

# Kök Hücre E-Bülteni

ISSN: 2148-9815



destekleriyle...

www.kokhucrebulteni.com  
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 48

Ekim-Kasım-Aralık 2023

## Editör'den

Alp Can



## ISSCR'in Yeni Kılavuzunu Sizlere Sunuyoruz...

KHB'nin 48. sayısıyla hepinize merhaba.

Yarım yüzyıl önce hematopoietik ve teratokarsinoma kök hücreleriyle yapılan erken çalışmalardan bu yana, kök hücre araştırmaları alanında dramatik genişleme yaşandı. Doku ve pluripotent kök hücrelerinin izolasyonundan, organların karmaşıklığını taklit eden çok boyutlu sistemlere kadar, bilim geliştirmeye ve genişlemeye devam etmekte. Bu genişleme, araştırmacıları çeşitli alanlardan çekti ve kök hücre teknolojisinin uygulamalarını çok farklı alanlara odakladı. Bunlar arasında gelişim biyolojisi, kanser biyolojisi, hastalık modellemesi, ilaç keşfi ve rejeneratif tıp bulunmaktadır. Bu disiplinlerarası işbirlikçi çalışmalar alanı zenginleştirdi, yeni perspektifler sundu ve global olarak klinik uygulamaların patlamasını destekledi. Alandaki hiç durmayan ilerlemeler, bilim insanlarının kök hücre teknolojisini kullanarak neredeyse insanı modelleme noktasına kadar dayandı. Bu sürecin temelinde, temel araştırma laboratuvarlarında titiz ve tekrarlanabilir bilim yapabilme yeteneği bulunmaktadır. Bugüne kadar olan ilerlemeler yadsınamaz, ancak ileriye doğru bir bütün olarak hareket etme yeteneğini etkileyen altta yatan zorluklar hâlâ varlığını sürdürmektedir.

Alanın en belirgin sorunları, ortak bir anlayışın var olmaması, hücreler de dahil kullanılan materyalin belli standartlara erişilememesi ve tekrarlanabilirlik ölçütlerinin zayıflığı olarak sayılabilir. Bu sorunları ele almak ve kök hücre araştırmalarında titizlik ve tekrarlanabilirliği teşvik etmek için **Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği (ISSCR)**, pluripotent ve doku kök hücreleri üzerinde uzmanlığa sahip bilim insanlarından oluşan uluslararası bir **görev gücü** kurdu. Bu ekip, temel araştırmada insan kök hücrelerinin kullanımını için en iyi uygulamaları belirlemek ve ortak standartlar

geliştirmek amacıyla bir araya geldi. Sonuçta ortaya çıkan tavsiyeler, her laboratuvar için finansal açıdan uygulanabilir ve teknik olarak gerçekleştirilebilir olacak şekilde tasarlandı. Tavsiyeler, öncelikle kültürde kendini yenileyen kök hücrelere odaklanmakla beraber, bu prensipler yerine getirildiğinde, temel araştırma laboratuvarı içinde en iyi uygulamaları teşvik etmeli ve geniş ölçüde araştırma kalitesini desteklemeye ve raporlamada açıklığı artırmaya yardımcı olmalıdır.

Görev gücünün çalışması ISSCR bu yılın Haziran ayında **İnsanda Kök Hücrelerinin Araştırma Amaçlı Kullanımında Standartlar** isimli bir kılavuz yayınlamasıyla sonuçlandı. Bu çalışma bilim insanları tarafından bilim insanları için aşağıdaki alanlarda bir dizi tavsiye içermekte. (i) temel kök hücre hattı karakterizasyonu ve bakımı, (ii) pluripotens tanımlanması, karakterizasyonu ve izlenmesi, (iii) zaman içinde hücrelerin genotipinin izlenmesi, (iv) in vitro kök hücre tabanlı modellerin kullanılması ve (v) raporlama. Bu kılavuz derneğin tarihinde yayınladığı üçüncü kılavuz olma özelliğinde. Araştırmacılar ve paydaşlara kendi buldukları ülkenin yasaları çerçevesinde akılcı ve bilimsel öneriler sunan bu kılavuzun ana hatlarını **KHB'nin** bu sayısından başlayarak sunuyoruz.

**KHB'nin** bu sayısında kök hücre alanındaki gelişmelere ilişkin haber aktarımlarına da yer vermeyi sürdürdük. **Bio. Ezel Erkan** çoktandır göz ardı edilmiş bir organ olan timustaki kök hücreleri ortaya koyan bir çalışmayı derledi. **Dr. İrem İnanç** işlevsel kas hücresi üretmenin teknolojisini kullanan bir çalışmayı özetledi. **Dr. Ekin Baysal** giyilebilir hücre uyarma tekniğini konu alan bir çalışmayı özetledi. Tüm yazarlarımıza çok değerli katkıları için teşekkür ediyoruz.

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

**KHB'nin 49. sayısında** buluşuncaya kadar mutlu ve sağlıklı kalın...

## Kök Hücre Biyolojisi

Ezel Erkan



## İnsan Timusunda İlk Kez Kök Hücrelerin Varlığı Saptandı!

İnsan timusu, "timosit" adı verilen hücrelerin hastalıklarla savaşmak için yaşamsal öneme sahip özel bağışıklık hücreleri olan T hücrelerine olgunlaşmasında ve bu hücrelerin etrafında karmaşık epiteli de dahil olmak üzere benzersiz üç boyutlu bir ağ yapısı içermesiyle oldukça önemli bir bezdir. Yaşam boyu immünolojik tolerans ve bağışıklık için gerekli olmasının yanı sıra uygun şekilde kullanıldığında da adaptif bağışıklığın yenilenmesine izin verebilecek rejeneratif kapasiteyi de koruma özelliğine sahiptir. Diğer organlarla karşılaştırıldığında göreceli olarak erişilmez olması, yaşla birlikte küçülmesi ve işlevlerinin son 15-20 yıl önce keşfedilmiş olması nedeniyle timus konusundaki araştırmalar oldukça sınırlı. Şimdiye kadarki bilgiler göz önüne alındığında, timusun kök hücre içermediği; sadece fötal gelişimde ortaya çıkan öncülerini içerdiğine sanılıyordu.

