarılmalarında etkili olmuştur. Gerçekleştirilmesi gereken klinik araştırmalarda temel olarak onarım yetenekleri ve fonksiyonel özellikler iyi anlaşılmalıdır. Kısa vadede ALS hastalığının ilerlemesini geciktirme stratejileri daha gerçekçi görünmektedir. Kök hücre tedavileri motor nöronların rolünü ayırt etmek ve bu nöronların aktivitesini artırabilecek trofik ve immünomodülatör etkiler sağlamayı amaçlar. Aynı zamanda hayatta kalan nöronlar için de nöroprotektif tepki sağlamaktadır. Trofik dengenin sağlanmasında mezenkimal kök hücreler oldukça etkilidir. Hücre dışı büyüme faktörleri salgılama yeteneğine sahip matriks proteinleri ve immünomodülatör yetenekleri ile ALS'nin ilerlemesini yavaşlatabilecek ortam sağlanmış olur. Bu tür hücreler ayrıca hedefe ulaşma yeteneğine de sahiptir. İyi gelişmiş hayvan modelleri, ALS tedavisinde kök hücrelerin oynayabileceği rolü belirlemek açısından oldukça önemlidir. Bu hayvan modellemeleri kullanılarak mezenkimal kök hücrelerin, hasarlı hücrelerin motor fonksiyonunu iyileştirebileceği, hayatta kalma ve inflamasyonu azaltmada etkili olduğu görülmüştür. Aynı zamanda embriyonik kök hücrelerin ve uyarılmış pluripotent kök hücrelerin de hastalıklı motor nöronları değiştirebileceği ve kendilerini organizmadaki mevcut sinir devrelerine dahil ederek gerekli ve uygun sinapsları kurabildikleri de görülmüştür. ALS hastalığının tedavisindeki en önemli endişe tümör oluşturma potansiyelidir. Bu durumun araştırılması ve ALS hastalığı için çok daha çeşitli kök hücre teknolojilerinin geliştirilmesi için devam eden bir dizi klinik çalışma vardır. Bu araştırmalardan elde edilen bazı sonuçlar kök hücre tedavilerinin işlevsel olarak hastalık ilerlemesinin yavaşlamasını ve motor zayıflığının onarılmasını sağladığını kanıtlamıştır. Çalışmalarda hücre tipi, dozaj, hasta seçimi, ilgili mekanizma, sonuç ölçütleri ve diğer değişkenler kontrollü denemeler gibi pek çok farklı değişkende yoğunlaşarak devam edecek ve ALS hastalığı için en uygun klinik kök hücre terapisinin oluşturulması amaçlanacaktır [Papadeas and Maragakis, Current Opin Biotech 5:545-551, 2009; Lewis and Suzuki, Stem Cell Res & Ther 2:1-10, 2014].

4.2 Parkinson Hastalığının Tedavisinde Kullanılan Kök Hücreler

Parkinson hastalığı yaşla ilişkili yaygın nörodejeneratif hastalıklardan birisidir ve orta beyindeki nigrostriatal sistemde yer alan dopamin nöronlarının ilerleyen dejenerasyonuyla karakterizedir. Dopamin salınımının azalmasının pek çok motor işlevde aksaklık meydana getirir. Hasta yaşı Parkinson hastalığı için oldukça önemlidir. Yaşlanma, ilaçlara yanıt verme ve ilaç yan etkisindeki değişiklikler ve artmış demans riskiyle hastalığın klinik görünümünü etkileyebilir. Mitokondriyal bozukluklar, oksidatif hasar ve anormal metabolizma, Parkinson hastalığının halen bilinen risk faktörleri ve nedenleri tarafından tetiklenen biyokimyasal reaksiyonların düzenlenmesinde önemli rol oynayan etmenlerdendir. Hastalığın tedavisi için kullanılan cerrahi müdahaleler ya da farmakolojik tedaviler temelde dopamin salgısını taklit etmeyi sağlayacak tedavi yöntemleridir ve semptomları hafifletseler de hastalığın gelişimini durduramazlar [Skardelly ve ark. J Neurotrauma 3:401-414, 2011].

Kullanılan kök hücre tedavileri ise temel olarak nöron kaybını onarmaya yönelik yaklaşımları içerir. Mezenkimal kök hücrelerin deneysel olan Parkinson hastalığında in vivo olarak dopamin tükenmesini azalttığı ve hasarlı dopaminerjik sinir terminal ağını onarabildiği görülmüştür. Aynı zamanda nöronlarda nörotoksisiteyi ve ROS üretimini de inhibe edici özelliklerinin olduğu ve bu sayede nöroprotektif etkilerinin olduğu sonucuna varılmıştır. Bunun yanı sıra, Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan embriyonik kök hücrelerden veya uyarılmış pluripotent kök hücrelerden türetilmiş dopamnerjik nöronların olduğunu ve tedavi yaklaşımında bu nöron indüklenmesinin de etkili olduğu görülmüştür. Bu nedenle, uyarılmış pluripotent kök hücrelerin ve uyarılmış dopaminerjik nöronların kullanımı, Parkinson hastalığında otolog hücre bazlı tedavi girişimleri için uygun bir yaklaşım sunar. İnsan fetüsü doku nakillerine alternatif olarak kullanılan insan retina pigment epiteli hücreleri, dopamin nöronlarına farklılaşmaya izin veren özelliğe sahiptir. Motor özelliklerin geri kazanılmasında bu hücrelerin kullanılması da etkili olabilmektedir. [Bartholomew ve ark. Exp Hematol 1:42-48, 2002].

