ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

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

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 44
Ekim-Kasım-Aralık 2022

Editör'den

Alp Can

Covid Bitti mi? MKH İşe Yaradı mı?

KHB'nin **44. sayı**sıyla hepinize merhaba.

Yeni bir eğitim öğretim yılı (2022-23) başlıyor. Ancak 2020 yılında başlayan Covid-19 küresel salgınını ne kadar atlamış durumdayız. Öyle ya, okullar, laboratuvarlar, hastaneler insanların özellikle kış aylarında çok sıkı fıkı bir araya geldiği kapalı ortamlar. Bu durumda gevşetilmiş Covid önlemlerini sürdürecek miyiz?

Çin, Japonya ve Afrika'daki birkaç ülke dışında başta ABD ve Avrupa olmak üzere ülkelerin tamamı neredeyse tüm sağlık kısıtlamalarını kaldırarak, ülkelerindeki pandeminin işlevsel olarak sona erdiğini ilan ettiler. Ülkemizde henüz resmi bir açıklama yapılmamış olsa da defakto durum da bunu gösteriyor. Ancak buna son noktayı koyacak olan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) olsa gerek. Covid-19 salgınını Ocak 2020'de 'pandemi' ilan etmişti; bitişi de yine DSÖ söyleyecek.

Konumuz açısından Covid-19'a baktığımızda bu küresel ve ani ortaya çıkan tabloda bugüne kadar böylesi bir viral enfeksiyonda hiç denenmemiş olan hücresel tedavi bir seçenek olarak geldi. Her ne kadar standart tedaviler altında adı geçmese de pandeminin ilk gününden itibaren özellikle allojeneik mezenkimal kök hücre (MKH) nakilleri bir seçenek olarak kullanıldı. İlk başlarda, bir iki ciddi klinik olguda denendi ve hastayı ölmekten, hastanede uzun süre yatmaktan, yoğun bakıma kaldırılmaktan kurtardığı rapor edildi. Hemen ardından önce 10-20 kişilik kontrol grubu olmayan veya daha sonra kontrol grupları da eklenen faz 1/2 kilink çalışmalar başlatıldı. Günümüzde bu çalışmaların bir kısmı tamamlandı bir kısmıysa aşının ortaya çıkışından sonra yarım bırakıldı. Pekala; gelinen sonuç ne oldu? Öyle gözüküyor ki, MKH uygulamalarının öncelikle ciddi yan veya ters etkisi olmadı, hastanede yatış süresini uzatmadı. Bunların yanı sıra, bazı çalışmalarda ölümü engellediği, yoğun bakımdan çıkış süresini kısalttığı, komplikasyonları hafiflettiği gibi önemli klink sonuçlar rapor edildi. Kesin bir kanıya varmak için daha büyük ölçekte ve kontrollü çalışmanın yapılması gerektiği, allojeneik hücre naklinin uzun vadeli komplikasyonlarının henüz bilinmediği vurgulanmaktaysa da bence bu fırsat bugün için artık pek mümkün gözükmüyor; zira dünya nüfusunun, özellikle gelişmiş ülke vatandaşlarının büyük kesimi aşılı. Bu konudaki son görüş, Covid-19 olgularında MKH girişiminin bir adjuvan (yardımcı) tedavi olarak kabul edilmesi ve gerektiğinde buna benzer durumlarda hemen uygulanması şeklinde. Umarız, dünya bir daha böyle bir pandemiyle karşılaşmaz.

Bu sayımıza **KHB**'nin yazar ailesine yeni katılan **Prof. Dr. Pınar Yılgör Huri**'nin doku mühendisliğine ilişkin ilginç yazısıyla başlamak istedik. Ardından **Doç.Dr. Ferda Topal Çelikkan** son yıllarda hücresel tedavide "hücresiz tedavi" seçeneği olan sekrotomların başarısı üzerine olan bir çalışmayı **KHB** okurları için özetledi. Bunun tamamlayıcısı olarak, iskemik kalp hastalıklarının tedavilerinde hücresiz tedavi konusunu irdeleyen alan yazısıyla **Dr. Bilge Serdaroğlu**'nun derlemesine yer verdik. Organoid yazılarıyla yıllardır **KHB** ailesinde olan **Dr. İrem İnanç** bu kez mikroakışkan tekniklerinin organoidler için uygulanabilirlikleri üzerine olan bir yazıyı **KHB** okurları için hazırladı. Ardından **Dr. İbrahim Alptekin**'in üzerinde çalıştığı konu olan preeklamside MKH tedavisinin etki mekanizmasına ilişkin kısa görüşlerine yer verdik. Son olarak, **Bio. Ezel Erkan** kök hücre yaşlanmasının temel mekanizmalarını konu alan bir derlemesinin ikinci bölümüyle yer aldı. Tüm yazarlarımıza çok değerli katkıları için teşekkür ediyorum.

Her zamanki gibi son olarak **Ayın Fotoğrafı**'na yer vererek bültenimizi sonlandırdık.

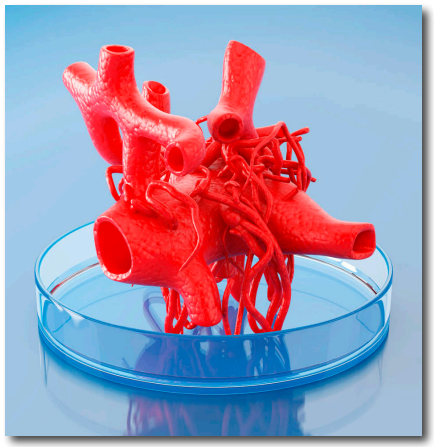
KHB'nin **45. sayı**sında buluşuncaya kadar mutlu ve sağlıklı kalın...

Doku Mühendisliği

Pınar Yılgör Huri

Doku Mühendisliği İyi Fikir Ama Neden Hâlâ Rutin Klinik Uygulamada Değil?

Küçük canlı birimlerden ve cansız nesnelerden canlı doku ve organların oluşturulması fikri tarih boyunca çeşitli efsane ve hikayelerde karşımıza çıkmıştır. Mitolojide Prometheus'un balçık, gözyaşı ve ateşten insanı oluşturması, Victor Frankenstein'ın birleştirdiği ceset parçalarına simya ve elektrik yoluyla hayat vererek yaşam oluşturması bu fikre çeşitli örneklerdir. Günümüze gelindiğinde, geçmişin efsane ve bilim-kurgu hikayelerinde betimlenen işlevsel canlı doku ve organların vücut dışında üretilmesi fikrinin bilim gerçeğine dönüşmeye başladığı görülür. Yakın dönemde laboratuvar ortamında doku mühendisliği yöntemiyle üretilmiş olan dokular hastalara başarılı şekilde nakledilmiştir. Klinikte başarılı şekilde uygulanmış örnekler arasında kıkırdak, deri, kornea, trakea gibi doku ve organlar sayılabilir ve bu uygulamalar insanlığın büyük teknolojik başarıları arasındadır. Ancak, tüm bu başarılı uygulamalara rağmen, doku mühendisliği yöntemiyle üretilen doku ve organların kullanımı halen rutin klinik uygulamalar arasında yer almamaktadır. Yöntemi öneren ve 1993 yılında adını koyan bilim insanları **Prof. Robert Langer** ve **Prof. Joseph Vacanti**'nin Nobel Ödülü alacak olması gibi söylentiler bilim camialarında yer almamaktadır. Peki neden? Bunun yapısal olarak mükemmel şekilde oluşturulan doku benzeri yapıların işlevsel olmayışı gibi çeşitli nedenleri olduğu düşünülmekteyse de ortaya çıkan sınırlamaları çözmek amacıyla bilimsel çalışmalar yoğun şekilde sürmektedir.