Ancak Dr. Francis Crick Enstitüsü'nden **Dr. R. Ragazzini** ve ark. **Developmental Cell** dergisinde yayınladıkları yeni bir makalede insan timusundaki epitel hücrelerinin timositlerin T hücrelerine dönüşme konusunda talimatları veren ve kendi kendilerini yenileyebilen kök hücrelerin varlığını gösterdiler [Ragazzini ve ark. Dev Cell, 2023]. Araştırmacılar yaptıkları deneylerde bu kök hücreleri insan timusundaki spesifik proteinlerin ifadelerini tek hücreli çözümlükte karakterize etmeye dayanarak incelemiş ve timusta organ kapsülünün (dış tabakanın) altında ve medulladaki kan damarlarının çevresinde olmak üzere iki önemli epitelyal kök hücre nişi olduğunu gösterdi. Sonrasında yaptıkları gen analizi incelemeleriyle timustaki kök hücrelerin hücre dışı matris proteinlerini üretmek için nişlerine katkıda olduklarını da gösterdiler. Araştırmacılar **polikeratin hücreleri** adını verdikleri bu kök hücrelerde ve doku kesitlerinde gen ifadelerini analiz etmek için farklı fenotipleme ve transkriptomik teknikleri kullanarak bu kök hücrelerin diğer hücrelerden farklı transkripsiyonel ve fenotipik özellikler sergilediğini de buldu. Hücreler timus epitelinde bulunan farklılaşma yeteneğiyle daha önce ortak bir kökene sahip olduğu düşünülmeden çeşitli hücre türlerini (epitel, kas, nöroendokrin

hücreleri gibi) ortaya çıkarmalarını sağlayan çok sayıda geni ifade etmekte ve bu da çok yönlü farklılaşma potansiyeline sahip olduklarını göstermektedir. Bulguların önemini tartışan çalışmanın başyazarı Dr. R. Ragazzini çalışma hakkında şunları söylemiş; "Yaşlandıkça boyutu küçülen bir organ olan timustaki kök hücrelerin her üç haftada bir kendini yenileyen derideki kök hücreler kadar kendini yeniliyor olması oldukça çelişkili. Kök hücrelerin bu kadar farklı hücre tipine farklılaşabiliyor olması, timusun yetişkinlikte daha temel işlevlere sahip olduğuna işaret ediyor." Bunun yanı sıra deneylerin devamında timustaki kök hücrelerin in vitro olarak kendi kendini yenileme ve kendini organize etme yetenekleri olduğu da görülmüş. Diğer taraftan araştırmacılar polikeratin kök hücrelerin izole edilmesi ve kültüre edilmesiyle timus kök hücrelerinin büyük ölçüde büyütülebileceğini göstermeyi de başarmış. Tek bir kök hücrenin, timus epitelindeki tüm karmaşık hücreleri oluşturabileceğini göstermişler; bu da onlara bu kök hücrelerin dikkat çekici ancak henüz kullanılmamış bir rejeneratif potansiyele sahip olabileceğini düşündürmüştü. Crick'teki Epitel Kök Hücre Biyolojisi ve Rejeneratif Tıp Laboratuvarı'nın grup lideri **Dr. P. Bonfanti** bu araştırmaları hakkında "Bu araştırma, neden yenilenme yeteneğine sahip timusa sahip olduğumuza ilişkin anlamamıza yardımcı olan oldukça önemli bir çalışmadır. Örneğin; kansere karşı olan bağışıklık tepkisini iyileştirmek ya da bağışıklık sisteminin yaşlılarda aşılara yanıt vermesine yardımcı olmak açısından timusun daha fazla T hücresi üretmesini sağlayabilir." şeklinde belirtmekte. Ek olarak yeni elde edilen bulgular; bazı insanlarda timusun doğru çalışmasıyla bağışıklık sistemi kapasitesinin azalması durumunda kök hücrelerin timus bezini yeniden büyütmesi ve bağışıklık sistemini yenilenmesi için uyarılmasında yararlı olabileceğini de öne sürmekte. Araştırmacılar polikeratin hücrelerinin imza genlerinin spesifik rolünü genetik manipülasyon gibi yollarla incelemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyduklarını da belirtmiş.

Özet olarak; timustaki kök hücrelerin varlığı timusun çocukluktan sonra bağışıklık sistemini güçlendirmek için kullanılabilirliği konusunda potansiyel bir hedefi temsil ediyor. Araştırmacılar bundan sonraki çalışmalarında yaşam boyunca timus kök hücrelerin özelliklerini ve bunları potansiyel tedaviler için nasıl manipüle edebileceklerini incelemeyi hedefliyorlar.

## Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Irem Inanç

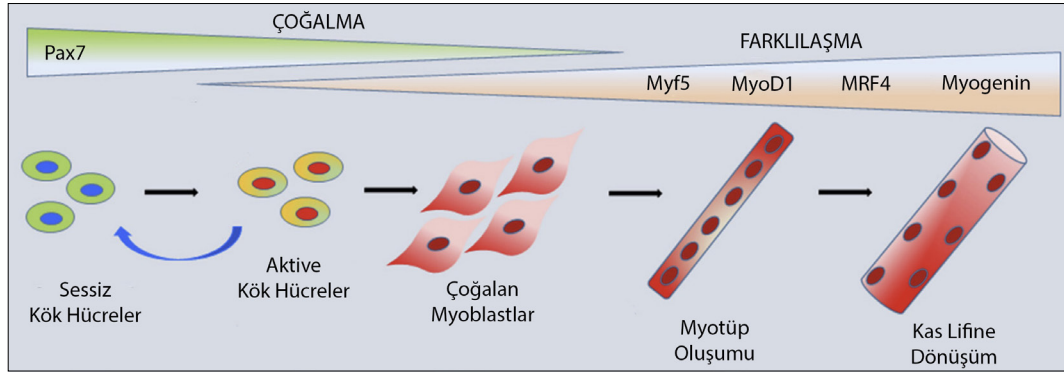


### Fare Fibroblastlarından Doğrudan İşlevsel Kas Kök Hücreleri Elde Etmek Mümkün!

Transkripsiyon faktörünün ifadelendirilmesi yoluyla hücrelerin kaderinin yeniden programlanması bilim dünyasında oldukça önemli gelişmeler arasında yer almakta [Xu ve ark, Cell Stem Cell, 2015]. Bu tür hücresel dönüşümler, tanımlanmış faktörlerin hedef hücrelere verimli bir şekilde iletilmesi ve ifade edilmesi için büyük ölçüde viral vektörlerle sağlanmaktadır. Ancak viral vektörlerin kullanımı

hücrelerine programlanması sağlanmıştır. Bu hücreler in vitro olarak geniş ölçüde çoğaltılıp çok çekirdekli ve kontraktıl miyotüplere farklılaşabilmiş. Tek hücreli transkriptom analizlerinde ise yeniden programlama sırasında JNK ve JAK/STAT sinyal yollarının baskılandığı da dikkat çekmekte. Çalışmanın en ilginç yanlarından birisi ise Duchenne kas distrofisi olan fare modelinde iskelet kaslarında yüzlerce miyofibrilde distrofin ifadesini geri kazandırmış olmaları.

