ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

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

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 45
Ocak-Şubat-Mart 2023

Editör'den

Alp Can

Cumhuriyetimiz 100 Yaşında...

KHB'nin **45. sayı**sıyla hepinize merhaba.

Takvimler artık 2023 yılını göstermeye başladı. Çok gururluyuz; Cumhuriyetimiz 100 yaşında. Başta büyük önder Atatürk olmak üzere Türkiye'de özgürlüğün ve bilimin filizlenip yaygınlaşmasına öncülük eden herkese şükran ve minnet borçluyuz.

Ülkemizde bilimin öğretilme tarihi yeni sayılmasa da bilimsel araştırma yapma alışkanlığımız yeni sayılır. 1827'den bu yana tıp fakülteleriyle başlayan insan organizmasını öğrenme süreçleri gerçek anlamda 1950'li yıllardan sonra ancak araştırma tanımına uyan bir şekle bürünüyor. Yeni kurulan üniversiteler bilimin yaygınlaşmasının lokomotifi oluyor. Bir başka değişle biyolojik bilimlerde araştırma yapma tarihimiz henüz 70-80 yılla sınırlı.

Bu sayımıza **KHB**'nin son dönemde çok çalışan yazarlar damga vurdu. İlk olarak **Dr. Ekin Baysal** birisi ABD-İngiltere diğeri İsrailde olan iki embriyo merkezinin yayınladıkları ve ortak sonuçları olan çalışmaları **KHB** okurları için yorumladı. Fare embriyoları artık oldukça ileri bir gelişim aşaması olan 11. güne kadar kültüre edilebiliyor. İkinci olarak Boston'daki yazarımız **Dr. Hakan Coşkun** geçenlerde Harvard Üniversitesi tarafından verilen Warren Alpert Ödülüne layık görülen Dr. Uğur Şahin ve Dr. Özlem Türeci'nin ödül törenine katılarak izlenimlerini bizlerle paylaştı. Ardından **Dr. İbrahim Alptekin** az bilinen bir anatomik bölge olan entezis alanında yapılan önemli bir araştırmayı özetledi. Travmaya çok maruz kalan bu bölgelerin aydınlatılması doku yenilenmesi açısından çok önemli olacaktır. Benzeri şekilde, **Dr. Bilge Serdaroğlu** yaşlanan kaslardan sorumlu sinyal yollarını irdeleyen bir çalışmayı **KHB** okurları için özetledi. **Doç. Dr. Açelya Yılmazer** dünyanın iPKH konusunda geldiği yeri ve bundan sonra alınacak önlemler konusunda Cell Stem Cell'de yayınlanan ve ISSCR'ın da görüşlerini içeren bir yazıyı **KHB** için özetledi. Son olarak, organoid yazılarıyla yıllardır **KHB** ailesinde olan **Dr. İrem İnanç** bu kez nakledilmiş beyin organoidlerinin hastalık modellemesinde kullanımları üzerine olan bir yazıyı **KHB** okurları için hazırladı.

Tüm yazarlarımıza çok değerli katkıları için teşekkür ediyoruz.

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

KHB'nin **46. sayı**sında buluşuncaya kadar mutlu ve sağlıklı kalın...

Haberler-Yorum

Ekin Baysal

Yumurta ve Sperm Olmadan Oluşan Fare Embriyoları: Neden ve Sırada Ne Var?

Memelilerde üremenin tarifi basittir; bir yumurta alın, sperm ekleyin ve bekleyin. Ancak iki çalışma artık bunun başka bir yolunun daha olduğunu gösteriyor. Doğru koşullar altında kök hücreler bölünebilir ve kendi kendine düzenlenerek bir embriyo oluşturabilir. Cell [Tarazi ve ark. Cell 185, 3290–3306, 2022] ve Nature [Amadei ve ark. Nature 610, 143-153, 2022]'da yayınlanan iki makalede, hiç olmadığı kadar uzun süre -8,5 gün boyunca- yapay fare embriyolarının kültüre edilebileceği bildiriliyor. Embriyolar; atan bir kalp, bağırsak tüpü ve hatta sinir katlantıları gibi farklı sistemlere ait yapılar geliştirebilecek kadar büyütülebiliyor. Gerçi süreç henüz mükemmel olmaktan uzak. Hücrelerin sadece küçük bir kısmı bu özelliklere sahip ve tamamen doğal bir embriyoyu taklit edemiyor.

Devamı 5. sayfada

Haberler

Hakan Coşkun

Covid-19 mRNA Aşısının Öyküsünü Birinci Ağızdan Dinledik!

Covid-19 mRNA aşısının mucitleri **Prof. Uğur Şahin** ve **Prof. Özlem Türeci** Nobel ödülü haricinde neredeyse bütün bilimsel ödüllere layık görüldü. O ödüllerden bir tanesi de geçtiğimiz aylarda Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde verilen **Warren Alpert Vakfı Ödülü** idi. Ödül töreni öncesinde bir sempozyum yapılacağı ve bu sempozyumda Dr. Şahin ve Dr. Türeci ile birlikte ödülü paylaşan BioNTech şirketinin başkan yardımcısı ve mRNA'lar üzerine oldukça önemli çalışmaları olan **Prof. Dr. Katalin Karikó**, mRNA'ların protein ifadesinin artırılmasına yönelik çalışmaları ve bu çalışmalarıyla Covid-19 mRNA aşısına katkı sağlayan Pennsylvania Üniversite'sinden **Prof. Drew Weissman** ve Covid-19 mRNA aşısı onayı alan iki şirketten diğeri olan Moderna'nın genel müdürü **Dr. Eric Huang**'ın bir konuşma yapacağı söylendi.

Ödül töreni Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi dekanı **Prof. George Delay**'in açılış konuşmasıyla başladı. Ardından Dr. Karikó, 1960'lardaki keşfinden günümüze kadar mRNA'lar hakkında yaptığı çalışmalardan söz etti. mRNA'ların biyokimyasına adanmış bir ömür… Sonrasında ise Dr. Weissman, lipid ajanlar yardımıyla mRNA'ların hücre içine taşınmasına ve bu teknolojinin klinik çalışmalarda, özellikle de kanser hücrelerine yönelik çalışmalarda etkili olabileceğini gösteren bir sunum yaptı. Her iki sunum esnasında paylaşılan anı fotoğraflarından, Dr. Karikó, Dr. Weissman ve Dr. Şahin'in tanışıklıkları ve bilimsel ortaklıklarının yıllar öncesine dayandığını anladık. Sadece bu iki sunum bile mRNA aşısının arka planında yıllara dayanan bir araştırmanın olduğunu anlamamıza yettiğini düşünüyorum.