Doku mühendisliği, mühendislik ve yaşam bilimleri prensiplerini kullanarak, doku ve organların işlevlerini yerine getirmek, destek olmak, ya da tamamen yerini almak üzere tasarlanan biyolojik sistemler geliştiren disiplinler arası bir araştırma alanıdır. Bu yolla doku mühendisliği yöntemi, transplantasyon için bekleme listelerini ortadan kaldırmayı, her hasta için uygun doku ve organın laboratuvar ortamında hastanın kendi hücrelerinden üretilmesini hedeflemektedir. Doku mühendisliğinin yöntemi, hastadan ayrıştırılan ve rejenerasyonu sağlaması beklenen hücrelerin in vitro ortamda çoğaltılması, dokuya yapısal ve mekanik özelliklerini veren **doku iskelesi** (*scaffold*) üzerine ekilmesi, biyoaktif moleküllerin eklenmesiyle hücresel aktivitelerin kontrol edilmesi, böylelikle laboratuvar ortamında işlev gören dokunun elde edilmesi ve hasarlı bölgeye naklini içermektedir. Yöntemin uygulanmasında hücre kaynağı olarak sıklıkla somatik hücreler ya da kök hücreler kullanılır. Doku iskelesi, hücrelerin üzerinde büyüyebileceği ve doku özelliklerini kazanabileceği yapılar olarak tasarlanmakta ve genellikle biyobozunur ve biyouyumlu, doğal ya da sentetik polimerik biyomalzemeler kullanılarak üretilir.

Üç boyutlu baskı (*3D-printing*) yöntemi kişiye özel implantların ve doku iskelesi yapılarının hazırlanmasında giderek artan bir öneme sahiptir. 3B baskı, birçok farklı üretim yöntemini kapsayan bir terim olmakla birlikte, doku iskelesi üretiminde genellikle bir yapının tabaka-tabaka şekilde malzeme birikimiyle üretimini kapsayan bir tümevarım üretim yöntemidir. 3B baskıyla günümüzde daha geleneksel bir üretim yöntemi olan kalıplama ile üretim için kalıp hazırlanması mümkün olduğu gibi, her türlü 3B yapının doğrudan üretimi de mümkündür. Bu üretimde, yüksek çözünürlüklü ileri teknolojiye sahip 3B yazıcılarla gözenek yapısı ve gözeneklilik hassas şekilde kontrol edilir. Medikal alanda 3B baskı, ortopedik ve kraniyofasiyal implantların, cerrahi aletlerin ve diş onarımlarının üretimiyle de önemli bir büyüme kaydetmektedir.

Günümüzde 3B veri, sanal gerçeklik, artırılmış gerçeklik ve 3B baskılama teknolojilerinin temelini oluşturur. Bu verilerin elde edilmesinin temel iki yolu; **i**) tasarım yazılımları aracılığıyla 3B tasarım yapmak ve **ii**) var olan bir nesneyi tarayarak elde edilen görüntüler üzerinden 3B veri oluşturmaktır.

Tarama işlemi için de medikal alanda en sık kullanılan yöntem bilgisayarlı tomografi (BT), mikroBT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi tıbbi görüntüleme tekniklerini kullanmak ya da 3B tarayıcılarla yüzey taraması yapmaktır. Tüm bu yöntemlerin birbirlerine karşı üstün ve zayıf yönleri bulunduğundan model oluşturma aşamasında seçilecek yöntem ve kullanılacak teknik her model için farklılık gösterir. Elde edilen sayısal ham veriler görüntü işleme yazılımlarıyla önce 3B rekonstrüksiyon sonra da segmentasyon (parçalara ayırma) işlemleriyle her türlü sanal ya da katı modelleme için kullanılabilir hale getirilir. Bu sebeple kullanılacak yazılımlar sıfırdan tasarıma da imkân vererek tasarım, kafes ve geometrilerin optimizasyonuyla anatomik verileri işleme ve düzeltme yeteneklerini birleştiren kesintisiz bir ara yüzle CAD-CAM süreçlerini başarıyla yürütmelidir.

Yapay zekâ ve makine öğrenmesi yaklaşımları günümüzün tüm araştırma ve uygulama alanlarını olduğu gibi doku mühendisliğini de etkilemekte ve yaklaşımlarını değiştirmektedir. Her ne kadar yukarıda açıklandığı gibi doku mühendisliği yaklaşımı gelişmiş ve kişiselleştirilmiş tedavi protokollerine olanak sağlayarak daha hızlı ve etkin iyileşme sağlama potansiyeline sahipse de üretimde kaçınılmaz olan optimizasyon ve deneme yanılma adımları, üretim verimsizliği, uzun süreçler, insan hatalarının eşlik ettiği aşırı insan çabası gibi sıkıntıları beraberinde getirir. Bu olumsuzlukların çözümü yapay zekâ, otomasyon ve robotik cihazların doku mühendisliğinde kullanımıyla elde edilebilir. Örneğin, yapay zekânın doku mühendisliği ve onarımsal ve yenileyici tıp alanındaki önemli uygulamalarından bazıları şunlardır: yapay sinir ağı ile doku mühendisliği sonuçlarının tahmini, doku iskelesi üretimi için robot tabanlı hızlı prototipleme sistemlerinin kullanılması ve otomatikleştirilmiş optimize parametre tahminlerinin gerçekleştirilmesi, otomatikleştirilmiş hücre işleme robotik sistemleri ve karmaşık doku mühendisliği uygulamaları için sayısal model tabanlı sinir ağlarının kullanımı vb. Gelecekte bu parametrelerin optimizasyonu ve kişiye özel medikal 3B modellerin en optimize yapılarla oluşturulması basamakların yapay zekâ ve makine öğrenmesi yaklaşımlarıyla daha da hızlandırılıp hatadan uzaklaştırılmasıyla doku mühendisliği ürünlerinin klinik uygulamaları önündeki mevcut kısıtların ortadan kaldırılmasının mümkün olduğu öngörülmektedir.

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

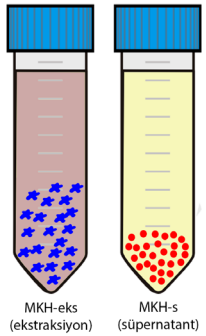
Ferda Topal Çelikkan

Mezenkimal Kök Hücrelerin Yaşlanmayı Önleyici Etkisinin Kaynağı Sitoplazma mı Süpernatant mı?