Özetle; bu çalışma bizlere sadece in vitro koşullarda değil aynı zamanda in vivo koşullarda da kas yenilenmesine hem etkili bir yöntem hem de klinik açıdan da daha güvenli bir yaklaşım sunmakta.



moleküler hasarlara ve rekombinasyon olaylarına sebep olabilmekte [Yin ve ark., Nat Rev Genet, 2014; Wang, Int J Mol Sci, 2021]. Bu açıdan bakıldığında bu uygulamalar deneysel anlamda birçok şeyi anlamamıza büyük kolaylık sağlarken klinik uygulamalarda potansiyel bir engel oluşturmaktadır.

**Dr. Ori Bar-Nur** ve ekibinin yapmış olduğu son çalışmalardan birisi bizlere yeni bir yaklaşım sunuyor [Qabrati ve ark. NPJ Regen Med, 2023]. Bu çalışma, transkripsiyon faktörünü kodlayan sentetik mRNA kullanılarak fibroblastların kas kök hücrelerine doğrudan dönüşümünü göstermekte. Bunun için araştırmacılar küçük moleküller ve proteinlerden oluşan bir kokteyl kullanmaktadır. Bu kokteylin hücre dönüşümü için merkezi bir katalizörü ve önemli bir bileşeni ise **Miyoblast Belirleme Proteini 1 (MyoD)**'dir. Sentetik MyoD-mRNA'nın ifadelendirilmesi yoluyla fare fibroblastları doğrudan kas kök hücrelerine dönüştürülmüş. Daha sonra 10 gün kadar kısa bir sürede fibroblastların Pax7 pozitif kas kök

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

[www.kokhucrebulteni.com](http://www.kokhucrebulteni.com)

2024 yılında ülkemizde düzenlenecek olan kök hücre konulu tüm etkinlikleri duyurmak için lütfen bize ulaşınız.

[info@kokhucrebulteni.com](mailto:info@kokhucrebulteni.com)

## Haberler

Alp Can



### Kemoterapiye Bağlı Doğurganlık Kaybı Kök Hücre Tedaviyle Geri Döndürebiliyor...

Brigham ve Kadın Hastanesi araştırmacıları tarafından yapılan yeni bir çalışma, Massachusetts Genel Brigham sağlık sisteminin kurucu üyelerinden biri olan hastanede, deneysel bir fare modelinde ovositlerin gelişimini ve ovülasyonu durdurduğu durumlarda doğurganlığı yeniden sağlama potansiyelini gösteriyor. Araştırmacılar, yetişkin kök hücrelerinin kemoterapi sonrası sağlıklı hormon düzeylerini yeniden sağlayabileceğini ve doğal bir şekilde döllenmeyi mümkün kılabilen canlı farelerin doğumuna yol açabileceğini buldular. Çalışmaya dayalı teknikler, erken yumurtalık yetmezliği yaşayan kadınlar için doğurganlık seçeneklerini devrim niteliğinde değiştirebilir. Sonuçlar, **Lancet eBioMedicine** dergisinde yayımlandı [Kevin ve ark., 2023]. Bu "kanıt niteliğindeki prensip" çalışması, "üreme dışı" hücreleri alıp onları işlevsel yumurtalara dönüştürebilmenin ve bunların canlı hayvanların bir çok kuşak gelişebilen işlevsel yumurtalara dönüşebilmesinin mümkün olduğunu gösteriyor. Çalışmanın sorumlu yazarı olan Brigham'in Kısırlık ve Üreme Cerrahisi Merkezi'nde bulunan Kök Hücre Biyolojisi ve Rejeneratif Tıp Araştırma Laboratuvarı Direktörü **Dr. R. M. Anchan** "Bu çalışma, yumurtalık yetmezliği olan hastalara biyolojik çocuk sahibi olma ve üreme hormonlarını üretme umudu verdiği için heyecan verici" dedi. Gerçekten de bu tür çalışmalar, tedavi edilemez durumları tedavi etmek için hücre tedavisinin ümit verici gücünü göstermekte. Dr. Anchan'ın ve bu alanda çalışan az sayıdaki araştırmacının bugüne kadar kaydettiği bilimsel gelişmeler insanlar üzerindeki ilk klinik deneylerle ve nihayetinde hastalar için yaşamı değiştiren tedavilere dönüştürmeye yardımcı olabilir.

Yaklaşık %5 oranında kadın, kanser tedavisi veya genetik sorunlar nedeniyle erken yumurtalık yetmezliği yaşıyor. Genç yetişkinler arasındaki kanser oranlarının artmaya devam etmesiyle birlikte, kemoterapiye bağlı kısırlık oranlarının da artması beklenmektedir. Bir kişinin yumurtaları gelişmeyi durduğunda hormon düzeyleri düşüyor ve yumurta üretme ve çocuk sahibi olma yeteneği kayboluyor. Yumurtalık yetmezliği sonrası doğurganlığı geri kazanmak için şu anda

mevcut olan bir tedavi yok. Yumurtalık yetmezliği yaşayan kişilerin çocuk sahibi olabilmek için donör yumurtalarını veya embriyolarını kullanmaları gerekir. Yumurtalık yetmezliği, düşük hormon düzeyleriyle ilişkili diğer sağlık sorunlarına da yol açabiliyor. Yumurtalık yetmezliği yaşayan kişiler kemik kütlelerini kaybedebiliyor ve cinsel sağlık ile kalp sağlığı sorunları yaşayabiliyorlar. Bu kişilerde sentetik hormon yerine koyma tedavisi yardımcı olabilir, ancak gençlerde ve genç yetişkinlerde uzun erimli kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalar, fare yumurtalığından elde edilen ve ovositin çevresini saran granüloza hücrelerinin uyarılmış pluripotent kök hücrelerini oluşturmak için kullanılabilirliğini göstermişti [Anchan ve ark, 2015]. Bu kök hücreler vücuttaki herhangi bir türde hücre haline gelebilir. Bu kez araştırmacılar, bu hücreleri yumurtalık hücrelerine dönüştürdü ve laboratuvar ortamında bu hücrelerin östrojen ve progesteron gibi üreme hormonları ürettiğini ve yumurtaya dönüşebilen hücrelere dönüşebildiğini gösterdi.