Dr. Şahin konuşmasında uzun zamandır üzerinde çalıştıkları kanser aşıları hakkında bilgi verdi. Bilindiği gibi günümüzde kimerik antijen reseptörü T (KAR-T) hücreleri kullanarak bazı kanser türlerine yönelik tedavi girişimleri uygulanmakta. Bu teknik teoride çok verimli gibi görünse de hastalara uygulandığında herkeste aynı verimliliği göstermediği çeşitli çalışmalarla rapor edildi. Bunun yanı sıra KAR-T hücrelerinin elde edilme yöntemi de oldukça uzun ve pahalı bir süreç. Sürecin uzun olması da tedavi verimliliğini düşürmekte. Dr. Şahin ve ekibinin geliştirdiği mRNA aşılarıyla KAR-T hücrelerini laboratuvar koşullarından ziyade vücut içinde yapmak mümkün. Özetle kimerik reseptör proteinini kodlayan mRNA'ları vücuda aşılayarak T hücrelerini KAR-T hücrelerine dönüşmesi sonucunda, bu hücrelerin kanserli hücreleri tanıyarak yok etmesi hedefleniyor. Oldukça ümit verici olgu sonuçlarını da paylaşan Dr. Şahin, mRNA aşılarının ilerlemiş kanser hastalarında maalesef etkili olmadığını, kanserin erken döneminde yapıldığında daha etkili olduğunu paylaştı. Sorulan bir soruya yanıt olarak, hastalara birden fazla dozda aşı yapılmasının gerekebileceğini, ama kesin bir sayı olmadığını, bu sayıların hastanın tedaviye vereceği yanıta göre değişebileceğini söyledi. Yine başka bir soruya yanıt olarak, mRNA aşının tek başına değil de immünterapi ile desteklendiğinde daha etkili olabileceğini belirtti.

Covid-19 mRNA aşılarını ise Dr. Türeci'den dinledik. Aslında yıllardır kanser tedavisine yönelik mRNA aşılarının geliştirilmesi üzerine çalıştıklarını, pandemi sürecindeyse bu çalışmaları Covid-19 virüsü üzerine yoğunlaştırdıklarını belirtti. Arşimed'in meşhur hamam hikayesini bilirsiniz. Siz, bilime ne kadar hazırsanız, bilim size o kadar yakındır. Her ne kadar pandemi 2019 yılında başlasa da virüsü tanımlayan veriler 2020'nin ilk aylarından başlayarak

bilim dünyasıyla paylaşılmaya başlandı. 2020 Ocak ayında SARS-CoV-2 virüsünün genetik yapısı çözüldükten sonra Şubat ayında klinik öncesi çalışmalara başladıklarını söyledi. Mayıs ayında faz 1/2, Ağustos ayının başında ise faz 2/3 klinik çalışmalarının tamamlanmasının ardından Ekim-2020'de resmi başvuruları yaptıklarını belirtti. Ve bilindiği gibi Aralık 2020'de BioNTech/Pfizer mRNA aşısı olarak Amerika Birleşik Devletleri başta olmak üzere birkaç ülkede uygulanmaya başlandı. Yüksek kapasitede aşı üretimine lojistik problemlerin iyileştirilmesiyle geçildiğini belirten Dr. Türeci, şu anda 3 milyar doz aşı üretebilecek kapasitelerinin olduğunu belirtti. Bunun yanı sıra lojistik engellerin olduğu ülkelere de aşı üretim merkezi kurduklarını belirten Dr. Türeci, bu merkezlerin dünyanın her bölgesine gemi ya da demiryoluyla taşınabileceğini, iklim koşulları ve coğrafi zorluklar gibi engellerin bu şekilde aşıldığını söyledi.

Sempozyum, Moderna'nın Genel Müdürü Dr. Eric Huang'un konuşmasıyla son buldu. Bilimden ziyade Moderna şirketinin nasıl doğduğunu ve büyüdüğünü anlattı. Sempozyum başlarken Harvard Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. George Delay salonda kaç kişinin Covid aşısı olduğunu sordu, neredeyse bütün eller havadaydı. Salonda bulunan Dr. Şahin ve Dr. Türeci için en anlamlı ödülün insanların kendilerine duyduğu minnet ve saygı olmalı diye içimden geçirdim.

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

İbrahim Alptekin

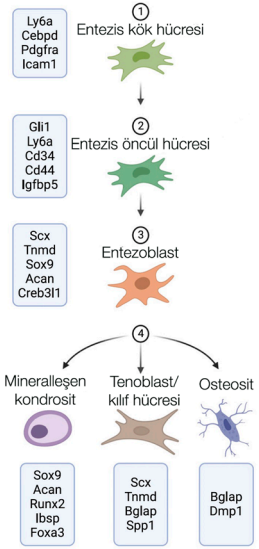
Kemik-Tendon Arası Köprü Oluşturan Özgün Hücrelerle Doku Yenileyici Yaklaşımlar

Kas ve iskelet sistemi hastalıklarından bir grubu "entezopati" olarak bilinen ve ciddi işlev bozuklukları oluşturan hastalık grupları oluşturur. Bu hastalıklar, **entezis bölgeleri**nden köken alır. Peki nedir bu entezis ve bu bölgeleri özel yapan nedir? Entezis bölgeleri kemiklerin tendonlara bağlanma bölgeleridir. Bu anatomik bölge kemik ve tendonların içerdiği bağ dokusundan farklı olarak hem mineralize olmayan hem de mineralize olmuş dokuları barındırır. Bir anlamda özel bir bağ dokusu yapısına sahiptir ve bu iki bölge arasında özelleşmiş bir doku alanı olarak görev görür. Bu özel yapı sayesinde, farklı kemikler ve tendonlar arasında oluşan mekanik stres azaltılır ve kas-iskelet sistemi sağlıklı işlev görür. Ayrıca entezis bölgelerinde gelişen hasar sonrasında bölge dokuları yenilenmez, bu nedenle dokuların bağlanması zayıflar ve tendon kopmaları meydana gelir. Bu kopmalar genellikle cerrahi girişimlerle düzeltilir. Ancak günümüzde bile bu bölgelere uygulanan operasyonlar yeterince etkili olamıyor ve cerrahi sonrası iyileşme oranları düşük, tekrar etme oranları yüksek kalıyor. Tüm bu özellikler ve elde edilen sonuçlar, entezis bölgelerini, yenileyici tıp yaklaşımını denemek için çekici ve ilginç bir hedef yapıyor. Ancak travmalara çok sık maruz kalan ve yenilenme özelliği pek bilinmeyen bu özel bölgelerde nitelikli ve etkin bir şekilde kök hücre uygulanması için bölge stromasının daha iyi tanımlanması, buradaki hücre gruplarının ve dağılımlarının anlaşılması gerekiyor. Cell Stem Cell dergisinin Aralık 2022 sayısında Columbia Üniversitesinden **Dr. Fei Fang ve ark**. buradaki hücrelerin tiplerini ve atasını belirlemiş gözüküyor. [Fang ve ark, Cell Stem Cell 29, 1669–1684, 2022]. Tek gen transkiptom analizlerinde entezis stroması öncü hücreleri, pre-entezoblastlar, entezoblastlar, mineralize kondrositler, tendon kılıf hücreleri ve osteositler olarak tanımlanan altı farklı mezenkimal stroma hücresi grubunun olduğu gösterilmiş durumda (*Şekil*). Bu hücrelerden GLİ$^+$ entezis öncü hücrelerinin diğer beş hücre grubunun atası olduğu ve diğer hücrelere kaynak oluşturduğu bilinmekte.