Derimiz diğer organlarımızdan farklı olarak doğrudan dış ortamla karşı karşıyadır ve çevresel hasarın etkisiyle de yaşlanır. Derinin yaşlanması "fotoyaşlanma" gibi içsel ve dışsal faktörlerin başlattığı, kırışma, dermis tabakasının atrofisi ve elastisitenin kaybıyla sonuçlanan karmaşık bir hasar sürecidir. Mezenkimal kök hücre (MKH) enjeksiyonu, yaşlanma karşıtı tedavide güncel ve umut veren yaklaşımlardan birisi olarak kabul edilmektedir. Çünkü hasarlı deriyi kendi kendini yenileyerek ve çok yönlü farklılaşmayla onarabilir. Ancak, MKH'nin klinik kullanımında inflamasyonun uyarılması, tümör oluşumu, immün yanıtın gelişimi ve genetik kontaminasyon gibi bazı riskler ve sınırlı etkiler söz konusudur. MKH vericisi, doku kaynağı ve hazırlama yöntemlerindeki farklılıklar da bu sonuçlara neden oluyor olabilir. MKH kalitesinin kontrolünde bir standart yoktur ve ticari üretimleri yüksek maliyetlidir. Buna karşın, günümüzde hücre içermeyen, MKH'den salınan aktif moleküllere dayanan tedavi girişimleri rejeneratif tıpta MKH tedavisine potansiyel bir alternatif olarak belirmeye başlamıştır. Peki neden? Çok sayıda çalışma bunun temel nedeninin MKH'nin farklılaşma kapasitesinde çok parakrin rolünün tedavi kapasitelerinde kritik bir rol oynadığını göstermiştir. Ayrıca, verilen hücrelerin çok azı hedeflenen dokuda canlılığını koruyabilir. Bu parakrin rolü ortaya çıkaran hücre proliferasyonunu düzenleyen, anjiyogenezi destekleyen ve kollajen üretimini uyaran sitokinler, büyüme faktörleri, kodlanmayan RNA'lar ve hücre dışı veziküllerdir; tamamı "sekretom" olarak isimlendirilir. Hücre tedavisiyle karşılaştırıldığında, MKH kaynaklı aktif sekretom uygulaması klinik tedavi için daha etkili ve daha güvenli bir yaklaşım sunar.

Kuramsal olarak hem kök hücre kültürünün süpernatantı hem de kök hücre sitoplazmasının içeriği, doku onarımını ve yenilenmesini destekleyen moleküller açısından zengindir. 2018 yılında **Park ve ark.** deri yenilenmesinde çok önemli rolleri olan MKH'nin süpernatanında bulunan biyoaktif bileşiklerden oluşan bir kokteylin etkisini araştırdı [Park ve ark., Mol Ther 26: 606-617, 2018]. **Kwon ve ekibi** ise MKH süpernatantının derideki kırışıklıkları düzeltebileceğini ortaya koydu [Kwon ve ark., Photodermatol Photoimmunol Photomed 32: 120-8, 2016]. Ayrıca **Kraskiewicz ve ark**, fibroblastların MKH'nin süpernatantıyla kültüre edildiğinde, MKH ile kokültür edildiğinden daha hızlı çoğaldığını raporladı [Kraskiewicz ve ark., Stem Cell Res Ther 11: 29, 2020]. Bilindiği üzere MKH sitoplazmasında antiinflamatuvar özelliklere sahip sitokinler de bulunur. Bu iki sitokin kaynağının karşılaştırmalı araştırmalarının sayısı çok fazla değildir. **Luo ve ark** bu veriler ışında 2022 yılının Eylül ayında **Stem Cells And Development** dergisinde yayınlanan çalışmalarında [Luo ve ark., Stem Cells and Dev 31: 529-540, 2022] insan göbek kordonu kaynaklı MKH'nin süpernatantı ve sitoplazma içeriği proteomunun fibroblast proliferasyonu, kollajen üretimi ve anjiyogenezdeki rollerini ilk kez in vitro ve in vivo olarak karşılaştırılarak, olası mekanizmasını sorgulamıştır.

Çalışmada, sıçanlarda fotoyaşlanma modeli oluşturularak MKH'nın sitoplazma içeriğinin [MKH-ekstraksiyon (MKH-eks)] ve MKH süpernatantının (MKH-s) deri yenilenmesindeki etkileri değerlendirilmiş ve hücre tedavisiyle karşılaştırılmıştır. MKH-eks, MKH-s'den daha zengin bir protein bileşimine sahip olsa da MKH-s'nin yara iyileşmesi ve kan damarı gelişimiyle ilişkili bir proteom içerdiği belirlenmiştir. MKH-s ve MKH-eks'in fibroblastların çoğalmasını artırdığı gözlenmiştir. Gerçek zamanlı



PCR ve western blot sonuçları, hem MKH-s hem de MKH-eks'in kollajen, transforme edici büyüme faktörü β (TGF-β) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ifadelerini arttığını, IL-1β ve matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1) ifadelerini azalttığını göstermiştir. Dolayısıyla bu sonuçlar fotoyaşlanmayı azaltan bir etkiyi işaret etmekte.

Derinin hematoksilen-eozin ve Masson trikrom boyamalarında, hasarlı alanda dermis kalınlığını artırmada ve kollajen yenilenmesini uyarmada benzer bir etkiye sahip oldukları gözlenmiş. Deriden yapılan nem ölçüm değerleri iki grupta da MKH'den daha iyi düzeyde ölçülmekte ve hücre tedavisine göre daha hızlı bir şekilde hasarı onardıklarını göstermiş. Ayrıca dokuların incelenmesiyle MKH-s'ın immünbaskılama, epidermisin onarımı ve anjiyogenez üzerinde üstün bir etki sürdürdüğü ortaya konulmakta. Bu durum, MKH-s'in laminin, TGF-β ve VEGF'nin daha yüksek içeriğinin yanı sıra sitokinleri transkripsiyonel düzenleme yetkinliğiyle ilişkilendirilebilir. Bu çalışma sonuçlarıyla hem MKH-s hem de MKH-eks'in MKH'lere benzer şekilde hafif cilt hasarının onarımını güvenli ve etkili bir şekilde desteklediği ortaya çıkmakta. Bu çalışma, hücresiz tedavide kullanılan aktif faktörlerin yelpazesinin genişletilmesi için bir kapı aralamakta ve rejeneratif tıpta benzer ürünlerin geliştirilmesi için bir referans sağlamakta.