Araştırmacılar, enjekte edilen kök hücrelerin farelerin hormon düzeylerini ve doğurganlığını geri kazandığını, bunun yanı sıra canlı fare yavrularını doğal yolla gebe kalma ve doğurma yeteneğini de geri getirdiğini gözlemlediler. İlginç bir şekilde, kök hücrelerin bir ovaryuma enjekte edilmesinin diğer ovaryumu iyileştirdiğini ve ovosit üretimini yeniden başlattığını gördüler. "Sanırım bu en heyecan verici bulguydu. Bazı hayvanların olog yumurtalarının sadece enjekte ettiğimiz ovaryum değil, her iki ovaryumda da gelişmeye devam ettiğini gördük," diyor Dr. Anchan. "Kök hücrelerin bu iyileşme sürecini destekleyen bir faktör salgıladıklarını düşünüyoruz. Şimdi bu faktörün veya faktörlerin ne olabileceğine bakıyoruz. Böyle bir faktörü veya faktörleri belirlemek, belki de hücre enjekte etmeden bu faktörle bazı hastaları tedavi edebiliriz anlamına gelebilir."

Çalışmanın sınırlamaları arasında, fareler üzerinde yapılmış olması yer alıyor. Bu yöntemin insanlarda işe yarayıp yaramayacağı kanıtlanmış değil. Uyarılmış kök hücreleri kullanarak yeni insanların dünyaya gelmesi etik sorunlar doğurabilir. Araştırmacılar, bu kök hücre türevi ovositlerden doğan yavruların doğumdan sonra sağlıklı ve normal olup olmadığını, sadece doğduktan sonra hayatta kalmayı ve üreyebilmeyi sağlayıp sağlayamadıklarını bilmiyorlar. Şu aralar bu deneylerden elde edilen yavruların uzun erimli çalışmaları yürütülmekte.



Ekin Baysal

## Ölümcül Deri Kanserlerini Başlatan Epigenetik Anahtar Bulundu mu?

Erken aşamada, her kök hücre kritik bir seçimle karşı karşıyadır. Örneğin, deri gelişimi sırasında embriyonik epidermis, tek katmanlı epidermal progenitör hücrelerinin oluşturduğu bir başlangıç yapar. Hücrelerin bu seçimi, olgun epidermal hücreler haline gelmek veya saç folikül hücreleri olmaya geçmek arasında yapılır. Bu kader değişimi, bir transkripsiyon faktörü olan **SOX9** tarafından yönetilir. Eğer progenitör hücre SOX9'u ifade ederse, saç folikül hücreleri yönünde gelişir, ifade etmezse, epidermis hücreleri oluşur.

Ancak SOX9'un karanlık bir yönü vardır, çünkü dünya genelinde en ölümcül kanserlerden birçoğunda örneğin akciğer, deri, baş ve boyun ile kemik kanserinde rol oynamaktadır. Deride, bazı anormal yetişkin epidermal kök hücreler daha sonra SOX9'u etkinleştirirler ve asla kapatmazlar, sonuç olarak kanser genlerini etkinleştiren bir süreci başlatırlar. Bugüne değin bu ölümcül sonucun moleküler düzeyde nasıl ortaya çıktığını tam olarak anlamamıştık. Ancak şimdi Rockefeller Üniversitesi araştırmacıları, bu kötüye giden olayların ardındaki mekanizmaları ortaya çıkardılar. Ortaya çıkan sonuç, SOX9'un genetik bilginin DNA'dan mRNA'ya transferini yöneten özel bir protein sınıfına ait olduğudur. Bu, onun mühürlü genetik materyali açma, önceden sessiz olan genlere bağlanma ve onları etkinleştirmeye yeteneğine sahip olduğu anlamına geliyor. Sonuçlarını **Nature Cell Biology** dergisinde yayımladılar [[Yang ve ark, Nature Cell Biol, 2023](#)]. "Keşfimiz, kanserin bir kök hücrenin dikkatlice ayarlanmış karar verme sürecini nasıl engellediğine yeni bir bakış açısı sunuyor ve bundan sonra normal dokuyu oluşturmasını imkansız hale getiriyor," diyor Memeli Hücre Biyolojisi ve Gelişim Robin Chemers Neustein Laboratuvarı'nın başı olan **Dr. Elaine Fuchs**. "Ayrıca, potansiyel terapötik hedefler olarak yeni SOX9 etkinleştirilmiş genleri aydınlatıyor."

Bazı transkripsiyon faktörleri "öncü faktörler" olarak genetik paketleri açabilir. Kapalı kromatine bakabilme ve içindeki bağlama bölgelerini tanıyabilme gücüne sahiptirler. Ardından diğer transkripsiyon faktörlerini toplayarak kapalı kromatini açmalarına ve nükleozom üzerinde reseptör bölgelerine

bağlanmalarına yardımcı olurlar, bu da kromatini yeniden programlar ve yeni genleri etkinleştirir. Bu genellikle gelişimin erken aşamalarında, bir kök hücrenin kaderi henüz belirlenmemişken gerçekleşir. Yetişkin derisinde SOX9 genellikle yetişkin saç folikül kök hücrelerinin kimliğini korumayla ilişkilidir. Genellikle yetişkin epidermal kök hücrelerinde baskılanmıştır. Ancak bazal hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlar söz konusu olduğunda durum böyle değildir.

Araştırmamanın ilk yazarı **Dr. Yihao Yang**, "*Hastalık bağlamında SOX9, yetişkin epidermal kök hücrelerinde yeniden etkinleşir*" diyor. Bu sürecin adım adım nasıl gelişebileceği, Yang'a göre bilinmiyordu. "*In vitro yeniden programlama çok hızlı gerçekleşir - 48 saat içinde. Bu kadar kısa bir zaman penceresinde olayların sırasını iyi bir çözünürlükle elde etmek zordur*" diyor. Bunu öğrenmek için araştırmacılar, transgenik SOX9'u indükleyen bir ilaç olan doksikilin verildiğinde yetişkin epidermal kök hücrelerinde etkinleştirilebilecek SOX9'un bir kopyasını içeren fareler ürettirler. Ancak SOX9'un serbest bırakılması, epidermal kök hücreleri yeni yollara doğru programlayan güçlü bir faktör olarak ortaya çıktı. Araştırmacılar, aynı zamanda epigenetik süreci izlediler ve gördüler ki ilk iki haftada, SOX9 epidermal kök hücre genlerini kapatıyor. Normal durumlarını tersine çevirerek, saç folikülü kök hücre genlerini etkinleştirmeye başladılar.

