

# Kök Hücre E-Bülteni

ISSN: 2148-9815



destekleriyle...

www.kokhucrebulteni.com  
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 46

Nisan-Mayıs-Haziran 2023

## Editör'den

### Deprem ve Biz...

KHB'nin 46. sayısıyla hepimize merhaba.

Takvimler 6 Şubat 2023'ü gösterdiğinde yaklaşık 15 milyon kişinin yaşadığı ve 11 ili içine alan bir coğrafyada eşi görülmemiş iki depremle ülkemiz sarsıldı. Elli binin üzerinde kayıp verdik, yaralanan ve sağ kalanların yaşama ortamları kökünden örselendi, onarımı yılları alacak bir döneme girildi. Bu süreçte meslektaşlarımızı, bilim çalışanlarını ve onların çalıştığı mekanları yitirdik. Bilim insanı hiç kolay yetişmiyor; ortaya çıkan bilimsel çıktılar bir ülkenin değerini ortaya koyan parametrelerin başında geliyor. Deprem sadece etkilenenleri değil tüm ülkeyi derinden etkiledi. Çok şey yazıldı, konuşuldu. Tarihte görülmemiş ölçekte bir yardım bölgeye aktarıldı. Ancak biliyoruz ki, bu yardımların sürekliliği önemli. Biz bilim insanları olarak deprem nedeniyle yitirdiğimiz bilim insanlarını yerine koyamazsak da bunların ülkede üretilen bilime katkılarını ve bilgi birikiminin yerine konmasıyla ilgili neler yapabiliriz diye düşünüyoruz.

Bu sayımıza KHB'nin ilk günden beri okuyucusu/ izleyicisi olan **Prof.Dr. Meltem Aylı**'nın bültenle ilişkin geri bildirim yazısıyla başlamak istedik. Biz de KHB ailesi olarak kendisine teşekkür ederiz. İkinci olarak Boston'daki yazarımız ve kalp gelişim üzerine

### Sizlerden Gelen...

## Bir Klinisyenin Gözünden Kök Hücre Bülteni ve Bir Kök Hücre Laboratuvarı

1939 yılında **Annual Internal Medicine**'da yayınlanmış olan makale kök hücrelerin klinik kullanımındaki ilk örneği olarak tarihsel bir öneme sahiptir. Makalede aplastik anemi gelişen bir hastaya intravenöz günlük infüzyonlar ile kan grubu uyumlu

çalışmalarını yürüten **Dr. Hakan Coşkun** geçenlerde Cell Stem Cell dergisinde yayınlanan ve kalpte nekroz alanının küçültülmesine ilişkin önemli bir tekniği tanıtan çalışmayı **KHB** okurları için özetledi. Ardından **Dr. İbrahim Alptekin** endotel yenilenmesinde endotel öncüsü hücreler ile ilgili güncel bilgileri konu alan bir derleme yazdı. Üçüncü olarak **Dr. Ekin Baysal Doğan** az bilinen, ancak insanın gerek gelişim dönemini gerekse doğum sonrası tüm yaşam sürecini etkileyebilecek bir konu olan hücrel kimerizmi **KHB** okurları için kalem aldı. Sürekli yazarlarımızdan bir diğeri olan **Dr. Bilge Serdaroğlu** beyin kökenli nörotropik faktör ile uyarılmış MKH'den ayrıştırılan ekzozomların sinir hasarını iyileştirdiğini gösteren bir çalışmayı **KHB** okurları için özetledi. Ardından **Bio. Ezel Erkan** insan kalbine çok benzeten domuz kalbinin gelişim sürecinin ne oranda insan kalbine benzediğini araştıran bir çalışmayı özetledi.

Tüm yazarlarımıza çok değerli katkıları için teşekkür ediyoruz.

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

**KHB'nin 47. sayısında** buluşuncaya kadar mutlu ve sağlıklı kalın...

Meltem Aylı



erkek kardeşinden toplanan kemik iliğinin verilmesi ile hastanın sadece 5 gün yaşama şansı olabildiği rapor edilmiştir.

Hiroşimo ve Nagazaki'de savaşın insanlık dışı yüzü ve nükleer radyasyon ile tanışan ve radyasyonun yıkıcı hematolojik etkileri ile hayatlarını kaybeden talihsiz Japon halkı ise kök hücreler ile yapılan ilk hayvan deneylerinin önünü açarak bilime hizmet etmişlerdir.

1950'li yıllarda Reckers ve ark.'nın, ardından Thomas ve grubu radyasyondan korunma

Devamı 5. sayfada

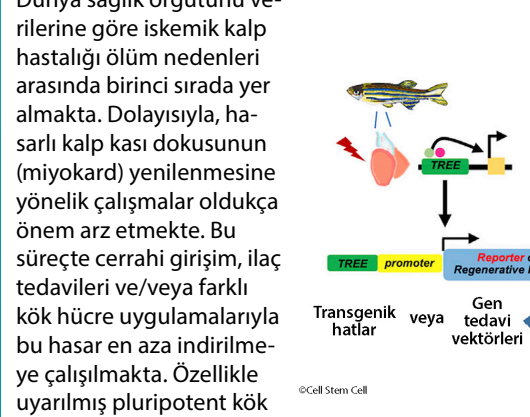
## Haber-Yorum

Hakan Coşkun



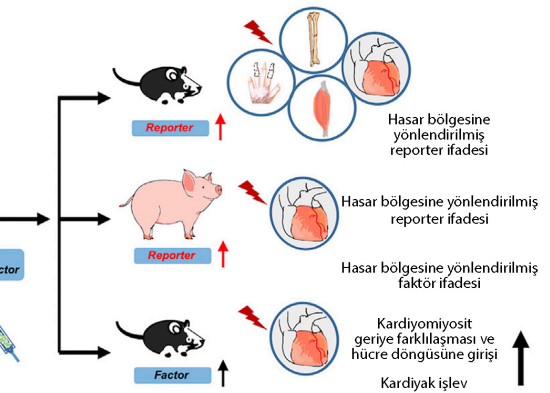
### Kırık Kalplere Zebra Balığı İyi Gelebilir!

Hepimiz biliyoruz ki, kırık bir kalbi onarmak hiç kolay değildir, hatta bazen ömür boyu telafisi mümkün olmaz. Günlük hayatta mecazen kullandığımız bu deyim gerçekte de böyle maalesef. Zira, miyokard enfarktüsü olarak adlandırılan süreçte kalbin koroner arterlerinde gerçekleşen tıkanıklık sonrası kalp kasının ilgili bölümünün beslenememesi ve oksijensiz kalması sonucunda, o bölgedeki kalp hücreleri ölür. Hasar gören kalp dokusu kendi kendini yenileyemez ya da oluşan hücre kayıpları sonrasında yerine benzer kalp hücreleri gelmez. Bunun yerine, kollajen liflerinden zengin, yoğun bağ dokusu artışına bağlı olarak fibrozis gerçekleşir ve bu durum kalbin işlevini olumsuz yönde etkiler. Dünya sağlık örgütünü ve rilerine göre iskemik kalp hastalığı ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almakta. Dolayısıyla, hasarlı kalp kası dokusunun (miyokard) yenilenmesine yönelik çalışmalar oldukça önem arz etmekte. Bu süreçte cerrahi girişim, ilaç tedavileri ve/veya farklı kök hücre uygulamalarıyla bu hasar en aza indirilmeye çalışılmakta. Özellikle uyarılmış pluripotent kök hücre (uPKH)'lerin keşfinin ardından, insan uPKH kaynaklı kardiyomyositlerin farklı teknik ve uygulamalarla hasarlı bölgeye uyum sağlanmaya çalışılmakta. Fakat bu yaklaşımların başarı oranı oldukça düşük olmakla beraber yanıtlanması gereken birçok soruyu da beraberinde getirmekte (Bkz. **KHB sayı 42**). Geçtiğimiz aylarda Cell dergisinde yayınlanan bir çalışma kalp hücrelerinin yenilenesine yönelik farklı bir strateji ortaya koydu.