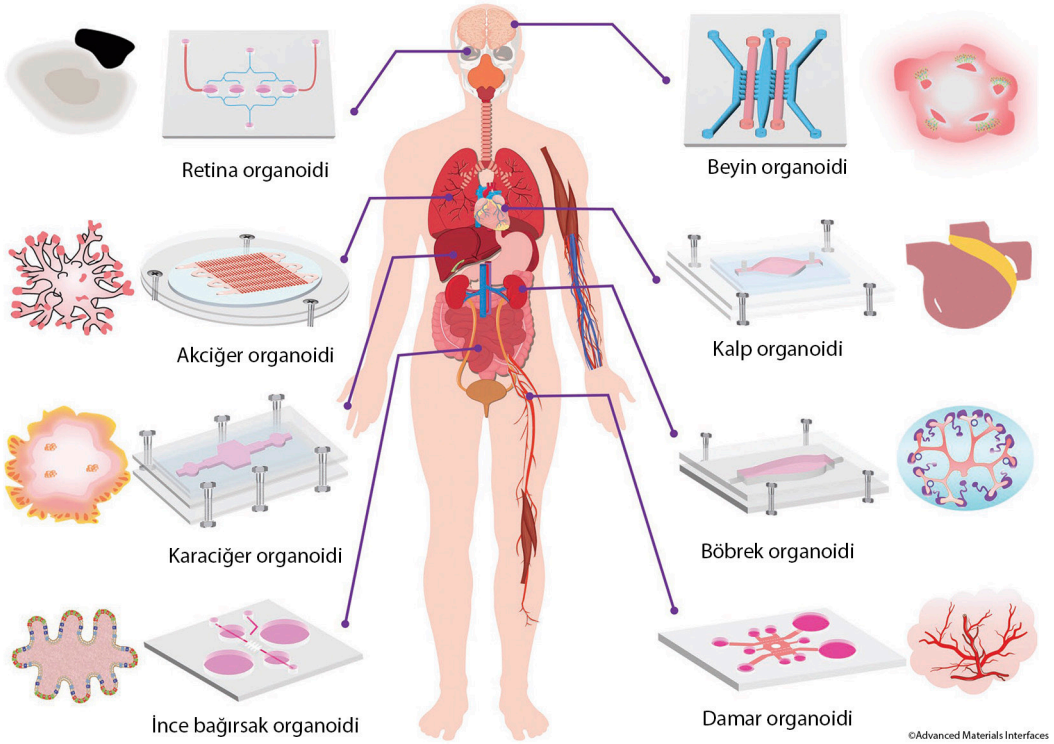
Teknik ve Uygulamalar

İrem İnanç

Yeni Nesil Organoidler İçin Mikroakışkan Teknikleri.

Organoidler pluripotent, uyarılmış pluripotent ya da erişkin kök hücrelerden kaynaklanan çok hücreli yapılar olup organ mimarisini oldukça iyi şekilde taklit edebilmekte. Fakat bu yapılarda damar-immün sistemi ve in vivo koşullara uygun hücre-hücre dışı matriks arasındaki kompleks ve dinamik etkileşimlerinin olduğu bir mikroçevre bulunmamakta. Mikroakışkanlarda organlardan ilham alan mikroakışkanlarda geliştirilen organoidler yeni nesil organoid sistemlerini oluşturmakta ve in vivo koşullardakine benzer bilgiler sunmakta. **Advanced Materials Interfaces**'de yayınlanan derlemede [Gong ve ark., Adv Mater Inter, 2022] konusu edilen yeni nesil mikroakışkanlarda geliştirilen organoid sistemlerini sizlere özetlemeye çalışacağım.

Rejenerasyon yeteneği olmayan retina için oluşturulan organoidlerde mikrogliya, damar hücreleri, interfotoreseptör matriksinin ve retina pigment epitelinin olmayışı; retinanın gelişimi, işlevi ve ilaç yanıtlarının analizleri gibi verilerde eksiklikler yaratmakta. Oysa mikroakışkanlarda oluşturulan retina organoidleri iyi gelişmiş bir morfolojiyle oküler mikroçevreyi



çok daha iyi taklit edebilmekte [Abdolvand ve ark., Biotechnol J, 3: e1800323, 2019]. Bunlarda progenitör hücreleri daha yüksek oranda gelişmekte, daha kalın retina pigment epiteli oluşmakta ve statik hücre kültür sistemleriyle karşılaştırıldığında daha düşük oksitatif stress izlenmekte [Akhtar ve ark., Stem Cell Res, 101491, 2019]. Ayrıca insan retinasını taklit eden çok katmanlı mikroakışkan sistemle besin ve metabolitlerin geçişi başarılı bir biçimde tasarlanmış [Achberger ve ark., Elife, 2019].

Kalp ile ilişkili organoidlerde; sinirler, dört kalp odacığı, giriş ve çıkış yolları gibi doğal bileşenlerin eksikliği bulunmakta. Mikroakışkan üzerindeki kalp organoidleri, fiziksel, elektriksel, biyokimyasal ve gerçek zamanlı sensörlerin de yer aldığı kalp mikro-ortam parametrelerinin izlenebildiği sistemler olarak karşımıza çıkmakta [Gupta ve ark., J Electroanal Chem, 53-62, 2016; Lind ve ark., Lab Chip, 21: 3692-3703, 2017; Qian ve ark., Lab Chip, 10: 1732-1739, 2017]. Ayrıca spontan ve senkronize kasılma işlevine sahip olan yeni nesil kalp organoidleriyse mikroakışkanda endotel-miyokardiyum platformu olarak geliştirilen sistemler arasında [Zhang ve ark., Biomaterials, 45-59, 2016].

Mikroakışkanda geliştirilen böbreklerde, damar ağının oldukça gelişkin olduğu, ilaç gelişim teknolojilerinde ve böbrek hasarı için yeni biyoişaretleyicilerin belirlenmesinde önemli olduğu ortaya konmakta [Gong ve ark., Advanced Materials Interfaces, 2022]. Mikroakışkanda karaciğer teknolojisinde; karaciğer kordonlarının mimarisi, sinüzoid duvarına benzer morfoloji, hepatositlerin kutuplaşması ve albumin sentezlenmesi gibi önemli işlevleri beraberinde getirmekte [Wang ve ark., Lab Chip, 23: 3606-3616, 2018].

Mikroakışkan sistemde üzerinde yapılan bağırsak organoidleri ise Matrijel© kaplı membran üzerinde geliştirilirken birbirine paralel mikro-odalar sayesinde kayma gerilimi ve sıvı akışı sağlanmakta [Workman ve ark., Cell Mol Gastroenterol Hepatol, 4: 669-677 e662, 2018]. Aynı zamanda permeabilite, emilim kapasitesi ve salgılama işlevleriyle ilgili gerçek zamanlı görüntülemeler vermekte [Kasendra ve ark., Sci Rep 1: 2871, 2018]. Ayrıca bağırsak mikrobiyomu içeren insan bağırsak epiteliyle entegre olan mikroakışkanda ise oksijen gradyanlarının ve bağırsak bariyeri işlevinin eşzamanlı kontrolüne ve gerçek zamanlı izlenmesine olanak sağlamakta. Bunun yanında iç ve dış sıvı akımına izin vererek oluşturduğu çok katmanlı mikroakışkanda gelişen bağırsak organoidlerinde, hücresel ve metabolik artıkların uzaklaştırılması da başarıyla sağlanmakta [Sidar ve ark., Lab Chip 20: 3552-3562, 2019].