Entezis Hücreleri Tam Olarak Nedir ve Nasıl İşlev Görür?

Bu hücreler üzerinde yapılan ayrıntılı çalışmalar, kök hücrelerde tespit edilen Ly6a, CD44, CD34 ve PDGFRα moleküllerini yoğun oranda ifade ettiklerini göstermiş ve tıpkı diğer dokulardaki kök hücreler gibi multipotensi ve klonojenik özellikleri olduğu sergilenmiştir. İn vitro farklılaştırma çalışmalarında kondrojenik ve osteojenik dönüşümün varlığı adipojenik değişimin ise olmaması bunu desteklemektedir. Yani, ilgili nişin özelliklerinden etkilenerek farklılaşma özellikleri gösterirler. Bu süreçte entezis bölgesinin gelişiminde farklı hücrelere dönüşerek etki gösterirler. Peki, Nasıl?

Entezis alanın gelişimi birçok süreci barındırır. Bölgenin içerisinde hücre farklılaşması, bağ dokusu ve liflerin gelişimi, kıkırdak ve kemik yapılarının oluşumu ve mineralizasyon süreçleri bulunur. Bu hücre gruplarının, yapılan düzenleyici gen analizlerinde, farklı süreçlerde etkili oldukları, ifade ettikleri transkripsiyon faktörleri dikkate alınarak Fang ve ark. tarafından gösterilmiştir. Yani, bir soyun ileri gelişiminin varlığı dikkati çekmektedir. Yapılan soy izleme analizlerinde ise bütün dönemlerde, tüm hücre gruplarının oluştuğu, ama gerçekleşen sürece göre farklı hücre grubunun etkinlik kazanarak ilgili transkripsiyon faktörlerinin etkinli,k kazandığı görülür. Yani öncü hücreler, diğer hücrelere farklanarak entezis bölgesinin gelişiminin tüm basamaklarında rol alırlar.



Entezis hücrelerinin farklılaşması

Hücreler Entezis Bölgesine Nakledilerek Yenileyici Tedavinin Yolu Açılabilir mi?

Yeni doğmuş sıçanlarda yapılan erken dönem çalışmaları entezisin iyileşmesinde bu hücre gruplarının saptandığını, kontrol gruplarına göre daha etkili bir hücrelararası matriks oluşumu, mineralizasyon, kondrosite farklılaşma görüldüğü ve bunlarla birlikte mekanik etkinlik açısından olumlu sonuçların olduğu izlendi. Fakat erişkin kemik ve tendonlarından ayrıştırılan GLİ$^+$ hücre gruplarıyla yapılan çalışmalarda farklı sonuçların olması, üstelik istenilen mineralizasyona ulaşılamaması ve patolojik iyileşmelerin görülmesi tendon yaralanmalarında istenilen sonuçlar için ölcül özellikli entezis hücrelerinin bölgeye özgü özellikler gösterdiklerini düşündürmekte. Bu ümit verici bir sonuç olarak değerlendirilebilir. Entezis öncülerinin bölgenin yapısından dolayı elde edilmesinin oldukça güç olması, bu hücrelerin gelişimin ilerleyen dönemlerinde (geç neonatal dönem) hem de yaşla birlikte farklılaşma ve potensi özelliklerinde meydana gelen azalma, hücrelerin bölgeye uygulanması/ekilmesi sonrası bölgede meydana gelen heterotipik ossifikasyon (istenmeyen kemikleşme), tedavi yaklaşımlarını kısıtlayactır. Bu nedenle hücrelerin sayısının artırılacağı, belki de diğer mezenkimal stromal kök hücrelerden farklandırılacağı ve dokuya daha etkili tutunabileceği bir ekim süreci ve bölgedeki diğer hücreleri de içine alacak yaklaşımların varlığı bölgesel yenileyici tedavilerde araştırmacıların yanıtlaması gereken sorular olacaktır.

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Açelya Yılmazer

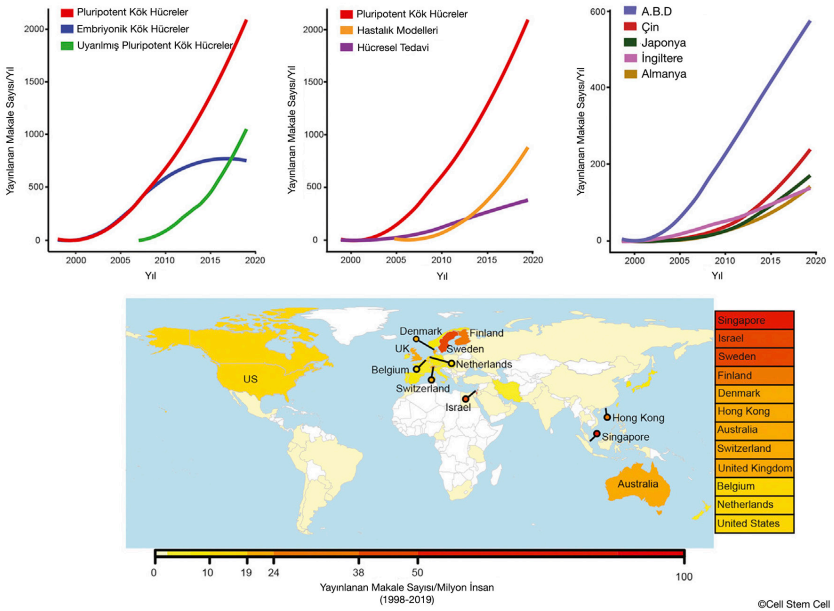
İnsan Pluripotent Kök Hücrelerinde Tekrarlayan Genetik ve Epigenetik Varyantların Sonuçları