Kök hücre teknolojisi kullanılarak çok sayıda dopaminerjik nöron üretebilse de Parkinson hastalığı için etkili hücre tedavisinin geliştirilmesi, ilave üç prosedürle gerçekleştirilebilir. İlk olarak, hücre terapisine uygun hastaların seçilmesi için daha iyi kriterler tanımlanmalıdır. Dopaminerjik hücre tedavisi, yalnızca L-dopa'ya yanıt olarak belirgin semptomatik fayda gösteren ve dopaminerjik nöronların kaybı olduğu bilinen kişilerde büyük olasılıkla başarılı olacaktır. İkincisi, graftların işlevsel etkinliği iyileştirilmelidir. Nakil prosedürü, aşılanmış hücrelerin dozu ve konumuna göre hastaya göze özelleştirilmeler yapılmalıdır. Böylece dopamin sisteminin onarımı her hastanın beyninde mümkün olduğu kadar eksiksiz bir hal alabilir. Kök hücrelerin bu durumdaki en büyük avantajı, hücrelerin hayatta kalmasını, farklılaşmasını, göçünü ve işlevini artırmak için kullanılabilen kontrollü genetik modifikasyon olasılığıdır. Parkinson semptomlarının daha iyi giderilmesi amacıyla aksonların yeniden büyümesini uyarmak gerekebilir; bu konakçı büyümesini inhibe edici mekanizmaların modülasyonunu gerektirebilecek bir prosedürdür. Aynı zamanda allojeneik ve otolog kök hücre nakil karşılaştırmaları yapılmalıdır. Üçüncüsü, olumsuz etkilerden kaçınmak için stratejiler geliştirilmelidir. Özellikle embriyonik kök hücrelerden kaynaklanan teratom riski ve yeni genlerin kullanılmasının sonuçları kök hücre kaynaklı nöronlarda dikkatle değerlendirilmelidir. Bununla birlikte, tedavide kullanılacak olan kök hücreler önceden in vitro olarak farklılaştırılırsa risk durumları azalmaktadır. Yine aynı şekilde riskleri azaltmak ve güvenliği artırmak amacıyla düzenlenebilir intihar genlerine sahip embriyonik kök hücrelerin tasarlanması gerekli olabilir [Steinberg ve ark., Stroke, 7: 1817-1824, 2016].

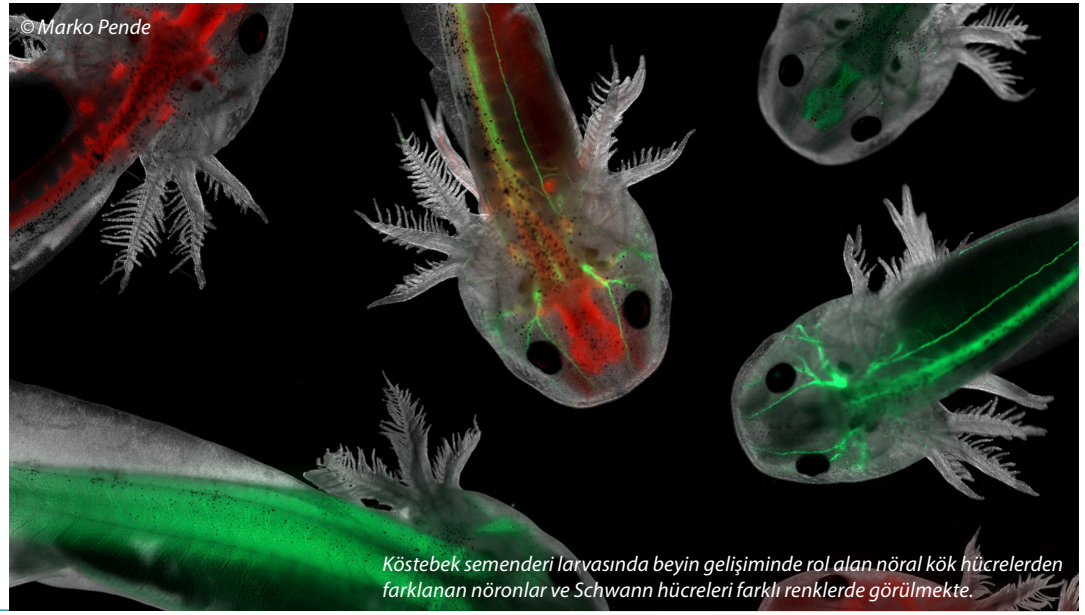
Bu yazının devamını 41. sayıda okuyabilirsiniz.

Kök Hücre E-Bülteni **Sayı: 40 (Ekim-Kasım-Aralık 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)*
Ezel Erkan (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)
Dr. Ekin Baysal (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)
Dr. Bilge Serdaroğlu (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

AYIN FOTOĞRAFI



Köstebek semenderi larvasında beyin gelişiminde rol alan nöral kök hücrelerden farklanan nöronlar ve Schwann hücreleri farklı renklerde görülmekte.