Bildiğiniz gibi günümüzde gen tedavilerine yönelik çalışmalar, hatta klinik uygulamaları oldukça arttı. Özellikle mRNA temelli Covid-19 aşılardan başarılı sonuç alınması, diğer hastalıkların tedavileri için bir ümit olurken, bilim insanları ve biyoteknoloji şirketlerinin dikkatini bu yöne çekti. Rekombinant **Adeno-İlişkili Virüsler** (AAVs) gen tedavilerinin ge-

liştirilmesinde yoğun olarak kullanılmakta ve ilgili genin ifadesini kalıcı ve uzun vadeli sağladıkları için RNA ve protein temelli tedavilere nazaran daha fazla avantajlı konumda yer almakta. Bununla beraber herhangi bir patoloji ya da immün tepkimeye neden olmaması ve aktarılan genetik materyalin alıcının DNA'sına entegre olmaması da AAV aracılı gen terapilerini daha güvenli hale getirmekte. Yukarıda sözünü ettiğim bu çalışmada da *Yan, Cigliola ve ark.* miyokard enfarktüsü sonrası ya da öncesinde kalpteki kas hücrelerinin yenilenme mekanizmalarını etkinleştirmek için AAV'leri kullanarak zebra balığının genomunda bulunan **doku yenilenmesini güçlendirici elemanlar (DYGE)** olarak bilinen ve genlerin ifade hızının artmasını sağlayan kısa DNA parçalarını, farenin kardiyomyositlerine aktarmışlar [*Yan ve ark. Cell Stem Cell 30: 96-111, 2023*].



Bildiğiniz gibi zebra balıkları, hasar sonrasında kalp kası hücrelerini yenileyebilme kapasitelerine sahip bir canlı türü ve rejenerasyon çalışmalarında da oldukça önemli bir model organizma olarak kullanılmakta (Bkz. **KHB sayı 42**). Zebra balığının kalp kası hücrelerindeki DYGE'lerin hasar sonrasında etkin hale gelerek hücre yenilenmesinde rol oynayan genlerin ifade artışını sağladığı bilinmektedir. Bu gerçekten yola çıkan araştırmacılar, ilk olarak farenin kalp, kemik ve kas gibi farklı dokularında oluşturdukları hasar sonrasında AAV ile aktardıkları DYGE'lerin ilgili dokularda etkin hale geldiğini göstermişler. Sonrasında kalp hücrelerine yoğunlaşan araştırmacılar, iskemi sonrasında DYGE'leri fare kardiyomyositlerine aktardığında, yedinci günden itibaren DYGE'lerin etkinleştiğini göstermişler.

Aktarımı iskemiyi öncesi yaptıklarındaysa yine bu DNA bölgelerinin iskemiyi sonrasında etkin hale geldiğini saptamışlar.

Söz konusu araştırmacılar, daha sonra aynı deneyleri domuz modeli kullanılarak yapmışlar ve iskemiyi sonrasında aktardıkları DYGE'lerin kalbin hasarlı bölgelerinde etkin hale geldiğini gözlemlemişler. İki farklı memeli organizmasında, miyokardın hasarlı bölgesine özgü DYGE'lerin aktarımını ve etkinleşmesini başarılı şekilde olduğunu gösteren bilim insanları, bir sonraki adımdaysa DYGE'lerin etkin oldukları hücreye özgü gen ifadesini artırıp artırmadığını sorgulamışlar. Oluşturdukları transgenik model yardımıyla DYGE'lerin hücreye özgü gen ifadesini artırdığını göstermişler. Daha önce yayınlanan çalışmalarda Hippo yolğunun baskılanması ya da aktif Yap proteinin kardiyomiyosit bölünmesini artırdığı gösterilmişti. Bu bilgiler ışığında iskemiyi sonrası DYGE'lerin yardımıyla kalbinin hasarlı bölgesinde Yap ifadesini artırmayı başaran araştırmacılar, ilgili hücrelerde kardiyomiyosit farklılaşma belirteci olan aSMA proteinin ifadesinin arttığını saptamış ve fibroblast belirteci olan vimentin proteininin ifade edilmediğini gözlemişler. Dolayısıyla, kalbin hasarlı bölgesinde fibrözisin oluşumu engellenirken, kardiyomiyosit sayısının artmasına yönelik bir eğilim olduğu gözlenmiş. Son olarak kalbin işlevinde

iyileşme oranını araştıran araştırmacılar, iskemiyi sonrası DYGE'ler ile Yap aktivasyonu sayesinde kardiyomiyosit iyileştirmesinin, kalpbin işlevini gösteren parametreleri iyileştirdiği rapor etmişler.

Bu çalışma her ne kadar bazı teknik sınırlama ve deney grupları arasında sonuçlar açısından bazı değişkenler gösterse de ortaya koyduğu yaklaşım bakımından gelecekteki doku yenilenmesi veya doku onarımı çalışmalarına yeni bir bakış açısı sağlayacaktır. Bununla beraber, zebra balığından alınan DYGE'lerin fare ve domuz kardiyomiyositlerinde olduğu gibi insan hücrelerinde de hasar sonrasında çalışıp çalışmadığını gelecekte yapılacak olan çalışmalarda gösterileceğini ümit ediyorum. Yapılan deneylerde iskemiden sonraki üçüncü ve on dördüncü günde yapılan analizlerde Yap ifadesini saptanırken otuz beşinci günde Yap ifadesinin gözlenmediği rapor edilmiş. Bu bağlamda ilgili hücrelerin farklılaştığı için mi, yoksa sistemdeki teknik sınırlamalardan dolayı mı Yap ifadesinin azaldığının belirlenmesi kliniğe yönelik çalışmalar için önemli bir veri olacaktır. Biyoteknoloji, doğayı taklit etme sanatıdır. Bugüne kadar bakterilerdeki birçok biyolojik olay, insan yaşamının sürdürülmesi ve konforu için biyoteknolojiye uyarlanmıştır. Belki de sıra artık zebra balıklarındadır.

## Hücrel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Ibrahim Alptekin



### Endotel Yenilenmesi ve Endotel Öncüsü Hücrelerin Tıbbi Katkısı

“Endotel” kavramsal olarak ilk defa 1865’te kan ile dışındaki dokuyu birbirinden ayıran “tarafsız” bir bariyer olarak tanımlanmıştı. 1970’lerin sonuna doğru endotel üzerinde yapılan ileri çalışmalar bu yapının aslında tarafsız bir bariyer olmadığı, farklı işlevleri olan dinamik ve kutuplaşma özelliği olan bir “organ” olduğunu gösterdi [Krüger Genge ve ark., 2019]. Endotel her değişkene uyum sağlayan özelliğe sahiptir. Dinamik yapısı sayesinde organizma bunun üzerinden fizyolojik süreçleri sürdürür; ancak patolojik durumlardan etkilenir. Örneğin, stent uygulamaları ve koroner bypass gibi cerrahi girişimler ya da ateroskleroz gibi durumlardan etkilenir. Endotel dengesinin bozulması literatürde “endotel disfonksiyonu” olarak bilinir ve pek çok hastalığın patofizyolojisinin temelini oluşturur [Rajendran ve ark, 2013]. Bu nedenle kardiyovaskü-

ler dengenin sürmesi için bu yapının bütünlüğünün korunması ciddi önem taşır.