Mekanizmayı araştırırken, araştırmacılar bu kader değişikliğini elde etmek için SOX9'un adeta çekirdeği ele geçirdiğini, diğer transkripsiyon faktörlerini topladığını ve kapalı kromatini açmak ve sessiz genlere bağlanmak için, onları etkinleştirdiğini fark ettiler.

Fuchs, "*SOX9 düzenlenemediğinde, kök hücreler saç yapamaz, ancak sadece çoğalır ve birkaç yeni transkripsiyon faktörünü etkinleştirir. Sonunda bir bazal hücreli karsinoma durumuna yol açar*" diyor. Dr. Yang ise "*bu karmaşık, kimlik değiştiren geriye dönüş ve ileri hareket, SOX9'un bir öncü faktör olmasından dolayı mümkündür*" şeklinde ekleme yapıyor.

Dünya genelinde birçok ölümcül kanserde SOX9 aşırı aktif olduğundan, araştırmacılar bu hücrelerin çoğalmasındaki rolüne müdahale etmenin yollarını aramayı amaçlıyorlar. Fuchs, "*SOX9'un etkileşen proteinleri ve hedef genleri nasıl değiştiğini kanser sırasında belirleyerek, bu kanserler için yeni ilaç hedeflerini ortaya çıkarmada ilerleme kaydetmeyi umuyoruz*" şeklinde bir yorum yapıyor.

## Teknik ve Uygulamalar

### Elektronik Ara Yüze ile Kök Hücreler Uyarıldı...

Giyilebilir elektronik cihazlar, günümüzde pek çok sağlık uygulamasında kullanılmasına rağmen henüz tedavide uygulama aşamasına gelememi. Çünkü biyolojik ve elektronik sistemlerin işleyiş biçimlerinde bazı farklılıklar var. Biyolojik sistemler, izole membranlar arasından akan iyonlar içerir. Genetik kodlamalar analog bir yapıya sahip olup, evrimsel süreçlerle yavaşça güncellenirler. Buna karşın, elektronik sistemler izole edilmiş kablolar içinde ilerleyen elektronlar sayesinde çalışırlar. Dijitaldir ve yazılım aracılığıyla kolayca güncellenebilir. Temeldeki bu ayrım her iki sistemin arasındaki etkileşimi zorlaştırır. Nature Metabolism dergisinde geçen ay yayımlanan bir çalışmaya göre elektronik ve genetik dünyalar arasında eksik olan bu bağlantıyı kurmak için yakın zamanda büyük bir adım atıldı [[Huang ve ark, Nature Metab, 2023](#)]. **Dr. Martin Fussenegger** ve ekibi insan hücrelerinde transgen ifadesini zaman ve voltaj bağımlı olarak koşullamak amacıyla doğru akımın (DC) radikal oksijen türlerini (ROS) üretme özelliğini kullandı.

Fizyolojik koşullarda solunum, sitokrom P450 aktivitesi ve bağışıklık yanıtı gibi süreçler hücrelerde radikal oksijen türlerinin (ROS) üretimine neden olur. ROS varlığında biyosensör olarak işlev gören KEAP1 proteini NRF2'yi serbest bırakır. Çekirdeğe yönelen NRF2, antioksidan yanıt elementlerine (AREs) bağlanır. Bu süreci söz konusu araştırmada kullanabilmek için KEAP1 ve NRF2'nin belirli bir düzeyde sürekli olarak üretildiği bir hücre hattı (HEK293; insan embriyonik böbrek hücreleri) seçildi. Düşük seviyedeki ROS'un insülin üretimini tetiklemesi amacıyla, insülin geninin başlangıcına dört adet ARE ardışık tekrar bölgesi içeren PDART4 adlı sentetik bir promotör eklendi. Hücre kültüründe, AAA, AA ve 9 V blok piller de dahil olmak üzere farklı voltaj ve pil türleri kullanılarak doğru akımın biyoyoumluluğu ve gen programlama etkinliği gösterildi. Bu ara yüze "doğru akımla (DC) ile çalıştırılan düzenleme teknolojisi (DART)" ismi verildi. Hücreler, bağışıklık yanıtından koruyucu yarı geçirgen aljimat mikrokapsülle çevrelendikten sonra tip 1 diyabeti olan farelerin cilt altına nakledildi. Ardından akupunktur iğneleri aracılığıyla cilt altına girilerek iki

elektrottan hücrelere 10 saniye 4,5 voltluk doğru akımla uyarı yapıldı. Hücrelerin bu yöntemle günde bir kez uyarılmasıyla yeterli insülin salınımı tetiklenerek kan şekerini düzenledi.

Bu mekanizmayı çalıştırmak için sadece DART'ın on-off tuşuna basmak yeterli. Ancak bu tür bir uygulama gerçekten güvenli mi? Akupunktur iğneleriyle elektrostimülasyon işlemi geleneksel Çin tıbbında zaten yaygın olarak kullanılır. DART uygulamasındaki çok düşük voltaj ve kısa indüksiyon süresi hücre kültürü sıvısında belirgin düzeyde elektrolize yol açmıyor. ROS oluşumunda ortaya çıkan klor, proton ve hidrojenin miktarı az olduğu için hücre canlılığı ve transkriptomu üzerinde olumsuz etki göstermiyor. Yine de DART ile ROS üretiminin uzun vadede zarara yol açmadığını kanıtlamak gerekir. Çünkü ROS maruziyeti, genetik mutasyonlar ve hücre hasarına yol açarak çeşitli patolojilere neden olabildiğinden sakıncalı olabilir. Bir diğer önemli nokta, içsel olarak üretilen ROS seviyelerinin DART sistemini uyarma potansiyeli. Araştırmacılar hücresel solunum sürecinin süregelen bir parçası olarak üretilen ROS düzeylerinin mekanizmaya etki etmediğini bildirir de günlük yaşantımızda karşılaştığımız sigara dumanı, hava kirliliği ve UV ışığına maruz kalma, enfeksiyon, sürekli stres ve ilaç kullanımı gibi koşullar ROS miktarını belirgin olarak artırabilir. Böyle bir durumun DART'ı aktive ederek ani hipoglisemi ataklarına yol açıp açmayacağını henüz bilmiyoruz.