İnsan pluripotent kök hücreleri (iPKH) üzerindeki araştırmalar yirmi yılı aşkın süre önce başladı ve bu alanda her yıl yapılan yayınların sayısı tutarlı şekilde artarak bugünkü düzeyine ulaştı. Dünya genelinde iPKH'nin kaydını tutan hPSCreg veri tabanına bakıldığında 4000'e yakın iPKH hattı bulunduğu göze çarpmakta. Ancak, iPKH'nin vücut dışındaki kültürü sırasında genetik ve epigenetik değişiklikler meydana geldiği iyi bilinmekte [Kleiman ve Engle, Cell Stem Cell 28: 1507–1515, 2021]. Dolayısıyla hücre kaynaklarının daha standardize olması için **Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği** (**ISSCR**), iPKH'nin genetik bütünlüğünü sağlamak için kalite kontrol standartlarını yeniden değerlendirmek üzere yeni bir çalışma başlattı. Önerilen standartlar içindeki en önemli hususlardan birisi, kullanılan hücre hatlarının kalitesi ve özellikle davranışlarını değiştirebilen ve araştırma araçları veya terapi platformları olarak faydalarını tehlikeye atabilen tekrarlayan genetik ve epigenetik varyantların varlığı olarak belirlenmiş durumda. Bu noktadan yola çıkarak, **Andrews ve ark.** Cell Stem Cell dergisinin 2022 Aralık sayısında bir perspektif makalesi yayınladı [Andrews ve ark. Cell Stem Cell 29: 1624-1636, 2022]. Bu makalede, iPKH kültüründe tekrarlayan genetik ve epigenetik varyantların doğası, bunların saptanması için yöntemler ve bunların in vitro veya in vivo hücre davranışı üzerindeki etkileri hakkında bilinenler tartışılmış. Yazarların en çok vurguladığı mesaj: **Hücresel tedavi ürünlerinin, onkojenik varyantlar taşıyan hücrelerle düşük seviyeli kontaminasyonunun potansiyel sonuçları bilinmemektedir**. Bu yazıda, iPKH'den türetilen tedavi amaçlı hücresel ürünlerin güvenlik değerlendirmesine de atıfta bulunarak, kök hücre

ve yenileyici tıp alanının karşı karşıya kaldığı temel zorluklara değinilmekte.

Genetik ve Epigenetik Açıdan Değişken Olan iPKH'lerin Saptanması için Yaygın Kullanılan Yöntemlerin Sınırlamaları Var...

iPKH, in vitro koşullarda sınırsız sayıda çoğalmalarını sağlayan kendini yenileme kapasitesine sahiptir. Bununla birlikte, kültürde uzun süreli çoğaltmak, hücrelerin kültüre uyumunu sağlayan bir dizi genetik değişikliklere neden olur [Kleiman ve Engle, Cell Stem Cell 28:1507–1515, 2021]. Bunların çoğunun, anormal hücrelere büyüme üstünlüğü sağlayarak kültürü yavaş yavaş ele geçirmelerine izin verdiği için tekrar tekrar meydana geldiği bilinmektedir [Halliwell ve ark, Nat Rev Mol Cell Biol 21: 715–728, 2020]. Kültüre edilmiş iPKH'de gözlenen genetik sapmalar arasında, büyük kromozom sapmaları, alt kromozom ve kopya sayısı varyasyonları ve nükleotit nokta mutasyonları yer alır. Bunların tümünü ortaya çıkarabilmek için farklı yöntemler gerekir. Genetik sapmalara ek olarak, iPKH'de epigenetik sapmalar da vardır. En çok çalışılan üç epigenetik anormali, DNA metilasyon modellerindeki değişiklikler, ebeveyn damgalamanın gevşemesi ve X kromozomu inaktivasyonundaki değişikliklerdir. iPKH kültürü üzerinde elde edilecek genetik sapmaların çeşitliliği, saptanmalarında zorluğa neden olur. Çünkü şu anda tek bir yöntem, tüm genetik değişiklik tiplerini yeterli hassasiyet ve doğrulukla eş zamanlı olarak saptayamamaktadır. Bunun yerine, iPKH genomunu kromozom, alt kromozom ve nükleotid dizisi düzeyinde sorgulamak için bir dizi yöntem birlikte kullanılmalıdır.



iPKH'de Tekrarlayan Genetik veya Epigenetik Anomaliler Klinikte Uygulamayı Etkiliyor

Tekrarlayan genetik anomalilerin öncelikle biyolojik etkileri vardır. Literatürdeki pek çok çalışma belirli tekrarlayan genetik anomalilerin, iPKH'den türetilen farklılaşmış hücreler üzerinde hayatta kalma oranını artırabileceğini ve varyant iPKH'den türetilen progenitörlerin farklılaşma kapasitesinin de sınırlı olabileceğini belirtmiştir [Yamamoto ve ark, Stem Cells Transl Med 11: 527–538, 2022]. Hatta, somatik kökenli malign tümörlerin, anormal iPKH'nin farklılaştırılmış türevlerinden kaynaklandığı da gösterilmiştir [Werbowetski-Ogilvie ve ark, Cell 30: 392–404, 2012; Lee ve ark, Cell 161: 240–254, 2015].

Bazı çalışmalar ise, farklılaşma protokollerinin, iPKH kültürü sırasında var olan genetik varyantlardan tamamen farklı olan, sonradan ortaya çıkan tekrarlayan genetik varyantları seçebileceğini göstermiştir. Özet olarak, tekrarlayan genetik anomalilerin, iPKH'nin biyolojik özelliklerini ve bunların farklılaşmış soylarını in vitro ve in vivo olarak değiştirdiği açıktır. Bu sonuç aslında şaşırtıcı değildir, çünkü tekrarlayan anomaliler onları taşıyan hücrelerin normal diploid hücrelerden oluşan bir kültürü geçmesini sağlamak için uyumda bazı üstünlükleri sağlamalıdır.

Bu tür anomaliler, hücreleri ve ortama uyumunu değiştirdiği gibi, hücrelerin klinik uygulamaları açısından da büyük anlam ifade eder. iPKH'de bulunan tekrarlayan genetik anomalilerin çoğu, germ hücreli tümörler ve diğer malignite türleri dahil olmak üzere insandaki bir çok kanserin özelliğidir [Cunningham ve ark, Nat Biotechnol 30: 849–857, 2012]. Hücresel tedavi ürünlerinin potansiyel olarak malign hücrelerle kontaminasyonu klinik kullanım için büyük bir endişe kaynağı oluşturur. Kök hücre türevli terapötiklerde farklılaşmamış hücrelerin saptanması ve ortadan kaldırılması için çok çaba sarf edilmiştir ve bu yöntemlerin farklılaşmamış tümörejenik kök hücreleri de ortadan kaldırması beklenmektedir. Farklılaşmamış hücrelerin saptanması ve in vivo tümörijeniite çalışmaları dahil olmak üzere hücre tedavisi ürünlerinin klinik öncesi güvenlik değerlendirmesini bildiren literatürde güncel çalışmalar da yer almaktadır [Petrus ve ark, Stem Cells Transl Med 9: 936–953, 2020; Piao ve ark, Cell Stem Cell 28:217–229, 2021; Wang ve ark, Sci Adv 6: eaay7629, 2021].