#### Endotel Öncüsü Hücrelerin (EÖH) Endotel Onarımındaki Yeri

1990’ların öncesinde, endotel hasarının bölgedeki diğer endotel hücrelerince onarıldığına inanılmaktaydı. 1997 yılında Asahara ve ark. tarafından yapılan öncü çalışmada periferik kandan alınan hücrelerdeki yüzey antijenlerinin manyetik boncuklarla işaretlendiğinde bu hücrelerin in vitro ortamda endotel hücrelerine farklılaştığı gözlemlendi [Asahara ve ark, 1997]. Ayrıca yüzeylerinde **CD34** ve **FLK1/VEGFR2** ifade eden bu hücrelerin in vitro ortamda tüp oluşturabildikleri de gözlemlendi. Bu sebeple bu hücreler **endotel öncüsü hücreler (EÖH)** olarak isimlendirildi ve embriyodaki hemanjiyoplast hücrelerinin eşleniği olabileceği düşünüldü. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda bu hücrelerin hemanjiyoplastlarla ortak yüzey antijenleri bulunmamasının yanı sıra **CD133** gibi farklı yüzey antijenleri de içerdikleri ve tam olarak hemanjiyoplast özelliklerini gösteremedikleri anlaşıldı ve bunun

üzerine erişkinlerden ayrıştırılan bu hücrelerin **kemik iliğindeki multipotent kök hücreler** olabileceği düşünüldü. Nitekim benzerliklerinin yanında farklı antijenleri içerdikleri görüldü. Bu nedenle bu hücreler artık bugün olgun endotel hücrelerine dönüşebilme yeteneği olan ama endotel özellikleri göstermeyen, farklı yüzey antijenleri içeren, farklı bir grup hücre olarak kabul ediliyor. Zaman içinde moleküler temelli in vitro çalışmalarda, bu hücrelerin farklı özellikler gösteren iki alt grubu olduğu anlaşıldı. In vitro çalışmalarda bir grubun çoğalma süreleri, kültürdeki şekilleri, içerdikleri moleküller ve endotele yönelik farklılaşma yetenekleri diğerlerinden anlamlı olarak farklıydı. Çoğalma kapasitesi düşük olan, mekik şekilli hücreler **erken endotel öncüsü hücreler** olarak adlandırılırken, tüp formu oluşturan daha hızlı büyüyen ve CD31, VEGFR2, VE-Kaderin, CD34 gibi endotel işaretleri içeren alt grup **geç endotel öncüsü hücreler** ya da **endotel çoğaltıcı (outgrowth) hücreler** olarak tanımlandı [Medina ve ark, 2010].

Bu hücre gruplarının endotel onarımındaki işlevleri konusunda literatürde birkaç varsayım öne çıkmakta. Bunlardan en kabul göreni ve akla yatkın olanına göre EÖH’ler birtakım uyarılarla kan dolaşımına geçerek ilgili bölgede kümelenir ve parakrin faktörler yardımıyla hasarlı endotel üzerinden yapısal ve moleküler değişiklikler yaparlar [Yan ve ark, 2022]. Kendilerine ait nişlerde bulunan hücreler hipoksi, kan akımının sağladığı makaslama kuvvetleri, östrojen gibi hormonlar ve büyüme faktörleri (özellikle VEGF ve anjiyopoetin) gibi moleküllerle etkin hale gelir kan dolaşımına çıkarlar. Bölgeye gelen hücreler, salgıladıkları moleküllerle **ekzozomlar** üzerinden hedeflerindeki endotel hücrelerinin çoğalmasını sağlayarak bölgede var olan EÖH’lerin farklılaştırarak onarım gerçekleştirir. Son çalışmalarda hasarlı endotel duvarında bulunan öncü hücrelerin de endotel onarımında etkili oldukları görüldü [Zhang ve ark, 2014].

Her iki varsayımda da endotelin yenilenme süreci pek çok faktörden etkileniyor. Bunların başında yaş geliyor. Yaşla birlikte EÖH’nin bölünme ve çoğalma yeteneği azalıyor. Yaşlı sıçanlardan alınan örnekler genç sıçanlardan alınan serumla kültüre edildiğinde EÖH’nin bölünme ve çoğalma kapasitelerinin kontrollerine göre arttığı saptanmış. Bu süreç oksidatif stresin PI3K/Akt yoluyla üzerinden azaltılmasıyla etkili olmaktadır [Zhu ve ark, 2009]. Bu da bizlere EÖH’nin etkilenen ve zayıflayan özelliklerinin değişebilir olduğunu düşündürmektedir. Öte yandan diyabet, obezite gibi pro-inflamatuvar süreçleri

artıran kronik hastalıkların varlığı yaşlanmaya bağlı etkileri hızlandırarak EÖH’nin işlevselliğinde hızlı bir düşüşe neden olur. Hipergliseminin EÖH’nin göçünü azalttığı ortaya çıkarıldı [Wasterweel ve ark, 2013].

#### EÖH Klinikte Nerelerde Kullanılıyor?

Klinik çalışmalarda parakrin uyarıyla kemik iliğinden hareketlenen hücrelerin ilgili bölgeye giderek yeni damar oluşumuna katkı verdiği yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Bu yönleriyle bu hücrelerin yenileyici tıp alanında kullanılabileceği düşünülmüş ve iskemik hastalıkların tedavisinde denenmiştir. Farklı tedavi denemelerinde sınınanan EÖH’nin patolojik dokuya nakledilerek endotel üzerindeki etkileri izlenmiştir. Bu etkilerden göze çarpanlar arasında akut iskemiyi sonrası ilk 5 gün içinde EÖH verilen hastalarda iskemiyi hasar alanının kontrollerine göre küçüldüğü sayılabilir. EÖH’nin anjiyogenezi artırıp nekrozu azaltarak kan akımını yeniden sağladığı ve var olan hasarı sınırlandırarak yeni hasar oluşumunu engellediği görülmüştür. Artan bazı miRNA’lar (özellikle miRNA-126), EÖH’nin yerleşme (*homing*) kapasitesini artırır [Mouquet ve ark, 2005]. İskemiyeye bağlı hasarların erken dönemlerinde, kan dolaşımındaki CD34<sup>+</sup> EÖH sayısı artar; buna karşın kronik kalp yetmezliğindeyse bu hücrelerin sayısı sağlıklı kontrollere göre azalır. Bu yönleriyle EÖH’nin iskemik hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik kullanılabileceği düşünülebilir. Fakat allojenik ürünlerin enjeksiyonuna bağlı doku reddi nakil girişimini kısıtlamaktadır. Mezenkimal kök hücrelerin aksine EÖH’nin nakli sonrası red edilme olasılığı çok yüksektir. Alternatif olarak otolog nakil yapılabileceği düşünülmüş fakat hücre miktarındaki yetersizlik, yaş ve mikroçevredeki değişiklikler bu sürecin etkinliğini kısıtlamıştır. Bu nedenle, nakil için düşünülen kaynakların genç bireylerden seçilmesi daha akılcı bir çözüm olabilir. Uygulama problemleri de bir başka sorundur. Hücreler kümelenme oluşturabilir ve bu da tromboz, emboli gibi sorunlara neden olabilir. Hücre canlılığı bir diğer sorunu oluşturur. Bunu aşabilmek için hidrojel içerisinde uygulamalar denenmektedir. Ayrıca kriyopreservasyon tekniklerindeki gelişmeler ve hücrelerin kriyopreservasyonu üzerine yapılan çalışmalara canlılık sorunlarını çözmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tüm bunlar ışığında, EÖH’nin endotel onarımında kullanılabileceği anlaşılmakta, fakat uygulamada zorluklar ve tedavi etkinliğinin artırılabilmesi için daha fazla klinik uygulamaya gereksinim vardır.