Elektrojenetik ara yüz henüz başlangıç aşamasında. Ancak gen ve hücre tabanlı tedavilerde kapalı döngü teknolojileri açısından büyük bir potansiyele sahip. Çalışma ekibi şimdi, DART'ı giyilebilir cihazlarla bütünleştirmek için donanımı basitleştirmeyi amaçlıyor. Bu sayede kan şekeri yükselmesini saptayıp insülin üretimini uyaran otomatik cihazlar üretilebilecek. Ayrıca kavramın kanıtlanması için sadece DART kontrollü insülin üretimi gösterilse de bu sistem bir dizi terapötik ajan üretimi ve dozlanmasıyla ilişkilendirilebilir. Örneğin, bir iskele içerisinde cilt altına nakledilen kök hücrelerden antiinflamatuar sitokinler ve büyüme faktörleri gibi biyoaktif maddelerin üretimini kişisel ihtiyaçlara uygun zamanda ve dozda ayarlamak için DART sistemi ideal bir yöntem olabilir. Üstelik bu süreç algoritmalar ya da dünyanın herhangi bir yerindeki hekimler tarafından kolayca izlenebilir.

## Yönetmelik Düzenlemeler (Mevzuat)

### ISSCR'dan Yeni Kılavuz...

**Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği (ISSCR)** bu yılın Haziran ayında "**İnsanda Kök Hücrelerinin Araştırma Amaçlı Kullanımında Standartlar**" adıyla yeni bir kılavuz yayınladı.

Ancak önceki yıllarda yayınlanan belgelerin aksine bu kez "kılavuz" terimi yerine "standartlar" teriminin kullanıldığını görüyoruz. 75 sayfadan oluşan belge 5 ana bölüm ve eklerinden oluşuyor. Biz de **KHB** olarak bu belgenin ana hatlarını ve binlerce iş saatinde hazırlanan bu belgedeki **temel önerileri** bu sayıdan başlayarak **KHB** okurlarıyla paylaşmak istedik. Kılavuzun tamamına kapak linkine tıklayarak ulaşabilirsiniz.



#### Giriş

Kök hücre araştırmalarının temel hedeflerinden biri, kök hücre davranışını kontrol eden mekanizmaları tanımlamak ve kullanmaktır, bu da temel ve klinik öncesi araştırmalar için hücre türleri veya dokuların üretilmesini sağlar. Bu araştırmaların sonuçları ve çıktılarının doğru ve kalıcı olabilmesi için, tekrarlanabilirlik ve güvenilirlik sağlayacak yüksek standartların araştırma sürecinin tüm aşamalarına uygulanması gerekir. In vitro kök hücre kültürlerini içeren deneyler için bu, standardize karakterizasyon prensiplerinin uygulanması ile sağlanmaktadır,

Alp Can



#### Bir Bakışta Kılavuz...

*Bu belge, hem doku hem de pluripotent insan kök hücrelerinin laboratuvar kullanımını ve bunlara dayalı in vitro model sistemlerinin temel çekirdek prensiplerini belirleyen kalite standartlarını tanımlar. Hücre hatlarının karakterizasyonu için önceki önerileri temel alarak [Crook et al., 2010; Crook and Stacey, 2014; Stacey et al., 2013; The International Stem Cell Banking Initiative, 2009; The International Stem Cell Initiative, 2007; The Steering Committee of the International Stem Cell Initiative, 2005], bu standartlar, laboratuvarlar arası ve hücre hattından hücre hattına kök hücre araştırmalarının tekrarlanabilirliğini artırmayı amaçlayan en iyi uygulama önerileridir. İfade edilen prensiplerin bazıları diğer türler için de geçerli olsa da, bu belge sadece insan kök hücreleri üzerinde odaklanır ve insan olmayan türleri hedefleyen öneriler sunmaz. İnsan pluripotent ve doku kök hücreleri tarafından paylaşılan standart araştırma uygulamalarına odaklanır, ancak farklı kök hücre kültürü veya karakterizasyon metodlarında kişisel farklılıkları ele almaz, ki bu oldukça çeşitlidir. Bu belgenin vurgusu, bir dizi öneri oluşturmak olup, bu öneriler bir araya getirildiğinde, insan kök hücreleri ile çalışan temel araştırma laboratuvarlarında çalışan bilim adamları, öğrenciler ve teknisyenler için minimum karakterizasyon ve raporlama kriterlerini oluşturur. Bu belge aşağıdaki konulara odaklanır: 1) Hücre kimliğini tanımlamak, kültür bütünlüğünü sağlamak ve malzeme güvenliğini teşvik etmek için temel karakterizasyon; 2) farklılaşmamış hücrenin durumunu ve pluripotensiyi değerlendirmek, hücreleri ve gelişim potansiyellerini uygun bir şekilde değerlendirmek; 3) genetik bütünlüğü değerlendirmek ve sonuçların yorumunu engelleyebilecek veya potansiyel olarak kötü huylu özellikler olarak ortaya çıkabilecek hücresel değişikliklerin izlenmesi için genomik karakterizasyon; ve 4) temel ve prelinik araştırmalarda kök hücre tabanlı model sistemlerin (organoidler, mikrofizyolojik sistemler, mühendislikli hücreler vb.) aslına uygunluğunu ve kullanılabilirliğini artırmak. Sağlanan yönergeler, ortalama araştırma laboratuvarı için hem teknik olarak hem de maliyet olarak uygun olacak şekilde tasarlanmıştır ve uygulandığında, sadece laboratuvar içinde değil, geniş bir alanda sıkı ve tekrarlanabilirlik sağlar.*

ki bu koşullar dikkatlice ve tutarlı bir şekilde uygulandığında, deneysel çıktılara olan güveni artırır ve araştırma laboratuvarları arasında tekrarlanabilirliği kolaylaştırır.

Tüm kültürlenmiş hücreler, bir hücresel durumu taklit eden ve biyolojik bir sistemin deneysel sorulanmasını kolaylaştıran dinamik, yaşayan model sistemleridir. Kök hücreler söz konusu olduğunda, bu kültürler hücre ve dokuların erken dönemdeki gelişimini ve hastalıkları incelemek için erişilebilir deneysel modeller sağlar ve terapötik potansiyeli olan işlevsel hücreler ve dokuların üretilmesine izin verir. Karakterizasyon, kültür bütünlüğünü sağlama, temel fenotipik profilleri oluşturma ve hücrelerin hedef biyolojik sistem modellemesi konusundaki doğruluğu anlama konularında temel bir uygulamadır. Bu nedenle, uygun, sistematik

karakterizasyonun tekrarlanabilir veri elde etme yeteneği ve bu verilerin yorumlanmasının doğruluğu üzerine doğrudan ve önemli bir etkisi vardır.