Bunların dışında hastalık modellemede mikroakışkanlarda oluşturulan beyin organoidlerinde prenatal alkolün etkisi [Zhu ve ark., Integr Biol 12: 968-978, 2017], akciğer, kalp ve karaciğer organoidleri bir mikroakışkanda birleştirilip ilaç ve toksik ajan etkileşimleri araştırılmış [Skardal ve ark., Sci Rep 1: 8837, 2017]. Ayrıca organoidlerin en büyük eksikliklerinden olan damarlanmayla ilgili mikroakışkanlarda geliştirilen organoidler endotel hücreleriyle bir araya getirilmekte [Zhang ve ark., Lab Chip 3: 473-488, 2021]. Öyle gözüküyor ki, doğal dokuların laboratuvarda taklit edilmesinde mikroakışkan yapıdaki organoidler birçok fizyolojik ve patolojik sürecin anlaşılmasında önemli ip uçları verecek.

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Bilge Serdaroğlu

İskemik Kalp Hastalıklarında Hücresiz Tedaviler!

Kardiyovasküler hastalıklar küresel çapta en önde gelen ölüm nedenleri arasındadır. Ancak **iskemik kalp hastalıklarının** (**İKH**) tedavisine yönelik kan akışını yeniden sağlayan girişimler, kalbin yeniden şekillenmesini azaltan farmakolojik tedaviler ve cerrahi yaklaşımlar klinik belirtileri tamamen iyileştirme yeteneğinden henüz yoksundur. Miyokard dokusunun hasarı, İKH tedavisinde en önemli engel olmayı sürdürmektedir. Kök hücre tedavisi, **miyokard enfarktüsü**nden (**MI**) sonra sağlam kardiyomiyositlerin ortaya konması açısından umut verici bir strateji olarak kabul edilebilir. Kök hücrelerin tedavi edici işlevlerini göstermesinde parakrin mekanizmaların rolleri gösterilmiştir. Bu parakrin etkiler, hücresiz tedaviler yoluyla kalbin rejenerasyonunu olumlu yönde değiştirebilmeleri nedeniyle araştırmacıların dikkatini çekmektedir. Hücresiz tedaviler kök hücre tedavilerinin faydalı etkilerini taklit ederken, aynı zamanda kök hücrelerin klinik kullanımlarına ilişkin bazı sınırlamaları ve olumsuzlukları da azaltabilir. Hücresiz tedavilerde kalp; büyüme faktörleri, sitokinler, mikroRNA'lar (miRNA), ilgili genler, hücre dışı veziküller ve kök hücrelerden elde edilen koşullu ortamın iş birliğiyle yenilenir. Dokulardaki varlıkları, içsel onarım mekanizmalarının aktivasyonuna yol açar; miyokardiyal koruma, neovaskülarizasyon ve yerleşik kalp kök hücrelerinin farklılaşmasının uyarılması gibi çeşitli süreçlerde rol oynar.

Hücre dışı veziküller (**EV**), **ekzozomlar** (**EX**) ve **mikroveziküller** (**MV**) olarak adlandırılan hücre dışına salgılanan mikro yapılara göz atacak olursak; MV 0,1-1 µm boyutunda, proteinler, mRNA'lar, düzenleyici miRNA'lar ve mitokondriyon gibi sağlam organeller içeren ve hücre zarından köken alan yapılardır. EX çapı ise 30-100 nm'dir ve hücre içindeki multiveziküler cisimlerden köken alırlar. Bağışıklık tepkileri, hücrelerin yaşamını sürdürme mekanizmaları ve hücreler arası iletişim gibi hücre sinyallerine aracılık eden proteinler, RNA'lar ve miRNA'lar taşırlar. EX, kök hücreler (mezenkimal, kalp ve embriyonik kök hücreler), kardiyomiyositler ve fibroblastlar gibi olgun hücreler ve patolojik koşullara maruz kalan hücrelerden elde edilebilir. EX'in kökeni, mikroçevredeki biyolojik davranışlarını etkiler. Kalp rejenerasyonu için kullanılan diğer hücre temelli tedavilerle karşılaştırıldığında, EX çok sağlamdır; anöploidi riski yoktur ve immün red olasılığı düşüktür. **Adamiak ve ark**.'nın çalışmasında uyarılmış pluripotent kök (uPK) hücrelerden elde edilen EV, uPK hücrelerine kıyasla daha üstün kardiyak onarım sağlamış ve uPK hücrelerinin nakli teratom oluşumuna neden olurken, bu hücrelerden elde edilen EV'nin enjeksiyonları güvenli bulunmuştur [Adamiak ve ark., Circ Res 122: 296–309, 2018]. İKH'de EV ile yapılan tedavilerde hücrede AMPK/mTOR, Akt/ mTOR ve Wnt/β-katenin yolaklarının düzenlenmesi yoluyla otofajinin uyarıldığı ve apoptozun önlendiği gösterilmiştir. Bu nedenle, EV'nin klinik kullanımı, iskemik lezyonlarda kardiyomiyositlerin artan sağkalım oranı, miyokardın peri-enfarktüs bölgesinde neovaskülarizasyon, ve kalbin patolojik olarak şekillenmesini azaltması gibi sonuçlar sağlayabilir. EX kullanımındaki bir sınırlılık, retikülonodüler sistemde makrofajlar tarafından temizlenmesidir. Bunu azaltmak ve hedef dokularda EX tropizmini artırmak için biyomühendislik çalışmalarıyla ligandlar oluşturularak bu parçacıkların yüzeyini değiştirme fikri ortaya çıkmıştır. Bu ligandlar, EX'i hedef dokulardaki spesifik moleküllere veya antikorlara bağlar. EV temelli tedavilerde yan etkiler olmaksızın optimum etkinliğe ulaşmak için optimal dozun, EX uygulanması için uygun zaman penceresinin, tekrarlanan dozların sayısının ve uygulama yolunun belirlenmesi, çözülmesi gereken en önemli konulardır.

Kodlanmayan RNA'lar olan miRNA'lar transkripsiyon sonrası gen ifadesini düzenleyici etkilere aracılık eder. miRNA'lar farklılaşma, çoğalma, büyüme ve apoptoz gibi çeşitli fizyolojik ve ayrıca kanser, Alzheimer ve İKH gibi patolojik süreçleri düzenler. MI durumunda, kalp apopitoz, anjiyogenez ve fibrozis gibi çeşitli patolojik ve fizyolojik süreçlerden geçer. Birkaç miRNA ailesinin engellenmesi veya artırılmasının hücre canlılığını ve anjiyogenezi arttırarak kardiyak dokunun onarımını ve kalbin pompa işlevini artırdığı gösterilmiştir.

Sekretomlar, kök hücreler tarafından salgılanan proteinleri, miRNA'ları, büyüme faktörlerini, antioksidanları, proteazomları ve EX'i ifade eder. Sekretom içeren kültür ortamlarına **koşullu ortam** (**CM**) denir. EX, sekretomların terapötik işlevlerini iyileştirmede vazgeçilmez bir rol oynar; ancak, Sharma ve ark'nın EX'in tek başına uygulanmasının yeterli olmadığını ve maksimum klinik fayda için CM'nin gerekli olduğunu bildirmişlerdir [Sharma ve ark. Circ Res 120: 816–834, 2017].