## Fetal Mikrokimerizm: Konağın Esrarengiz Göçmenleri

Yunan mitolojisinde kimera; keçi başlı, aslan gövdeli ve yılan kuyruklu korkunç bir canavardı. Kabuslardan gelen, ateş püskürten, efsanevi bir yaratıktı. Ancak bugün, kimeraların gerçekten var olduğunu biliyoruz. Ve onlar korkunç canavarlar olmaktan ziyade büyüleyici birer biyolojik olgu. Modern biyoloji "kimera" terimini, bir değil, iki veya daha fazla farklı bireyin genetik materyalini taşıyan hücrelerden oluşan canlıları tanımlamak için kullanıyor. Gelişim biyolojisindeki araştırmalar, biz sıradan bireylerin de doğal olarak oluşan kimeralar olduğunu ortaya çıkardı.

Uzun yıllar kadın hastalıkları ve doğum uzmanları arasında hâkim olan görüş, plasentanın fetus ile anne arasında mükemmel bir ayırım sağladığı yönündeydi. Williams'ın obstetrik ders kitabının 1907 baskısında açıklandığı üzere; "koryon villuslarının damarlarındaki fetusa ait kan hiçbir zaman intervillöz boşluklardaki anne kanına erişemez...". Ancak bilimde sıklıkla olduğu gibi; tek bir gözlem uzun süredir süregelen varsayımları sorgulatabilir. 1893'te Alman patolog **Georg Schmorl** tam da böyle bir gözlemlerde bulundu. Eklampsiden ölen kadınlara yaptığı seri otopsilerde sinsityotrofoblastlara benzeyen fetus kökenli hücrelerin annede varlığını fark etti. Feto-maternal hücre geçişinin normal gebeliklerde de görüldüğünü, ancak eklampsiden etkilenen gebeliklerde daha fazla olduğunu iddia etti. Schmorl'un yıllar önce çok zarif bir şekilde tanımladığı bu görüş artık gelişmiş moleküler teknikler kullanılarak kesin olarak doğrulanabiliyor...

1960-70'lerde yapılan çalışmalarda "fetal mikrokimerizm"i göstermek amacıyla, dişi ve erkek fetus arasında bu açıdan bir fark olmamasına rağmen test kolaylığı açısından, erkek çocuğa gebe olan annenin kanında Y kromozomunu işaretlediler. Bu sayede erkek fetüse ait lökositlerin, 6. haftadan başlayarak gebelik boyunca annenin dolaşımında bulunabileceğini gösterdiler [Harzenberg ve ark, 1979]. Ama bu hücre geçişini tek yönlü değil. Anneden fetüse hücre geçişini, fetus hücrelerinin anneye geçişinden farklı immünolojik sonuçlar doğurabileceğini belirtmekte fayda var. Çünkü bu

Ekin Baysal Doğan



hücreler, fetüsün henüz olgunlaşmamış bağışıklık sisteminin gelişimini şekillendirebilir. İşte bu ihtimali araştıran Billingham ve Medawar, 1953'te hayvan modellerinde yaptıkları deneyler sayesinde, temel bir kavramı ortaya koydular: "fetüste aktif tolerans edinimi" [Billingham ve ark, 1953]. Aktif olarak kazanılan toleransın sadece yapay bir olgu olmadığını, hamilelik sırasında annenin hücrelerinin fetüse geçişiyle doğal olarak meydana gelen fizyolojik bir süreçle de oluşabileceğini öne sürdüler. 1988'de Claas ve ekibi, çok sayıda transfüzyon almış bir grup böbrek nakli hastasını gözlemleyerek konuyu derinlemesine incelediler [Claas ve ark, 1988]. Araştırmacılar, bu hastalar için uyumlu greftleri belirlerken ilginç bir keşifte bulundular. Alıcının bağışıklık sisteminin, hastaya kalıtılmamış anne antijenlerine, kalıtılmamış baba antijenlerinden daha az yanıt verdiğini fark ettiler. Anne antijenine karşı bu seçici yanıt eksikliği, fetal dönemde anne hücrelerine maruz kalma sonucunda tolerans gelişmesine bağlı olabilir.

Dr. Diane Bianchi, doğum öncesi invaziv olmayan genetik tarama ve tanı testleri icat etmeye yaşamını adanmış başarılı bir hekim. Bu amaçla gebelik sırasında fetüsten anne kanına geçen hücreleri incelerken 1996 yılında beklenmedik bir keşif yaptı: doğumdan sonra fetal mikrokimerizm kalıcıydı [Bianchi ve ark, 1996]. Onlarca yıl önce erkek çocuk doğurmuş kadınların kanında erkek DNA'sı bulunuyordu. Peki ya hiç erkek çocuk doğurmamış olmasına rağmen vücutlarında erkek DNA'sı taşıyan kadınlar? Muhtemelen bir açıklama, bu kişinin annesinin bir erkek çocuğa gebeliğinde aldığı fetus hücrelerinin daha sonraki gebeliğinde maternal mikrokimerizmle yeni fetüse aktarması. Yani bu kadınlarda saptanan erkek DNA'sı anneleri aracılığıyla ağabeylerinden geliyor olabilir. Başka bir olasılık da, erkek hücrelerinin spontan düşüklerin kalıntılarında olduğu [Yan ve ark, 2005].

İstilacı fetus hücreleri genellikle kan dolaşımında bulunur, ancak buradan farklı organlara da geçebilir. Çeşitli çalışmalarda FISH yöntemi kullanılarak bu farklılaşmamış hücrelerin konakçı vücudunda kemik iliği, karaciğer, akciğer, kemik iliği, tiroid, kalp ve daha pek çok organa yerleştiği gösterildi. Bu

hücreleri bu organlarda farklı hücre tiplerine farklılaşabilir, bu sayede doku onarımı ve yenilenmesine katkıda bulunabilirler. Gerçekten de yakın tarihli araştırmalar fetal mikrokimerizmin bir dizi hastalık için kök hücre temelli tedavilere yeni bir yaklaşım sunabileceğini ortaya koyuyor. Örneğin transgenik farelerin kullanıldığı bir çalışmada, fetus kaynaklı hücrelerin kan-beyin bariyerini aşıp anne beyininde lezyon oluşturulan bölgede toplandığı ve nöron, astrosit, oligodendrosit ve perivasküler makrofajlara dönüştüğü bildirildi [Tan ve ark, 2005].