Büyük ölçekli genetik çalışmalar veya doku eşleştirme için iPKH bankalarının geliştirilmesi, genellikle yüzlerce hücre hattı ve üretimini gerektirir. Hücre tedavisinin gereksinimlerini karşılamak için kök hücre büyümesi ve farklılaşma protokollerinin büyük ölçeğe geçirilmesine yönelik yeni teknolojiler sürekli olarak geliştirilmektedir. Çağdaş nükleik asit dizileme protokolleri, genetiği değiştirilmiş hücreleri tespit etmek için bize zengin bir teknik seçeneği sunarken, çoğu değişikliğin biyolojik öneminin yorumlanması, onları saptama yeteneğimizin çok gerisinde kalıyor. Farklı koşullar altında büyütülen ve farklılaştırılan çok sayıda hücre hattının test edilmesi gerekliliğiyle, rutin testlerin maliyeti ve uygulanabilirliği bir sorun haline geliyor. ISSCR şu anda, genetik bütünlüğü değerlendirme standartları da dahil olmak üzere, iPKH hatlarını kullanan araştırmalar için bir dizi standart geliştiriyor. Bu tür standartların uygulanması, sahada kesinliği ve tekrarlanabilirliğini iyileştirmeye yönelik bir yol kat edecektir. Öte yandan, özellikle varyantları saptamaya yönelik tekniklerin duyarlılığına ilişkin sorular devam etmekledir. Bununla birlikte, tekrarlayan genetik varyantların pluripotent kök hücrelerin biyolojik davranışları üzerine bilgimiz de çok sınırlıdır ve özellikle iPKH'nin etkili ve güvenli kullanımlarını sağlamak için bu etkilerin daha iyi anlaşılmasına olan gereksinim acildir.

Teknik ve Uygulamalar

İrem İnanç

Beyin Hastalıklarını Modellemede Yeni Bir Adım: Nakledilmiş Beyin Organoidleri!

Vücut dışı (in vitro) koşullarda geliştirilen beyin organoidleri, insan beyninin gelişimini ve hastalık süreçlerini araştırmak için önemli bir noktada bulunmakta. Beyin organoidi modellemesindeki son gelişmelere rağmen hücresel ve işlevsel olgunlaşmanın sağlanmasıysa hâlâ oldukça güç. Vücut içi (in vivo) koşullarda insan beyni korteksindeki hücre tipleri, zamansal bir diziyi izleyip diğer hücrelerle birlikte duyusal uyarımın etkisi altında uzun bir zaman içinde gelişmekteler. Tüm bu süreçler, hücresel olgunlaşma ve işlevsel sinir ağlarının kurulması için kritik öneme sahip.

Günümüz teknolojisiyle in vivo ortamda bulunan bu koşulları in vitro ortama kolaylıkla aktarabilmek oldukça güç. Damarlanma, hücre-hücre etkileşimleri gibi fizyolojiye daha uygun bir ortam sağlamak için beyin korteksi organoidlerini kemirgen beyinlerine nakletmek, hücre olgunlaşmasını ve işlevini geliştirmeye yönelik önemli bir yaklaşım olabilir. Geçtiğimiz Ekim ayında Nature'da [Revah ve ark, Nature 7931: 319-326, 2022] yayınlanan bir çalışmada, insan beyin korteksi organoidleri, immün yetmezliği olan yeni doğmuş farelerin somatosensoriyel korteksine nakledilmiş. Salt Lake Enstitüsü Genetik Laboratuvarından **Dr. F. Gage** bir benzerinin yapıldığı araştırmayla da [Mansour ve ark, Nat Biotechnol 5: 432-441, 2018] uyumlu olarak bu çalışmada da nakledilen beyin organoidlerinin damarlandığı ve insan korteks nöronlarının progresif olgunlaştığı, konakçının mikroglialarla ve sinir ağıyla işlevsel olarak bütünleştiğini raporlamıştır. Bu çalışmada, nakledilen organoidlerdeki hücre tiplerini belirlemek için tek hücre transkriptomikleri kullanılmış ve transkripsiyonel profiller, in vitro koşullarda geliştirilen organoidlerdeki hücrelerle karşılaştırılmış. Bu analiz, in vivo korteks gelişiminin geç aşamalarında ortaya çıkan ve çoğu organoid protokolünde bulunmayan oligodendrositlerin **Revah ve ark**'nın yapmış olduğu bu çalışmada geliştiğini göstermekte. Ayrıca, nakledilen korteks nöronlarının transkripsiyonel profillerinin yetişkin insan katmanına özgü nöron alt tipleriyle daha iyi örtüştüğü izlenmiş. Bu çalışmada genetik olarak kodlanmış kalsiyum indikatörleri ve optogenetik

araçlar kullanarak, insan korteksi nöronlarının konakçı sinir ağıyla anatomik ve işlevsel olarak entegre olduğu gösterilmiş. Bu nöronların, insan hücrelerinde duyusal tepkiler oluşturan talamokortikal ve kortikokortikal girdiler aldığını da ortaya konmuş. Araştırmacılar ayrıca, nakledilen insan nöronlarının optogenetik stimülasyonundan sonra konakçılarda ödül arayan davranışsal tepkiler gözlemlemişler. Bu çalışmanın önemli bir diğer yönü de nörogelişimsel bozukluğu olan hastalardan geliştirilen organoidlerin, kemirgen korteksine transplantasyondan sonra hastalık fenotiplerini ortaya çıkarma yeteneği olabilir.