Adezyon, proliferasyon ve migrasyon gibi temel hücresel etkileri nedeniyle, klinik ve preklinik çalışmalarda İKH'i tedavi etmek için bazı büyüme faktörü ve sitokin kullanılmıştır. Bunlar anti-apoptotik yolları, anjiyogenezi, hücre dışı matriksin yeniden şekillenmesini, kardiyomiyositlerin çoğalmasını ve yerleşik kök hücrelerin uyarımını içeren rejeneratif mekanizmaları uyarabilir. Koroner arter tıkanıklığı sırasında VEGF, PDGF ve FGF-2 gibi büyüme faktörleri anjiyogenezin uyarılmasını sağlayan ve böylece kalbi hipoksiye karşı koruyan önemli bir mekanizmadır.

MI sonrasında yeni damar oluşumunu artırmak için birkaç büyüme faktörü kullanılmışsa da faz I/II klinik denemelerde kalbin rejenerasyonuna ilişkin belirgin ve anlamlı sonuçlar elde edilememiştir. Ayrıca büyüme faktörlerinin kontrolsüz salınımı, yarılanma ömürlerinin zamanla azalması ve büyüme faktörlerinin saf olarak elde edilmesi için yüksek maliyet gibi sınırlamalar mevcuttur. Bu sorunları aşmak için VEGF, FGF ve HGF gibi anjiyopeptidleri sağlayan plazmidlerle gen tedavisi denenmiştir. Hücrelerdeki genetik değişiklikler, anjiyogenez, yerleşik kök hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşması, apopitoz ve ventriküler süreçleri etkileyen büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin ifadesini artırarak etki gösterir. Meng ve ark'nın [Meng ve ark. Cur Gene Ther 18: 125–130, 2018] İKH'de HGF genini taşıyan adenovirüslerin intrakoroner nakliyle gerçekleştirdikleri çalışmada kalp işlevlerinin arttığı görülürken, Kukula ve ark'nın çalışmasında İKH'de intramiyokardiyal uygulanan VEGF-A165/bFGF plazmidin kontrol ve hasta grupları arasında inme, MI ve kardiyovasküler ilişkili mortalite insidansının benzer olduğu sonucu ortaya çıkmıştır [Kukula ve ark. Am Heart J 215: 78–82, 2019]. Bu çalışmalarda herhangi bir yan veya ters etki görülmemiştir. İKH modelleri üzerinde yapılan klinik çalışmalardan elde edilen başarılı sonuçlara rağmen, hipotansiyon, tümör anjiyogenezi, şiddetli inflamatuvar tepkimeler, aritmi, hedef dışı yanıtlar ve zayıf gen transferi etkinliği gibi etkiler rapor edilmiş ve büyüme faktörü temelli tedavilerin klinik uygulamalarını zorlaştırmıştır.

İKH için EV'nin mevcut klinik denemeleri arasında henüz EX, CM ve miRNA'ların akılcı klinik kullanımı mevcut değildir. Özetle; hücresiz tedaviler umut verici yaklaşımlar olsa da etkinliğini değerlendirmek için daha fazla preklinik ve klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

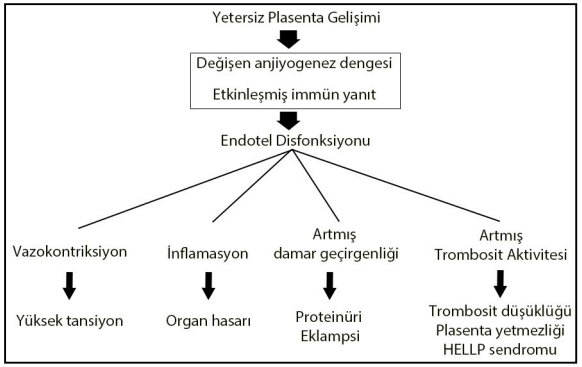
İbrahim Alptekin

Preeklampsinin Patogenezinde Mezenkimal Kök Hücrelerin Rolü Olabilir mi?

Anne ile fetüsü birbirine bağlayan yaşamsal yapıları içeren plasenta belirgin ve özel işlevlere sahiptir. Şüphesiz bu işlevlerin yerine gelmesi için plasenta gelişimi sorunsuz ve kesintisiz olmalıdır. Plesentayı oluşturan hücre gruplarının (trofoblastlar, plasenta kökenli mezenkimal kök hücreleri (P-MKH), endotel hücreleri) birbirleriyle iletişiminin sağlanması sağlıklı bir gebeliğin temeli olup bu iletişimin kesilmesi birtakım kusurlara ve önemli bazı hastalıkların gelişimine neden olur. Bu hastalıklardan birisi de bugün halk arasında "Gebelik zehirlenmesi" olarak bilinen preeklampsidir. **Preeklampsi** (**PE**), gebeliğin 20. haftasından sonra meydana gelen, kendisini klinikte hipertansiyon ve proteinüriyle (idrarda protein bulunması) gösterir. Sosyoekonomik düzeyi düşük, gebe takibinin etkin yapılamadığı bölgelerde daha sık görülür. Dünya genelindeki gebeliklerin %5-7'sini etkiler. Gebelik döneminde hem fetüs hem de anne üzerinde birtakım zararlı sonuçlara (gelişme geriliği, ölü doğum gibi) yol açar. Doğum sonrası erken dönemde PE'ye yönelik semptomların ortadan kalkması bizleri plasentanın gelişimi ve sürekliliğiyle ilgili sorular sormaya itiyor ve süreci aydınlatmak için plasentayı oluşturan farklı hücre ve dokuları ve bunların birbirleriyle iletişimini inceleyen araştırmalara teşvik ediyor. PE'nin patogenezine yönelik incelemeler günümüzde de sürüyor.

Preeklampsinin damar kaynaklı bir hastalık olması bir sebep mi yoksa sonuç mu?

Plasentanın oldukça damarlı bir organ olması embriyogenezde erken gelişim aşamalarının (implantasyon, desidualizasyon) çeşitli kök hücre grupları tarafından (mezenkimal kök hücreler, endotel öncüsü hücreler, epitel öncüleri, trofoblast öncüleri) yönlendirildiğini biliyoruz. Plasenta gelişimi esnasında kök hücreler; endotel öncüsü hücreler, endotel hücreleri, immün sistem hücreleri (özellikle desiduadaki doğal öldürücü hücreler), makrofajlar (Hofbauer hücreleri) ve trofoblastlarla iletişim kurar. Yani hücreler yer aldıkları mikroçevrede salgılamış oldukları büyüme faktörleriyle ve ürettikleri hücresel moleküllerle iletişim ve haberleşme (parakrin etki) içine girerler. Bu bağlamda; ***acaba kök hücreler, diğer hücrelerle arasındaki iletişim bozukluğundan kaynaklanan damar gelişimini ilgilendiren bir sorunun ipini mi çekiyor, yoksa gelişen başka bir durum mu hücreleri bu yönde davranmaya itiyor?*** Bu sarmal aydınlatılmayı beklemektedir. Öte yandan bu süreç her ikisinin de içinde olduğu kısır bir döngünün sonucunda gelişiyor olabilir [Zhang ve ark., Front Pharmacol 13: 896531, 2022].