Fetal mikrokimerizmin anne sağlığı üzerindeki etkileri her zaman olumlu olmayabilir. Belirli hastalıklar ve senaryolar için potansiyel faydalar gösterilirken, bazılarında endişe verici bulgular bildiriliyor. Aslında fetus hücreleri konakçı annenin vücudunda kendi yuvalarındaymiş gibi gezmebilirler. Çünkü yabancı antijenler ifade ederler ve "self olmayan" olarak işaretlendikleri takdirde fetus hücreleri bağışıklık sisteminin saldırısına uğrar, çevresindeki anneye ait sağlıklı hücreler de bu süreçte hasar görür. Sonuçta graft-versus-host hastalığı benzeri bir tablo ortaya çıkabilir. Bu bilgiyle uyumlu olarak; sistemik lupus eritematozis, skleroderma, romatoid artrit ve Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıkların fetal mikrokimerizmle ilişkili olduğunu bildiren yayınlar çoğalıyor.

Fetal mikrokimerizm ve maligniteler arasındaki karmaşık ilişki popüler bir araştırma konusu. Mikrokimerik fetus hücrelerinin risk oluşturduğu çeşitli kanser türleri tanımlandı, ancak sonuçlar çelişkili. Meme, tiroid, deri, ovaryum ve kolon kanseri fetal mikrokimerizmle bağlantılı bulunan maligniteler arasında. Fetus hücrelerinin bazı durumlarda tümör büyümesi ve metastazı destekleyebileceği gösterilirken, bazılarında ise kanser gelişimine karşı koruyucu bir etkiye sahip olabileceği bildiriliyor. Bu bağlntıların ardındaki mekanizmaların aydınlatılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç var.

Fetal mikrokimerizmin anne sağlığına yararlı mı yoksa zararlı mı olduğu sorusunun yanıtı ilginç ve karmaşık bir konu. Bu soruya evrimsel bir bakış açısıyla yaklaşmak, bu olguyu zaman içinde şekillendiren temel mekanizmalara ve seçici baskılara ışık tutabilir. Evrim teorisi, vücut özelliklerinin üreme uygunluğunu artırma becerilerine veya bireyin genlerini gelecek kuşaklara aktarma olasılığına göre seçildiğini söyler. Bu nedenle, fetal mikrokimerizmin hem annenin hem de yavrusunun üreme

başarısını nasıl etkileyebileceğini araştırmak, anne sağlığına olası faydalarını ve zararlarını anlamak için kritik öneme sahip. Fetus hücrelerinin yerleşme eğiliminde olduğu yerler, bu olguyu etkileyen evrimsel baskılara hakkında daha fazla bilgi verebilir. Hasarlı bölgelere giden fetus hücreleri burada doku onarımına katkıda bulunarak anneye üstünlük sağlar. Bu durum fetüsün annesinin sağlığını destekleyerek kendi hayatta kalma şansını da arttırdığı bir mekanizma olarak yorumlanabilir.

Öyle gözüküyor ki, anne ve fetus arasındaki ilişki temelinde işbirlikçi olsa da çatışmasız değil. İki organizma arasında sınırlı biyolojik kaynakların tahsis edilmesinde bir çekişme ortaya çıkabilir. Fetus, plasenta yoluyla kendine kaynak aktarımını artırmak amacıyla annenin sistemlerini manipüle edecek şekilde evrimleşmiş. Hamilelik sırasında, istilacı fetus hücreleri bu tür bir işlev görüyor olabilir. Hamilelikten sonra, meme, tiroid ve beyinde bulunan fetal hücreler emzirme, termoregülasyon ve psikolojik bağlanma sistemlerini etkileyerek annenin yavruya yatırımını düzenleyen önemli roller oynayabilir [Boddy ve ark, 2015]. Ancak annenin de mevcut yavrulara çok fazla yatırımda bulunması gelecekteki üremesini olumsuz etkileyebilir, bu sebeple kaynak akışını sınırlayacak karşı önlemler geliştirir. Fetus hücrelerinin annenin bağışıklık sistemi tarafından hedeflenmesi ve yok edilmesi önemli bir karşı önlem. Bu dengeleme eylemi hem annenin hem de yavrunun hayatta kalması ve üreme başarısı için gerekli. Bununla birlikte, fetus hücreleri kendi fenotiplerini değiştirme kapasitesine sahipse ve annenin karşı önlemlerine yanıt olarak daha saldırgan hale gelirse, bu her iki taraf için de çatışmanın şiddetinin artmasına yol açabilir. Annenin bağışıklık sistemi aşırı uyarılabilir. Fetus hücreleri, çoğalma hızlarını artırarak annenin karşı önlemlerine yanıt verebilir ve annenin dokularını ciddi şekilde etkileyen sinyal faktörleri üretebilir. Sonuçta kanser ve otoimmün hastalıklar gibi istenmeyen klinik tablolar ortaya çıkabilir.

Fetal mikrokimerizm, yaşamın olağanüstü uyum sağlama yeteneğinin ve çeşitliliğinin fevkalade bir örneği. Fetüsten türeyen bu minik sakinlerin, ev sahibi üzerindeki olası onarıcı faydalarından yaşamı tehdit eden sonuçlarına kadar uzanan karmaşık etkilerini yeni yeni anlamaya başlıyoruz. Çalışmalar henüz emekleme aşamasında olsa da, fetus hücrelerinin rejeneratif yeteneklerine, anne-fetus ilişkisinin inceliklerine ve gebeliğin anne vücudu üzerindeki kalıcı etkisine dair değerli veriler sağlıyor. Ayrıca yaşamın doğası ve türümüzün evrimi hakkındaki temel sorulara ışık tutmayı vad ediyor.

## Hücre Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Bilge Serdaroğlu



### BDNF ile Uyarılan Ekzozomlar Sinir Ağlarının İyileşmesini Destekliyor...

**Travmatik beyin hasarı** (TBH), genellikle beyin ile çevre sinir sistemi arasındaki nöral bağlantıların hasarı ve motor nöron işlevlerinin geçici veya kalıcı olarak yok olması anlamına gelir. Çok sayıda sinir hücrelerinin ölümü, inflamasyon, nekroz ve gliya skarı oluşumunu içeren bir dizi ikincil hasar kişinin ölümüne kadar gidebilen bir tabloya neden olur. Bu nedenle, TBH'den sonra ikincil hasarı önlemek ve olabildiğince iyileştirmek en büyük hedefdir. Nörolojik işlevlerin geri kazanılması, merkezi sinir sistemindeki **nöral kök hücrelerin** (NKH) yenilenmesine ve yeniden yapılandırılmasına bağlıdır; bu süreç, yalnızca kendi çoğalma ve farklılaşma yetenekleri tarafından düzenlenmez, aynı zamanda buldukları mikroçevre tarafından da desteklenir. NKH'nin etrafındaki hücreler arası matriks, destekleyici hücreler ve sitokinler, nöral yenilenme için kullanılan ana bileşen olan üç boyutlu bir yapı oluşturur.