Temel ve kliniğe uyarlanan araştırmalardaki tekrarlanabilirlik sorunları, ilerlemeyi engelleyebilir ve güveni zedeleyebilir [Baker, 2016; Drucker, 2016]. Sistematik olarak uygulanmadığında, uygun karakterizasyon stratejilerinin kullanılması ve iyi belgeleme uygulamaları, titiz çalışmayı ve uyumu teşvik eder, ki bu da deneysel çıktılarının tekrarlanabilirliğini ve doğruluğunu kolaylaştırır. Sistematik karakterizasyonu benimsemenin faydaları çoktur; uzun vadeli verimlilik sağlar, çünkü tekrarlanabilir olmayan deneylere harcanan zaman ve kayıp azalır. Ayrıca, uygun şekilde karakterize edilmiş hücre hatlarına dayanan yayınlar, araştırma alanında ilerlenmesini sağlayacak ve hızlandıracak daha doğru veriler sağlar.

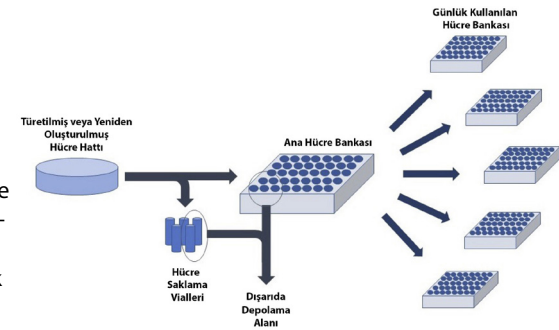
Bilimsel verilerin tekrarlanabilirliğini artırmak ve standartları uygulamak, son yıllarda yoğun tartışma konusu olmuştur ve büyük bilimsel dergiler tarafından vurgulanmıştır [Nature Editorial, 2013; Baker, 2016]. Kültür yöntemlerinin ilerlemesi, doku ve pluripotent kök hücreleri içermesi ve özellikle bu hücrelerle tutarlı hücre kültürleri ve tekrarlanabilir veri çıktıları üretme teknik talepleri, önemli bir özen ve uzmanlık gerektiren bir alandır. Bu nedenle, kök hücreleri kullanılan tüm araştırmaların titiz biçimde yapılması ve tekrarlanabilirliğini artırmak için evrensel kabul görmüş kalite standartlarına ihtiyaç vardır. Standartlar, araştırmacıları başarı için hazırlar, klinik öncesi araştırmada belli bir özeni sağlar, nihayetinde hastalar için tedavi etkinliğini artırır.

## Temel Öneriler

### Bölüm 1. Tanımlama (Karakterizasyon)

**Öneri 1.1.1:** Materyaller (örneğin, donör örnekleri, primer dokular veya hücre hatları) tüm ilişkili donör ve tedarikçi / sağlayıcı kısıtlamalarını içeren uygun transfer anlaşmaları kullanılarak laboratuvarlar arasında transfer edilmelidir. Araştırmacılar ve laboratuvar personeli, herhangi bir deneye başlamadan önce bu anlaşmaları okumalı ve anlamlıdır ve materyallerin ve ilgili verilerin kullanımıyla ilgili herhangi ek yerel (örneğin, kurumsal, bölgesel, ülkesel) kısıtlamalar ve yükümlülükler konusunda bilgi sahibi olmalıdırlar.

**Öneri 1.2.1:** Kök hücre hatlarının türetilmesinin veya edinilmesinin ardından, herhangi bir deneysel kullanım veya dağıtım öncesinde bir Ana Hücre Bankası (AHB) oluşturulmalıdır. AHB, kurulan hücre hattının mümkün olan en erken pasajından veya yapışmayan kültürün gelişiminde oluşturulmalı ve herhangi bir deneysel kullanımdan önce, çözülme sonrası karakterize edilmelidir.



**Öneri 1.3.1:** Deneysel kullanım için ayrılacak olan hücrelerde doğrulama yapılmalıdır. Doğrulama için Kısa Tandem Tekrar (Short Tandem Repeat; STR) analizi önerilmektedir.

**Öneri 1.3.1.a:** Hücreler veya bir hücre hattı üzerinde doğrulama yapılırken, hücrenin kökeninin onaylanması için orijinal donörden bir referans örnek kullanılmalıdır. Donör materyali mevcut değilse, en erken geçiş stoğundan elde edilen bir profil referans için kullanılabilir.

**Öneri 1.3.1.b:** En azından, hücre hatlarının doğrulanması, AHB'nın kurulması sırasında gerçekleştirilmelidir.

**Öneri 1.4.1:** Hücre hatlarına, kamuya açık bir platformda bu hatla ilgili verilerin kökenini korumak

in için açık bir "tanımlayıcı" atanmalıdır. Tanımlayıcı, uluslararası bir açık kaynak kaydı tarafından oluşturulmalıdır ki bu laboratuvarlar arasında sürekli, uyumlu ve benzersiz olduğunu garanti etsin. Yayınlanan raporlar bu benzersiz tanımlayıcı referans almalıdır.

**Öneri 1.5.1:** Yeni üretilmiş insan uyarılmış pluripotent kök hücre (iPKH hücreleri) hatlarında transgenik ifadenin giderilmiş olmasının doğrulanması, biyobankalama, dağıtım ve deneysel kullanım öncesinde gerçekleştirilmelidir.

**Öneri 1.6.1:** Hücre kültürleri, hücre yeterliliğini ve teknik personel güvenliğini sağlamak için mikrobiyolojik ve viral testlerden geçmelidir; bu testler mikoplazma, sterilit ve adventitious ajan taramasını içermelidir.

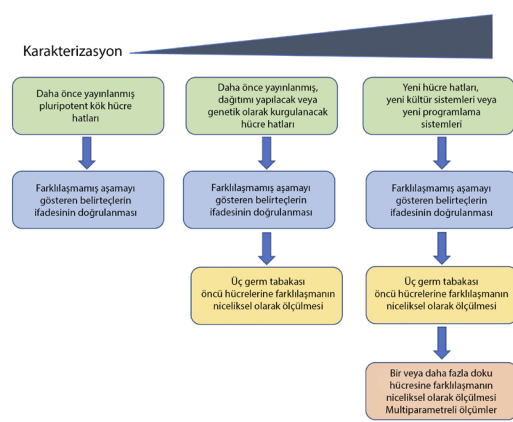
**Öneri 1.6.1.a:** Hücre kültürleri (hem primer hem de kök hücre hatları) laboratuvara girişte mikoplazma varlığı açısından değerlendirilmeli ve rutin kültür sırasında mikoplazma enfeksiyonunun olmadığından emin olmak için düzenli olarak izlenmelidir (en azından üç ayda bir). Deneysel araştırma için planlanan kültürler, çalışmaların başlangıcında ve tamamlanmasında izlenmelidir. Laboratuvar dışında paylaşılan herhangi bir hattın dağıtımını öncesinde mikoplazma negatif olduğu onaylanmalıdır. Eğer kültür hatlarının kontamine olduğu saptanırsa atılmalıdır.