Daha önceki çalışmalarda **Paşca ve ekibi**, Cav1.2 kalsiyum kanalındaki mutasyonların neden olduğu ciddi bir nörogelişimsel bozukluk olan Timothy sendromu (TS)'nun, korteksteki glutamaterjik nöron gelişimi ve internöron göçündeki anormallikler ile ilişkili olabileceğini göstermişti [Paşca ve ark, Nat Med, 12: 1657-1662, 2011; Birey ve ark, Nature, 7652: 54-59, 2017]. Revah ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmadaysa nakledilen TS olan organoidlerdeki korteks nöronlarının anormal dendrit morfolojisine sahip olduğu ortaya konmuş [Revah ve ark, Nature, 7931: 319-326, 2022]. Bu durum in vitro koşullarda gelişen organoidlerde ise izlenmemiş.
Bu bulgular, nörogelişim bozukluklarıyla ilişkili hastalık fenotiplerini ortaya çıkarmak için gelişmiş hücresel ve işlevsel karmaşıklığa sahip organoidlerin potansiyelinin altını çizmekte. Daha gelişmiş beyin organoid modelleriyle uygun fizyolojik koşulların birleşimi, nörogelişimsel ve nöropsikiyatrik bozuklukları anlamamıza katkıda bulunacağı düşünülmekte. Beyinle ilişkili hastalıklarının modellenmesine ek olarak bu teknik, belirli gen varyantlarını, hücre tiplerini ve sinir ağı işlevini hedefleyen tedavi yaklaşımlarını test etmek için de kullanılabilir. Ayrıca bu platform, insan beyin hücrelerinde ve kemirgen organlarında ilaç toksisitesinin eş zamanlı olarak değerlendirilmesine izin vererek klinik öncesi çalışmalara da önemli katkılar sunabilir.

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Bilge Serdaroğlu

Kas Kök Hücrelerinin Yaşlanmaya Bağlı İşlev Kaybı CD47/THBS-1 Sinyaliyle İlişkili Bulundu

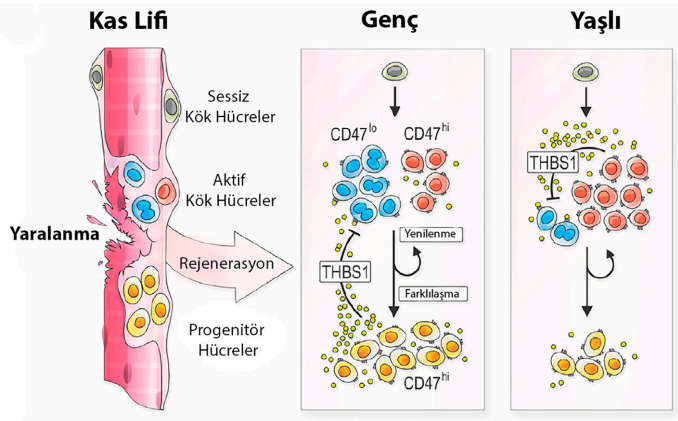
Kas kök hücreleri (KKH), iskelet kas liflerine bitişik nişlerde bulunur ve yaşam boyunca iskelet kasının korunması ve yenilenmesi için gereklidir. Sarkopeni olarak da bilinen yaşa bağlı kas kütlesi ve kas gücü kaybının KKH işlevindeki kayıpla paralel olduğuna ilişkin çok sayıda çalışma vardır. KKH'nin rejeneratif kapasitesinin yaşla birlikte azalmasının, asimetrik hücre bölünmelerinin sayısını azaltan ve iskelet kas liflerine farklılaşmayı artıran iç ve dış etkenlerden kaynaklandığı düşünülmekte. KKH'nin doğal heterojenliği ve farklı işlevsel durumları, yaşlı ve işlevsiz KKH popülasyonunun tanımlanmasını ve izolasyonunu zorlaştırır.

Cell Stem Cell'in Aralık 2022 sayısında **Porpiglia ve ark.** [Porpiglia ve ark, Cell Stem Cell 29; 1653–1668, 2022] yaşlı KKH'nin bir belirteci olarak **CD47**'nin yüksek ifade düzeyini tanımladı ve CD47 ile ligandı trombospondin-1 (**THBS1**) arasındaki etkileşimdeki değişikliklerin, yaşlanma sırasında gözlenen KKH'nin ilerleyici işlev kaybının bir nedeni olduğunu gösterdiler.

Porpiglia ve ark. KKH alt kümelerinin görece bolluğundaki veya sinyal ağlarının düzenlenmesindeki değişikliklerin yaşlanma sürecinde KKH işlevinin azalmasından sorumlu olup olmadığını belirlemek için multiparametrik tek hücreli kütle sitometrisi yöntemiyle CD47'nin diferansiyel ifadesini ortaya çıkarmış, işlevsel ve moleküler olarak iki farklı KKH alt kümesi tanımlamıştır ($CD47^{lo}$ ve $CD47^{hi}$). $CD47^{hi}$ KKH, yaşlı kasta bozulmuş çoğalma ve yenileme kapasitesine sahip alt küme olarak tanımlanmasının yanı sıra, miyojenik farklılaşmanın moleküler özelliklerini taşır.

Yaşlı farelerdeki KKH, genç farelerle karşılaştırıldığında, CD47 ifadesi belirgin bir artış gösterir. Ayrıca immün sistemi baskılanmış deney hayvanlarına nakledilen $CD47^{lo}$ KKH yüksek yenileme kapasitesi sergilerken, $CD47^{hi}$ olan KKH kendi kendini yenilemede yetersiz kalır. Yaşlanmayla birlikte KKH'nin hücre yüzeyinde CD47 artışından sorumlu olan mekanizma, artan U1 snRNA ifadesi sonucu oluşan alternatif poliadenilasyon ve bunun sonucunda ortaya çıkan protein lokalizasyonu ve işlevinde değişiklikten kaynaklanır. Bu değişiklik yaşlı KKH'de uzun 3' UTR ile CD47 mRNA izoformlarının miktarının artması olarak gösterilmiştir. Ayrıca, antisens morfolino oligonükleotidler (AMO) kullanılarak CD47'ye bağlanan U1 snRNA'nın bloke edilmesi, genç KKH'de olduğu gibi CD47 mRNA izoformlarının dengesini kısa izoforma doğru kaydırarak ve yüzey CD47 ifadesini azaltarak rejenerasyondaki işlevlerini canlandırmıştır.

İmmünoglobulin süper ailesine ait bir transmembran proteini olan CD47, ligand ve reseptör olarak ikili işleve sahip. Neoplastik hücrelerde "beni yeme" sinyali olarak da bilinen CD47, bağışıklık hücrelerinin yüzeyinde bulunan bir reseptör olan SIRP-α için bir ligand, aslında. CD47 ayrıca, endotel hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilen bir hücresel matriks proteini olan THBS-1 için bir reseptör. Araştırmacılar, THBS-1 transkriptlerinin genç KKH'ne kıyasla yaşlılarda arttığını ve yaşlı KKH'nin azalan hücre çoğalması potansiyelinin CD47 sinyal ekseni yoluyla ortaya çıktığını göstermiş. THBS-1 antikoru ile blokaj, CD47 ile etkileşimi etkileyerek yaşlı KKH'nin proliferatif kapasitesini geri kazandırmış. Ancak, THBS1/CD47 sinyalinin sarkopeniyle ilişkili olması mutlak bir sürpriz değil. Yaşlanma sırasında iskelet ve kalp kası dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde THBS-1 düzeyi artar. Artan U1 snRNA ifadesiyle alternatif poliadenilasyonun bozulmasının, tüm yaşlı hücrelerde düzensiz CD47 gen ifadesi için genel bir mekanizma mı yoksa yaşlı KKH'ne özgü bir durum mu olduğunu (ve öyleyse neden) belirlemek ilginç olabilir.