Kök hücrelerle birleştirilmiş biyomimetik iskeleler TBH'den sonra oluşan boşlukları kapatarak işlevsel dokuları yeniden şekillendirmek için potansiyel bir tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmakta. Kollajen ve kitosan tarafından hazırlanan kompozit iskelelerin, hasarlı dokunun onarımını desteklemek için hücre-hücre ve hücre-mikroçevre etkileşimlerini sağlayabilen biyouyumlu ve mekanik özelliklere sahip olduğu bilinmektedir. Ek olarak, üç boyutlu (3B) baskı teknolojisinin yardımıyla, kompozit yapı iskelelerinin şekli, boyutu, gözeneklilik oranı ve morfolojisinin vivo nakil için daha iyi ayarlanabilir. İnsan göbek kordonu mezenkimal kök hücrelerle (iGK-MKH) yapılan doku onarımı girişimlerinin TBH sonrası nörolojik işlevleri üzerine olumlu etkiler göstermiştir [Zhang ve ark, 2022]. Son zamanlarda TBH'ye yönelik yöntemler, hücre naklinden ekzozom nakline, yani "hücreless terapi"ye doğru evrilmiştir. iGK-MKH'den elde edilen **ekzozomların** (MExo), bir TBH sıçan modelinde hasarlı nöral ağların onarımını ve yenilenmesini desteklediği gösterilmiştir [Ghosh ve ark. 2020]. MExo, polipeptid hidrojel matriksi, hücre dışı matriks ve diğer biyomazemelerle entegre edilmiş ve bunlar hasarlı kıvrık dokusuna veya miyokard enfarktüsü sonrasında uygulandığında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Ekzozomlarda,

hücre apoptozunu engelleyerek ve bağışıklık sistemini düzenleyerek TBH'den sonra sinir ağının yeniden şekillenmesini desteklemede yer alan çeşitli proteinler, lipidler, mRNA'lar ve miRNA'lar bulunur. Ancak merkezi sinir sistemindeki ekzozom konsantrasyonunu etkili şekilde iyileştirmek ve diğer organlar üzerindeki olumsuz etkileri önlemek için klinikte ekzozomların özgüllüğünü artırmak gerekir. Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ile uyarılan MExo'nun, bir TBH sıçan modelinde hücre göçünü kolaylaştırması ve inflamasyonu baskılaması naif MExo'dan üstün olduğunu ortaya çıkarmasının üzerine Liu ve ark. [Liu ve ark. 2022]. BDNF ile uyarılmış iGK-MKH ekzozomlarını kontrollü bir salım sistemi içinde ve **kollajen/kitosan (CC)** yapı iskelelerini, 3B baskı yoluyla hazırladı (**3D-CC-MExo**) ve TBH sonrası nöral yenilenme etkinliği ortaya koyan bir çalışma yaptılar. 3B-CC-MExo yapı iskelesinde nöral kök hücrelerin yapışma, canlılık ve F-aktin, NF, NeuN ve GAP43 gibi farklılaşma faktörlerin ifadelerinde artış olduğunu gösterdiler; ayrıca GFAP<sup>+</sup> alanın bu grupta daha düşük olduğu sonucuna ulaştılar. Bu sonuçlar, 3B-CC-MExo yapı iskelesi kullanıldığında NKH'nin sinir liflerine, nöronlara ve aksonlara farklılaşmasında artmanın yanı sıra, TBH sonrasında NKH'nin astrositlere dönüşümünün azalmasıyla gliya skarı oluşumunun azalacağını öne sürmekte.

Uygulama yapılan sıçanlar üzerinde yapılan davranış testlerinde, TBH sonrası 3B-CC-MExo naklinin, TBH kaynaklı bilişsel işlev bozukluğu üzerinde koruyucu etkilere sahip olduğu ve motor ve duyuşal işlevlerin iyileşmesini desteklediği gösterildi. Histolojik kesitlerde 3B-CC-MExo grubunda TBH sonrası oluşan kavite alanında daha fazla rejener doku gözlenmiş ve NF/MBP/NeuN ve MAP2/SYP'ye karşı spesifik antikorlarla immünofloresan yolla etiketlenen hücre sayılarının fazla olması, TBH'den sonra aralanma bölgesine 3B-CC-MExo naklinin miyelin kılıfların, nöronların, sinir liflerinin, sinapsların ve aksonların yeniden yapımını önemli ölçüde hızlandırabileceğini ortaya koymuştur. Ayrıca TEM gözlemlerinde 3B-CC-MExo nakli sonrası miyelin kılıfı çaplarının daha büyük olduğu ve nöronların morfolojisi ve zar yapısının kontrol gruplarına göre korunmuş olduğu gösterilmiştir. Yanı sıra, nakil sonrası yapılan kan tetkiklerinde 3B-CC-MExo tedavisinin in vivo sistemik toksisiteye neden olmadığı belirlenmiştir, bu da klinik kullanım için uygunluk açısından önemlidir. Ancak iskelenin tasarımı ve doku onarım süreçleri üzerindeki etkilerini keşfetmek için daha çok çalışmaya gerek olduğu vurgulanmaktadır.

## Kök Hücre Biyolojisi

Ezel Erkan



### Domuz Kalbinin Gelişimi Bizimkine Benziyor mu?

Bilindiği üzere insan kalbine en yakın organın domuz kalbi olduğu söylenir. O nedenle yıllardır domuz kalbinden çıkarılan başka kalp kapakları olmak üzere bir dizi doku insana nakledilir. Pekâlâ, domuz kalbinin gelişmesi insan kalbinin gelişmesi ne oranda benzer? Bu soruya bir nebze yanıt vermek için Danimarkalı bir grup bilim insanı tarafından **Stem Cells and Development** dergisinde yayınlanan çalışmada [Lauschke ve ark. 2021]; yaygın olarak kullanılan kalp gelişimi belirteçlerinin domuz embriyosu ve insan kaynaklı uyarılmış pluripotent kök hücre (uPKH) kardiyomiyositleri karşılaştırılmış ve arada farklılık olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır. Kardiyomiyositlerin olgunlaşmasının birkaç hafta sürmesi ve olgunlaşmayı tanımlamak için yalnızca CX43 gibi oluklu bağlantı belirteçleri değil; aynı zamanda miyofibril organizasyonunun, kalsiyum profillerinin incelenmesinin gerekli olduğu fark edilmiş. uPKH kullanılarak in vitro olarak kalp gelişiminin taklit edilmesi kısa zaman diliminde kardiyomiyosit belirteçleri kullanılarak gerçekleşen bir dizi gelişimsel değişikliğe bağlı. uPKH kardiyomiyogenez yoluyla yönlendirildiğinde büyüme faktörlerinin aracılığıyla mezoderm oluşumu ve daha sonra da GATA4 ve NKX2.5'i ifade eden kardiyak öncülleri oluşturarak tıpkı embriyodakine benzer bir dizi değişikliğe uğrar. Domuz embriyoları da tıpkı insan embriyoları gibi çift laminer embriyonik diskler olarak geliştiği için insan kardiyak gelişimindeki moleküler mekanizmaları tanımlamada domuz kullanımı oldukça iyi bir alternatif olduğu söylenebilir. Çalışmada karşılaştırma amaçlı kullanılan uPKH erken insan blastosistini taklit eden embriyoid cisimciklerin üç boyutlu kültürlerinin oluşumunu sağlamak amacıyla kullanılmış. uPKH kültür koşullarının ilk günlerinde Oct3/4, Sox2 gibi faktörleri ifade eden hücrelerden oluştuğu; 7. günden itibaren ise olgunlaşmamış kardiyomiyositleri içerdiği karakterize edilmiş.