Bugün için PE'nin gelişiminde, hipoksik koşulların dokularda oksidatif stresin gelişimine öncülük ettiğini ve bununla birlikte artan anti-anjiyogenik faktörlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin hasarlı plasenta üzerinden anne kanına salınarak bölgesel ve sistemik inflamasyona yol açtığını, bu durumun farklı doku ve organlarda yarattığı **endotel disfonksiyonu** olduğunu kabul ediyoruz. Tüm bu bilinmeyenlerin arasında PE gelişiminde immünitenin yeniden düzenlenmesi de söz konusudur. Görüldüğü üzere, bu çok faktörlü sürecin etkin kontrol edilebilmesi de hastalık sürecindeki immünite, inflamasyon ve anjiyogenez süreçlerinin anlaşılmasıyla mümkün görünmektedir. Buna yönelik literatürde vasküler ve inflamatuvar patogeneze yönelik hastalık modellemelerini içeren in vitro ve in vivo hayvan çalışmaları bulunuyor [Xiong ve ark., Pharmacother 105 1240-1247, 2018; Zhang ve ark., Placenta 121: 61-69, 2022].

MKH, PE'de ne amaçla kullanılmaya çalışılıyor?

Mezenkimal kök hücreler (MKH) yaklaşık 45 yıl önce kemik iliğinden ayrıştırılmıştı. O günlerden bu yana, bu hücre gruplarına yönelik ilgi her geçen gün arttı ve günümüz itibariyle bazı ülkelerde ve bazı hastalılarda standart hücresel tedavi ajanı olarak yerini aldı. PE modellerinde kullanılan MKH, plasentayı oluşturan parçaların farklı bölgelerinden (koryon villusları, desidua, göbek kordonu, amnion sıvısı ve amnion zarı) ayrıştırılabilir. Dolayısıyla toplanan bu hücreler bu bölgelere uygulanarak deney modellerinde doğrudan veya dolaylı yoldan etkileri araştırılıyor.

MKH, PE modellerinde patogeneze yönelik soruşturulan noktalar dikkate alınarak trofoblast invazyonunu ve hayatta kalabilirliğini artıcı etkileri, immün düzenleyici ve invazyon esnasındaki reddi engelleyecek immün toleransı artırıcı özellikleri, oksidatif stresi azaltıcı ve plasental damarlanmanın artırılmasına yönelik anjiyogenezi artırıcı etkileri açısından denenmektedir [Jin ve ark., Front Med (Lausanne) 9: 923334, 2022].

Yine de MKH kullanımına yönelik birtakım uzun vadeli endişeler sürüyor. Bunlardan öne çıkanlar, hücrelerin ilgili çevreye uygulanması sonrası proliferatif ve in vitro etkilerinin azalması, tromboz riskindeki artış ve az da olsa alıcıda immün red reaksiyonuyla karşı karşıya kalınmasıdır. Bugün bu endişeleri gidermek için deneysel tedavilerde MKH'den daha güvenli olan bu hücrelerden ayrıştırılan ekzozomların kullanılmasıdır. Hücreler arası iletişimde etkili oldukları düşünüldüğünde bu hücresel ürünlerin kullanımı alternatif tedaviler açısından umut verici olabilir. Fakat bu konuda da diğer konularda olduğu gibi ileri ve tekrarlayan tutarlı çalışmalara ihtiyacımız var.

Kök Hücre Biyolojisi

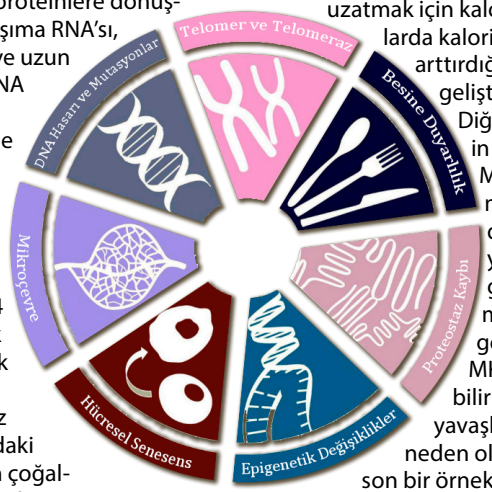
Ezel Erkan

Kök Hücrelerimiz Yaşlandıkça Biz de Yaşlanıyoruz-II...

Bu yazının ilk bölümünü 43. sayıda okuyabilirsiniz.

KHB'nin 43. sayısında kök hücrelerin yaşlanmasında etkili olan moleküler mekanizmalardan ve yaşlanma faktörlerinden söz etmiştik. Yeni sayıda kök hücre yaşlanmasını etkileyen diğer faktörleri ve moleküler mekanizmalarını ele almaya devam edeceğiz. Bu yazımız Mi ve ark'nın bu yıl Stem Cell Reviews and Reports dergisinde yayınladıkları derlemeyi [Mi ve ark, Stem Cell Rev and Rep, 2022] esas almaktadır. Yaşlanmada etkili diğer bir faktör de kodlanmayan RNA'lardır. Kodlanmayan RNA başlığı altındaki RNA türleri proteinlere dönüşmeyen ve ribozomal RNA, taşıma RNA'sı, küçük nükleer RNA, miRNA ve uzun kodlamayan RNA'yı içeren RNA moleküllerini ifade eder. Bu moleküller, genlerin ifadesine aracılık eden transkripsiyon sonrası süreçleri düzenler. Hücre dışındaki miRNA'lar hücre yaşlanmasını düzenlemesinde bir dizi salgı işlevini yerine getirir. miR–34 farklılaşmayı azaltır ve kemik iliği kaynaklı mezenkimal kök hücrelerin (Ki-MKH) yaşlanmasını uyarır. İnsanda adipoz dokusundan türetilen MKH'daki miR–486 p–5p ise hücrelerin çoğalmasının durmasında (replikatif senesens) aşırı ifade edilir ve erken yaşlanmaya neden olur. Mi ve ark'nın derlemesinde miRNA'lara ilişkin sayısız örnek sunulsa da burada söz edeceğimiz son örnek miR–141 p–3p ifadesinin histon asetilasyonuna bağlı olduğu ve insanda MKH yaşlanmasında arttığının ortaya konulmuş olması. Uzun kodlanmayan RNA'lar (lncRNA) da hücresel yaşlanmada önemlidir ve bir çalışmada yaşlı farelerden izole edilen MKH'de çoğalmanın azaldığı, lncRNA–p21 düzeyinde artış olduğu gösterilmiş; susturulmasının ise hücre büyümesini arttırdığı ortaya konulmuştur [Xia ve ark. Mol Med Report 16:7039-7047, 2017].

SIRT protein ailesi de yaşlanma sürecinde etkili diğer önemli bir faktördür ve evrimsel olarak korunmuş histon deasetilaz ve ADP–ribo-ziltransferaz proteazlarının sınıfındandır. SIRT1, MKH'nin çoğalmasını ve farklılaşmasını sürdürmede ve yaşlanmayı düzenlemede önemli rol oynar. SIRT1'in susturulması, Kİ-MKH'de hücre büyümesini yavaşlatır, hücre yaşlanmasını hızlandırır. SIRT3'ün aşırı ifadesiyse süperoksit dismutaz ve katalaz ifadesini etkin hale getirerek ROS'un neden olduğu hasarı iyileştirir ve hücre apoptozunu azaltır. SIRT6 ise DNA hasar onarım sürecini etkileyerek genom kararlılığını sağlar.