$CD47^{lo}$ olan KKH alt kümesinin boyutu, $CD47^{lo}$ olan KKH üzerinde çoğalmayı engelleyici bir etki sergileyen yüksek THBS-1 seviyesinin salgılanması yoluyla $CD47^{hi}$ KKH tarafından düzenleniyor. Bu etkiler $CD47^{hi}$ KKH'de de gözlenmiş. Bu sonuç, $CD47^{lo}$ olan KKH'nin THBS-1'e yanıt verdiğini, oysa $CD47^{hi}$ olan KKH'nin THBS-1'in kaynağı olduğunu, ancak hedefi olmadığını gösteriyor. Ayrıca, THBS-1 aracılı hücre çoğalmasının baskılanmasının, cAMP üretiminin engellenmesi yoluyla gerçekleştiği ortaya konmuş durumda.

Bilindiği üzerei iskelet kası yaralanması KKH'nin etkinlik kazanmasına yol açar. Doku yenilenmesi sırasında genç kastaki öncül hücreler, KKH'nin çoğalmasını sınırlamak ve sessiz kalmasını desteklemek için THBS-1 üretirler ve dolayısıyla KKH tükenmesini önlemiş olurlar. Yaşlı kasta ise erkenden THBS-1 salgılayan işlevsiz olan $CD47^{hi}$ KKH alt kümesinin birikmesi, $CD47^{lo}$ KKH alt kümesinin çoğalmasını ve işlevini önleyerek kas yenilenmesini bozan düzensiz bir mikro ortam yaratır.
THBS-1 blokajının sarkopeni üzerindeki etkilerine yönelik deneylerde, akut kas yaralanmasında ve yaralanma olmaksızın dinlenme kasında, yaşlı $CD47^{lo}$ KKH alt kümesinin aktivasyonunu ve kendi kendini yenilemesini sağlamak için yeterli olduğu ve yaşlı kasın rejeneratif kapasitesininin yanı sıra kas gücünde önemli bir artışa yol açtığı sonucuna ulaşılmış.

Porpiglia ve ark.'nın önerdiği modele göre, genç kaslarda fizyolojik koşullar altında $CD47^{lo}$ KKH, yenilenme veya hipertrofi sırasında çoğalır, ayrıca $CD47^{hi}$ popülasyonuna geçiş yoluyla miyojenik soyu sürdüren optimal sayıda KKH ortaya çıkar. Yaşlı kaslardaysa yapısal olarak yüksek CD47 ifadesine sahip KKH birikir, $CD47^{lo}$ KKH çoğalması ve işlevinin engellendiği bir kısır döngü oluşur ve sonuçta KKH aracılığıyla doku yenilenmesi, kas kütlesi ve işlevinin korunmasında kayıp ortaya çıkar.

Özetle, bu çalışmada, işlevsiz yaşlı KKH'nin izolasyonlarını ve tanımlanmasını sağlayan, yüksek CD47 düzeyinin bir ayırt edici özellik olduğu belirlenmiş. Hücre yüzeyinde CD47'nin arttığı mekanizma, alternatif poliadenilasyon ile açıklanmış. Yazarların in vivo yaşlı KKH disfonksiyonunun üstesinden gelmek ve yaşlanmada kas yenilenmesi iyileştirmek için; (i) AMO tarafından CD47 ifadesinin azaltılması aracılığıyla alternatif poliadenilasyonun engellenmesi veya (ii) THBS-1/CD47 sinyalinin antikor aracılı baskılanması gerçekleştirilmiş. Her iki yaklaşım da tedavi edici gibi gözükmekte olup yaşlanma ve rejeneratif tıp alanları için geniş öneme sahip gibi gözükmekte.

Haberler-Yorum

Ekin Baysal

Baş tarafı 1. sayfada

Ancak bu çalışma, bilim insanlarının organ gelişimini tarihte benzeri görülmemiş ayrıntılarla incelemelerine yardımcı olacak büyük bir ilerleme olarak değerlendirilebilir. Ann Arbor'daki Michigan Üniversitesi'nde biyomühendis olan **Dr. Jianping Fu**, *"Bu çok, çok heyecan verici"* diyor. *"Bu alandaki bir sonraki kilometre taşı, büyük olasılıkla kök hücre temelli yapay insan embriyosu olacak"* diyor.
İki araştırma ekibi de benzer teknikleri kullanarak başarıya ulaştı. İngiltere'deki Cambridge Üniversitesi'nde ve Pasadena'daki California Teknoloji Enstitüsü'nde laboratuvarları olan kök hücre ve gelişim biyoloğu **Magdalena Zernicka-Goetz**, on yıldır bu sorun üzerinde çalışıyor. *"Sadece embriyonik kök hücrelerle başladık"* diyor. "*Gelişimin erken aşamalarını taklit edebildiler, ancak daha ileri gidemedik*." Birkaç yıl önce, bu embriyonik kök hücrelerin yanına plasenta ve vitellus kesesini oluşturan hücreleri de eklediklerinde, embriyolarının daha da geliştiğini gösterdiler [Sozen ve ark, Nature Cell Biol 20, 979–989, 2018]. Ve daha sonra geçtiğimiz yıl, bu teknikle embriyoları 7. güne kadar kültüre edebildiler [Amadei ve ark, Dev Cell 56, 366–382, 2021]. Nature'da yayınlanan son makalelerinde Zernicka-Goetz ve ekibi, embriyoları 1,5 gün daha nasıl büyüttüklerini anlatıyor.

Camdaki Embriyolar

Geçtiğimiz yıl, İsrail'deki Weizmann Bilim Enstitüsü'nden kök hücre biyoloğu ve yıllardır bu sorun üzerinde çalışan **Dr. Jacob Hanna** ve ekibi doğal fare embriyolarını rahim dışında eşi görülmemiş bir süre boyunca kültüre etmek için bir aygıt geliştirdiğini bildirmişti [Aguilera-Castrejon ve ark, Nature 593, 119–124, 2021]. Embriyoları 5. günden 11. güne kadar tutan bu kuluçka makinesi, embriyoların dönme dolap benzeri bir sistem üzerinde dönen cam şişelerde bulunduğu önceki bir teknolojinin üzerine tüplere giren oksijen ve karbondioksit karışımını ve basıncı kontrol eden havalandırma eklenmişti. Hanna ve ekibi makaleleri yayınlandıktan sonra bu makinayı Zernicka Goetz ve ekibi dahil olmak üzere ilgilenen tüm bilim insanlarıyla paylaştıklarını söylüyor.