Çalışmanın devamında kalp oluşumu ve kardiyomiyogenez sürecinin belirteç farklılıkları açısından incelenebilmesi amacıyla immünohistokimya, immünofloresan ve kromajen yoğunluk ölçüm yöntemleri kullanılmış. İlk olarak kardiyak mezoderm incelenmesi amacıyla FLK1 belirteci kullanılmış ve bu belirtecin domuz embriyosunun 15. gününde

ifade edilmeye başladığı ve endokardiyum hücre zarı ve bazı kan damarlarının haricinde ifade seviyesinin zamanla azaldığı gözlemlenmiş. hiPSC kardiyomiyositlerinde ise FLK1 ilk günden itibaren ifade edilmiş ve zamanla kademeliler ifade seviyesinde azalış meydana gelmiş. Kısacası çalışmada FLK1'in domuzda iyi bir mezoderm belirteci olduğu ve farklılaşan uPKH erken ifade edildiği bulunmuş. Aynı zamanda literatürde yer alan diğer çalışmalarla da karşılaştırıldığında FLK1'in ifadesinin insan, domuz ve farelerde benzerlik gösterdiği doğrulanmış. Ayrıca kardiyak öncülerin belirteç ifadesinin incelenmesi amacıyla gelişmekte olan domuz kalbinde araştırılan tüm zaman noktalarında ISL1 ifadesi gözlemlenmiş. ISL1 ifadesinin farklılaşan hiPSC'lerde ilk günden 6. güne kadar birkaç zaman noktasında yüksek bir ifade oranında olduğu; ancak ilk iki günde ISL1'in ifadesi sitoplazmada yer alırken 3. ve 6. günler arasında sadece çekirdekte olduğu bulunmuş. ISL1 domuzda 15-24. günler arasında gözlemlenmiş. Bir transkripsiyon faktörü olduğu için sadece çekirdekte aktivitesi beklenirken sitoplazmada da net sinyaller olduğu bulunmuş. Farklılaşan uPKH'de ise çekirdekte ifadesinin 2. günde zirveye ulaştığı gözlemlenmiş. Bunun da farklılaşmanın bu aşamasında kardiyak öncü hücrelerin varlığını gösterdiğini söylemek mümkün. Gelişmekte olan domuz kalbindeki NKX2.5 belirtecinin 16. günden 70. güne kadar endokardiyum, miyokardiyum ve epikardiyumda ifade edildiği gözlemlenmiş ve insan kardiyomiyosit hücre modelinde ise ilk günden itibaren NKX2.5 ifadesinin heterojen olduğu ve bu belirtecin ifadesinde artış olduğu bulunmuş. Ayrıca yapılan immün boyamalar sonucunda ilk günden 2. güne kadar NKX2.5'in ağırlıklı olarak embriyoid cisimciklerin dış tabakasında ifade edildiği ortaya konulmuş ve bu da dıştan başlayan bir farklılaşma dalgasının varlığını düşündürmüştü.

Çalışmanın gelişmekte olan domuz kalbinde ve insan kardiyomiyosit modelinde olgunlaşmamış kardiyomiyosit belirteçleri olan CTNT ve MYHC-B belirteçleri ve olgun kardiyomiyosit belirteci CX43'ün ifadesi incelenmiş. Domuz kalbinde CTNT 16. gün gibi erken bir tarihte lineer kalp tüpünde saptanırken insan kardiyomiyosit modelinde gelişimin erken aşamalarında zayıf seviyelerde ifadesi tespit edilmiş ve 6. günden itibaren de güçlü bir şekilde ifade edildiği gözlemlenmiş. Önceki çalışmalarda CTNT'nin prekardiyak mezoderm belirteci olarak kullanılabileceği raporlanmış olduğundan

bunu desteklemek amacıyla CTNT'yi kodlayan gen olan TNNT2'nin ifadesi hiPSC modelinde 7. günden itibaren artış göstermiş. Domuz kalbinde olgunlaşmamış kardiyomyosit belirteci olan MYHC-B'nin 16-22. günler arasında miyokardiyumda yüksek ifadeye sahip olduğu, domuz gelişiminin sonraki aşamalarında ventrikülle sınırlı olduğu ve gelişmekte olan domuz kalbinde kardiyak öncüllerinin yanı sıra spesifik olarak olgunlaşmamış ventriküler kardiyomyositleri de işaretlediği gözlemlenirken insan kardiyomyosit modelinde bu ifadenin sadece 7. günde yüksek olduğu sonucuna varılmış. Sonuçta; CTNT olgunlaşmamış kardiyomyositler için iyi bir belirteç olduğu ve MYHC-B ise hem kardiyak öncüleri hem de olgunlaşmamış kardiyomyositleri işaretlediği söylenebilir. MYHC-B ifadesinin in vivo kalp dokusunda ve in vitro farklılaşma protokolleri arasında tutarlı bir farklılık göstermesi nedeniyle protokolleri iyileştirmek için güvenli bir belirteç olarak kullanılabilir. Olgun kardiyomyosit belirteci CX43 ifadesi domuz kalbindeki mezoderimde, olgunlaşmamış ve olgunlaşmış kardiyomyositlerde belirgin; kardiyak öncül hücrelerinde ifadesinin azaldığı gözlemlenmiş. Farklılaşan insan uPK hücrelerinin erken ve geç zaman noktalarında ifadesine rastlanırken domuz embriyosunun aksine kardiyak öncü hücrelerinde de ifadesi güçlü bir şekilde tespit edilebilmiş. Hem domuz kalbi hem de insan uPK hücre modelindeki kardiyak mezoderm aşamasında

CX43 ifadesi saptanabilmiş. Araştırmacılar bu noktada CX43, gelişmekte olan kalpte mezoderm ve olgunlaşmamış kardiyomyositlerde de ekspres edildiğinden, olgun bir kardiyomyosit belirteci olarak dikkatli kullanılması gerektiği sonucuna varmış.

Bu çalışmaya dayanarak FLK1<sup>+</sup>/PDGFR- $\alpha$ <sup>+</sup> kombinasyonunun kardiyak mezoderimi ve ISL1<sup>+</sup>/NKX2.5<sup>+</sup>'in kardiyak öncüleri tanımlamak için iyi bir kombinasyon olduğunu söylemek mümkün. Ayrıca, olgunlaşmamış kardiyomyositleri işaretlemek için CTNT<sup>+</sup>/MYHC-B<sup>+</sup>/ISL1<sup>+</sup> ve olgun kardiyomyositleri işaretlemek için de CTNT<sup>+</sup>/ISL1<sup>-</sup>den iki veya daha fazlasının bir kombinasyonu kullanılabilir. CX43, kardiyomyositlerin olgunlaşması için mükemmel bir belirteç, ancak kardiyomyosit kimliğini doğrulamak için diğer sarkomerik proteinlerin kombinasyonu da kullanılmalı.

Sonuç olarak çalışmada morfolojik özellikler ve çeşitli moleküler belirteçlerin immün boyama yöntemleri kullanılarak domuz embriyonik kalp gelişiminin aşamalarının karakterize edilmesi ve insan kardiyomyosit farklılaşmasının farklı aşamalarını tanımlamak için kullanılan belirteçlerin zamansal değerlendirmesiyle gözden geçirilip insan ve domuz kalp oluşumu arasındaki moleküler farklılıkları ve benzerlikleri tanımlamaya çalışması açısından literatürde yerini aldığı söylemek mümkün.

## Sizlerden Gelen...

**Baş tarafı 1. sayfada** amaçlı kök hücre kullanımı temelli fare ve köpek deneylerini başlatmışlardır. 1954 yılında da bilim dünyası radyasyon ile myeloablasyon oluşturulan farelerin sinjeneik kemik iliği verilmesi ile 100 güne kadar yaşatılabildiğini duyurmuştur.