Hücre hasarını azaltmak ve kök hücre nişini korumak için enerji metabolizması yollarının düzenlenmesi kök hücrelerin işlevini ve dokuların homeostazısını desteleyebilir. Bu nedenle hücre metabolizması yaşlanmada etkilidir ve yaşamı uzatmak için kalori alımını kısıtlar. Çalışmalarda kalori kısıtlamasının hücre sayısını arttırdığı ve kök hücrelerin işlevlerini geliştirdiği ortaya konulmuştur. Diğer taraftan yaşlanmanın ve in vitro pasaj sayısındaki artışın MKH tarafından üretilen ROS miktarını arttırdığı ve bunun da çoğalma ve farklılaşma yeteneğine zarar verebildiği görülmüştür. Ölümcül olmayan ROS düzeyi ise insan göbek kordonundan türetilen MKH'nin DNA sentezini azaltabilir ve hücre proliferasyonunu yavaşlatarak hücre yaşlanmasına neden olur. Hücre metabolizmasına son bir örnek olarak azalan mitokondriyon sayısının, kök hücre fonksiyonunda yaşlanmaya bağlı değişikliklere neden olabildiği de verilebilir.

Kök hücreler protein homeostazısının sağlanması ve hasarda ortaya çıkan bileşenler birikmesini önlemek için proteostaz aktivitesi gibi farklı mekanizmalar kullanabilir. Kök hücreler hasarlı proteinleri ve mitokondriyonları asimetrik bölünmeyle devre dışı bırakabilir. Yaşlanan hücrelerde asimetrik bölünmeyle hücrenin kutuplaşma yeteneğini azalır ki, bu bir yaşlanma özelliği olarak kabul edilir. Kök hücreler ayrıca yüksek düzeyde otofaji ve proteazom aktivitesini koruyarak hasarlı proteinleri ortadan kaldırabilir. Çalışmalarda insan kaynaklı embriyonik kök hücreleri yüksek proteazom aktivitesi göstermiş ve dinlenme evrelerinde üretilen hücresel atıkları kaldırmak için otofajiyi aktive etmiştir. Çalışmalar otofaji hasarıyla kök hücre tükenmesi ve yaşlanması arasında korelasyon olduğunu gösterir niteliktedir. Yaşlanmada etkili son faktör ise kök hücrelerin özelliklerini ve işlevlerini korumada kritik bir role sahip olan kök hücre nişinin bozulması ve/veya yaşlanmasıdır. Hücre yapışmasını düzenleyen faktörlerin sayısında azalma, mikroçevrede bulunan destekleyici hücrelerin yaşlanma sonrasında kök hücrelere uygun morfogenez ve büyüme faktörlerini gönderememesi, iç ve dış mikroçevredeki glikoz konsantrasyonunun bozulması ve sirkadiyen saatin düzgün ilerlememesi nişin bozulmasında etkilidir ve mikroçevredeki kök hücre sayısını ve yaşlanmayı etkiler.

Özetle, vücudun kök hücreleri somatik hücrelerin sürekli yenilenmesini sağlayabilir ve yaşlanmaları yaşamdaki yaşlanmanın temel nedeni olabilir. Mi ve ark'nın derlemesinde hücresel yaşlanma, DNA hasarı ve mutasyonları, telomer ve telomeraz, epigenetik değişiklikler, mikroçevre, düzensiz besin, hücrenin kutuplaşması ve proteostaz olmak üzere kök hücre yaşlanmasının 7 ayırt edici özelliğinden söz edilmiş. Sonuç olarak; kök hücre yaşlanmasının moleküler mekanizmalarının ortaya çıkarılması ve yaşlanma mekanizmalarının incelenmesi özellikle yaşlanmayı önleyici stratejiler geliştirilmesi ve kök hücrelerin klinik ve terapötik uygulamalarının artması açısından oldukça önemlidir.

Kök Hücre Bülteni'nin Size Düzenli Olarak Ulaşması İçin Abonelik Formunu Doldurup Göndermeyi Unutmayınız...

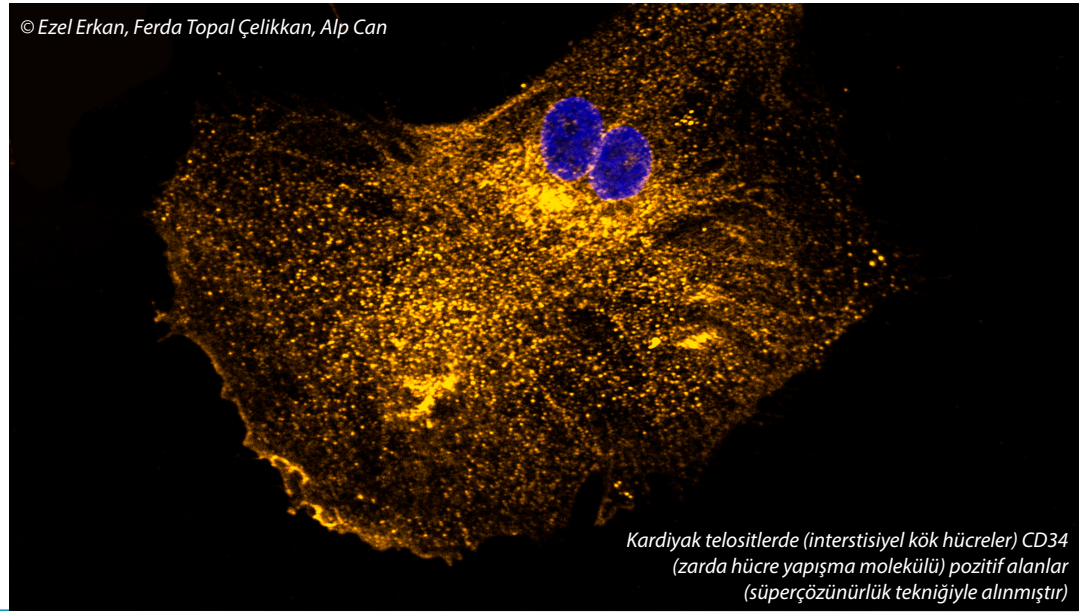
www.kokhucrebulteni.com

Kök Hücre E-Bülteni **Sayı: 44 (Ekim-Kasım-Aralık 2022)**

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)
İbrahim Alptekin (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)
Bilge Serdaroğlu (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)
Prof.Dr. Pınar Yılgör Huri (Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü)
İrem İnanç (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)
Doç.Dr. Ferda Topal Çelikkan (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

AYIN FOTOĞRAFI



Kardiyak telositlerde (interstisiyel kök hücreler) CD34 (zarda hücre yapışma molekülü) pozitif alanlar (süperçözünürlük tekniğiyle alınmıştır)