Cell'de yayınlanan makalelerinde, Hanna'nın ekibi, sistemi embriyo büyütmek için 8,5 gün boyunca nasıl kullanılacağını anlatıyor (farelerde tüm gebelik süresi yaklaşık 21 gündür). Bu süre kalbin atmaya başlaması, sinir ve bağırsak tüplerinin oluşması ve beyin bölgelerinin gelişmesi için yeterince uzun. Hanna, sentetik embriyoların, fare sperminin yumurta hücresiyle buluştuğunda oluşan doğal embriyolara çok benzediğini, ancak bunların %100 özdeş olmadıklarını söylüyor ve "*Organ boyutunda bazı kusurlar ve değişiklikler görebilirsiniz*" diye ekliyor. Hanna'nın ekibi ayrıca sadece farklılaşmamış embriyonik kök hücreleri kullanarak üç germ hücre türünü de oluşturmayı başardı. Hanna, "*Süreci basitleştirmenin bir yolunu sunuyor*" diyor. *"Her şeye tek bir popülasyondan başlayabilirsiniz."* Zernicka-Goetz'in ekibi Nature'da yayınlanan çalışmalarında embriyoları oluşturmak için plasentanın öncül hücrelerinden faydalansa da, bioRxiv'de yayınlanan bir ön baskıda benzer bir başarı bildirilmiş durumda [Lau KYC ve ark, bioRxiv, 2022].

Kullanım Alanları

Zernicka-Goetz ve ekibi ayrıca, beyin gelişiminde kilit rolü olan Pax6 adlı geni nakavt ettikleri bir deney yaptılar. Bu geni ortadan kaldırdıklarında, fare kafaları doğru şekilde gelişmedi. Zernicka-Goetz, sonucun *"sistemin gerçekten işlevsel olduğunu"* gösterdiğini söylüyor.

Maine, Bar Harbor'daki Jackson Laboratuvarı İleri Genetik Merkezi'nde kök hücre biyoloğu olan **Martin Pera**, *"Bu iki makale birbirini güçlendiriyor"* diyor. "*İki çok yetenekli grup birbirinden bağımsız olarak gerçekten benzer sonuçlar üretebilir*." Araştırmacılar için bu sentetik modeller, yumurta ve spermden oluşturulan doğal embriyolara göre birçok avantaja sahip. Rahim dışında büyüdükleri için gözlemlemek ve genom düzenleme araçlarını kullanarak manipüle etmek de daha kolay. Fu, "*Baskılayabiliriz, manipüle edebiliriz, olası her fare veya insan genini devre dışı bırakabiliriz*" diyor. Bu yöntemler doğum kusurlarında veya gelişim bozukluklarında farklı genlerin rolünü ortaya çıkarmak için faydalı olabilir. Zernicka-Goetz, bazı gebeliklerin neden başarısız olduğunu anlamak için, Hanna ise organ ve doku kaynağı olabilecek yapay insan embriyoları geliştirmek için bu modeli kullanmayı umuyor.

Peki ya İnsanda Uygulanabilir mi?

Bu çalışmayı insanlara uyarlamak kolay olmayacak. Araştırmacılar, insan kök hücrelerinin blastokist dönüşmesini ve hatta gastrülasyonun bazı yönlerini taklit etmesini sağladılar. Ancak insan hücrelerinde, döllenmeden yaklaşık bir ay sonra gerçekleşen organ oluşum aşamasına ulaşmak, önemli bir teknik zorluk. Yine de New York'taki Rockefeller Üniversitesi'nde gelişim biyoloğu olan **Dr. Ali Brivanlou** iyimser. "*Hedef çok uzak değil*." Ve bu embriyolar ne kadar gelişmiş olursa, etik kaygılar da o kadar büyük olur. Bir anahtar soru, bu sentetik yapıların embriyo olarak kabul edilip edilmeyeceği. **Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği** (**ISSCR**), uzun zamandır 14. günden sonra – yaklaşık olarak gastrülasyonun başlangıcını gösteren primitif çizgi göründüğünde – insan embriyolarının kültüre edilmesine karşı çıkıyordu. Bu süre farelerde 6. güne karşılık geliyor. Ancak 2021'de bu sınır kaldırıldı. Bu tür araştırmaların ikna edici bir bilimsel gerekçeye sahip olması ve bilimsel amaca ulaşmak için gereken en az embriyo sayısının kullanılması gerektiğini belirten yönergeler yayınlandı.

Yine de Martin Pera, bu tür modellerin etiği hakkında sürekli bir fikir alışverişine gerek olduğunu düşünüyor. Araştırmacılar, çok fazla tepki almadan yıllardır insan embriyo modelleri üzerinde çalışıyorlar, ancak organları gelişen yapay insan embriyo modelleri üretilmeye başlanırsa, toplumsal bir tepki oluşması konusunda endişeleniyor. *"Buna verilen tepki, tüm bu araştırma alanını tehlikeye atabilir"* diyor. Pera, *"İnsanların neyin teklif edildiğini ve bunun bir tür etik fikir birliği ile yapıldığını bilmesi önemlidir"* diye ekliyor. "*Dikkatli gitmeliyiz!*"

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

www.kokhucrebulteni.com

Kök Hücre E-Bülteni **Sayı: 45 (Ocak-Şubat-Mart 2023)**

Üç ayda bir yayınlanır. *www.kokhucrebulteni.com*
Yayınlananların sorumluluğu yazarlarına aittir.
Editör: Prof.Dr. Alp Can (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)

Bu sayıya katkıda bulunanlar; *(yazıların geliş sırasına göre)*
Dr. Ekin Baysal (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)
Dr. Hakan Coşkun (Harvard Üniversitesi, Çocuk Hastanesi Boston, ABD)
Doç.Dr. Açelya Yılmazer (Ankara Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü)
Bio. İrem İnanç (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)
Dr. İbrahim Alptekin (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)
Dr. Bilge Serdaroğlu (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)

AYIN FOTOĞRAFI

Ventrikül miyokardından elde edilen interstisiyel hücreler arasında CD34⁺ ve c-kit⁺ Primer Kardiyak Telositler (DIC tekniğiyle alınmıştır)

© Ferda Topal Çelikkan, Alp Can