Bu ilk klinik kullanım ve hayvan deneylerinin üzerinden geçen 70- 80 yıllık süreç içinde klinisyenler, konjenital ve akkiz kemik iliği yetmezlikleri, bazı benign ve malign hastalıklarda tedavi amacıyla kullanılan yüksek doz kemoterapi ve radyasyonun ölümcül myeloablatif etkilerinden hastaları kurtarmak için kemik iliği /hematopoetik periferik kök hücre transplantasyonu uygulamalarını rutin pratiklerinde kullanır hale gelmişlerdir.

Ancak günümüzde geline nokta ulaşmak için alınan yol hiç de kısa ve kolay bir yol olmamıştır. HLA doku gruplarının tanımlanması ve detaylandırılması, yeni immünsüpresif ilaçların keşfi, GCSF/GMCSF'nin keşfi ile kök hücrelerin periferik kana

mobilize edilebilmesi, geliştirilen aferez teknikleri ile bu kök hücrelerin periferik kandan toplanabilmesi, krioprotektif ve in- vivo kullanıma uygun ajanların keşfi ile kök hücrelerin dondurularak saklanabilmesi, akım sitometri tekniklerinin/ kök hücre yüzey belirteçlerinin tanımlanması ile sayımlarının yapılabilmesi gibi her biri yıllarca süren, uzun, zor, yorucu, ancak insan yaşamını belki de en anlamlı kılan bu bilimsel çabalar bu yolun kilometre taşlarını oluşturmuştur.

Bugün malign ve benign hematolojik hastalık tanısı koyduğumuz birçok hastamızı hematopoetik kök hücreler sayesinde tedavi edebilme şansına sahip olan biz klinisyenler; *Alzheimer, multiple skleroz, Parkinson, diabetes mellitus, otizm ve bunlar gibi hastalıkların tedavisinde kök hücreleri kullanılabilir miyiz? Kök hücreler daha genç görünmemizi sağlayabilir mi? İnsanların yaşlanma ve üreme dinamiklerini değiştirebilir mi? Kök hücre temelli yapay insan embriyosu olacak mı? Uyarılmış pluripotent kök hücreler şu anda tedavisi mümkün olmayan hastalıkların iyileştirilme-*

*sinde bir hücrese tedavi seçeneği olarak kullanıma girer mi? Retina pigment hücrelerini onarmak üzere kullanılabilir mi? Yaşlanmış veya dejenere olmuş kas kök hücrelerinin onarımı mümkün mü? Kalp ve damar hastalıklarında kök hücre tedavisi mümkün mü?*

gibi pek çok sorunun cevabını bilim dünyasından bekliyoruz. Bu soruların henüz kesin yanıtları yok, ancak yanıtları bulmaya yönelik çok fazla çalışma var. Fakat yoğun rutin iş yükü içinde bu gelişmeleri, bu soruların yanıtlarını tek aklamak, bulmak, okumak ve yorumlamak için klinisyenlerin zamanı çok az.

Ancak ilk sayısı 1 Haziran 2014 yılında yayınlanan ve bu alandaki gelişmeleri haber ve yorumlarla bizlere kesintisiz 9 yıldır ileten ülkemizin elektronik olarak hazırlanan ve hiçbir abonelik ücreti talep etmeden, e-posta yoluyla okuyucuyla buluşan bir **Kök Hücre E-Bülteni** var. Ben ilk sayısından beri bu bülteni e-postama geldiği gün büyük bir sevinç ile okuyorum. Güncel bilimsel literatürü böyle güzel bir Türkçe ile çeviren, zaman zaman kendi yorumlarını katan genç bilim insanlarının yazıları bana sadece bilgiyi sunmuyor, ülkemdeki böyle gençlerin varlığı bana ileriye dair umut veriyor.

Bu genç bilim insanlarının yollarını açan, bu bülteni hayata geçiren sayın **Prof. Dr. Alp Can** Hoca için ise övgü cümleleri yetersiz kalıyor. Son 30 yılını adanmış bir ruh ile yaşadığı laboratuvarında Alp

Can Hoca'yı ziyaret ettiğimde histoloji bölümünün yaklaşık 40 yıllık, ama bugün alınmışçasına iyi korunmuş elektron mikroskobuna, sitelerde yaptırdığı laboratuvar bençlerine, eskicilerden topladığı parçalar ile onardığı ultrasantrifüjüne bakan zafer dolu gözlerinde sadece bir bilim insanının heyecanını değil gerçek bir vatan sevdalısının parlıtısını görüyorum.

Teşekkürler Alp Can Hoca, Teşekkürler **Kök Hücre E-Bülteni**ne katkı sunan sevgili meslektaşlarım, yolunuz bilim ışığı ile aydınlansın.

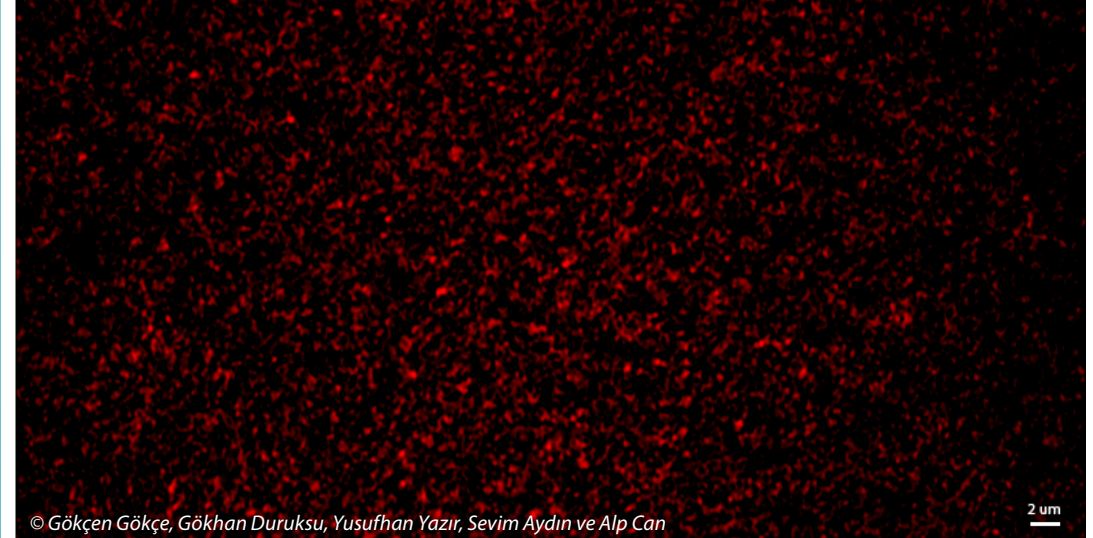
**Kök Hücre E-Bülteni** Sayı: 46 (Nisan-Mayıs-Haziran 2023)

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

**Bu sayıya katkıda bulunanlar;** (yazarların geliş sırasına göre)  
Dr. Hakan Coşkun (Harvard Üniversitesi, Çocuk Hastanesi Boston, ABD)  
Dr. Ekin Baysal Doğan (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)  
Dr. İbrahim Alptekin (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)  
Dr. Bilge Serdaroğlu (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)  
Bio. Ezel Erkan (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)  
Prof. Dr. Meltem Ayli (Gülhane Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı ve Kök Hücre Transplantasyon Ünitesi)

## AYIN FOTOĞRAFI

Yağ dokusu kaynaklı mezenkimal kök hücrelerden elde edilen ekzozomlar (süper çözünürlük tekniğiyle alınmıştır)



© Gökçen Gökçe, Gökhan Duruksu, Yusufhan Yazır, Sevim Aydın ve Alp Can