**Öneri 1.6.1.b:** Kültürler, mikrobiyal ve viral kontaminasyondan arınmış olduklarını garantilemek için taranmalıdır.

## Bölüm 2. Pluripotensi ve Farklılaşmamış Aşama

**Öneri 2.1.1:** İnsan hücrelerinde pluripotensi, farklılaşma kapasitesini değerlendiren deneylerle gösterilmelidir. Farklılaşma, ektoderm, endoderm ve mezoderm germ hatlarını temsil eden belirteç kombinasyonlarının ortaya çıkışı niceliksel ölçümlerle birlikte, farklılaşmamış aşamayı belirten belirteçlerin kaybıyla gösterilmelidir.

**Öneri 2.1.1.a:** Yukarıda açıklandığı gibi pluripotensi düzeyi bilinen ve hakemli yayınlarda yayınlanmış hücre hatları kullanılarak yapılan çalışmalar için, çok hatlı farklılaşma testlerini tekrar etmek gerekli olmayabilir. Ancak, en azından, hücrelerin farklılaşmamış durumu, niceliksel belirteç analiziyle izlenmelidir (Tablo A4.1'e bakınız).



*iPKH hatlarının durumu ve amacı, farklılaşmamış düzeyin ve pluripotensi kapasitesinin karakterizasyonunu etkiler. Daha önce yayınlanmış iPKH hatları (sol sütun), yeni hatlar veya yeni kültür veya yeniden programlama sistemlerinden (sağ sütun) daha az karakterizasyon gerektirir.*

**Öneri 2.1.1.b:** İyi bilinen tekniklerle yeni pluripotent hücre hatlarının geniş panellerinin üretilmesini gösteren büyük ölçekli çalışmalar için, tüm hatların derinlemesine karakterizasyonu mümkün olmayabilir. Bu durumda, hatların bir alt kümesinin farklılaşma deneyleriyle pluripotent olduğu doğrulanmalıdır. Geri kalan hatlar için, hücrelerin farklılaşmamış durumu niceliksel belirteç analiziyle izlenmelidir; bu hatlar daha sonra varsayımsal pluripotent hatlar olarak adlandırılmalıdır.

**Öneri 2.1.1.c:** Yeni programlama teknikleri, hücre kültür yöntemleri veya henüz yaygınlaşmamış diğer protokoller kullanıldığında, farklılaşmamış durumun ve gelişim potansiyelinin doğrulanması geçerli olmalıdır. Bunlar arasında, çok parametrik analizler ile farklılaşmamış durumun daha büyük belirteç panelleri ile ve üç embriyonik germ tabakasının, daha ileri farklılaşmış hücrelerin progenitörlerine farklılaşma kapasitesinin değerlendirilmesi yer alır.

**Öneri 2.1.2:** Pluripotensi göstermek için ksenograft (teratom) testleri gerekli değildir.

**Öneri 2.2.1:** Bilinen hücre yüzeyi belirteçlerinin ve transkriptlerinin ifadesi, bir hücre hattının farklılaşmamış durumunu değerlendirmek ve izlemek için kullanılabilir. Ancak, bu tür belirteçlerin ifadesi pluripotensi göstermez.

**Öneri 2.3.1:** Bir kök hücre kültürünün belirli bir gelişimsel durumu temsil ettiğine dair kanıt, belirli gen ifadesiyle ve olabildiğince global profil oluşturma ile değerlendirilerek bir evre ve embriyo

gelişiminin ilgili bölgesiyle olmasına dayanmalıdır. Gelişimsel durum, uygun soya özgü farklılaşma eğilimleri de dahil olmak üzere gösterilmesiyle doğrulanmalıdır. Profil karşılaştırmaları, diğer rapor edilen kök hücre durumlarıyla ilişkiyi netleştirmelidir ve durumlar arasında farklılaşma veya dönüşüm hakkında bilgi sağlanmalıdır. Belirli kök hücre durumunu üretmek ve yaymak için kullanılan kültür koşulları tam olarak rapor edilmeli, aynı zamanda kararlılık (veya geçicilik), homojenlik/heterojenlik ve klonojeniklik hakkında bilgi verilmelidir.

**Öneri 2.3.1.a:** Kültür içindeki heterojenlik, akım sitometrisi, yüksek içerikli tarama, canlı hücre görüntüleme ve/veya tek hücre-omik teknikleri ile tek hücre düzeyinde niceliksel olarak ele alınmalıdır. Kültürlerin bileşimi birden fazla zaman noktasında değerlendirilmelidir. İdeal olarak, alt popülasyonlar arasındaki dönüşüm ve klonojenik potansiyel için karakterize edilmelidir.

## Bölüm 3. Genomik Karakterizasyon

**Öneri 3.1.1:** Kültürler, kültür süresince kazanılmış genetik değişikliklerin varlığı açısından izlenmelidir, çünkü bu değişiklikler, kök hücreler ve farklılaşmış hücreler üzerinde, değişen büyüme hızı, tümör oluşturma yeteneği, farklılaşma potansiyeli ve işlevsellik gibi sayısız geri alınamaz etkilere sahip

olabilir ve toplanan verilerin tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği üzerinde önemli bir etki yapabilir.

**Öneri 3.2.1:** Ana ve günlük kullanılan hücre bankaları, genetik durumlarını belirlemek için değerlendirilmelidir.

**Öneri 3.2.2:** Genetik değişiklikler için izlemeler, ideal olarak deneylerin süresini kapsamalıdır.

**Öneri 3.2.3:** Yeni bir hücre hattı veya türevi oluşturulduğunda, kültür koşulları değiştirilerek, yeni reprogramlama teknikleri uygulanarak veya karmaşık genom veya epigenom manipülasyonu yapıldıktan sonra, hücreler girişim sonrası genetik değişiklikler için değerlendirilmelidir.

[Devamı 49. sayıda](#)

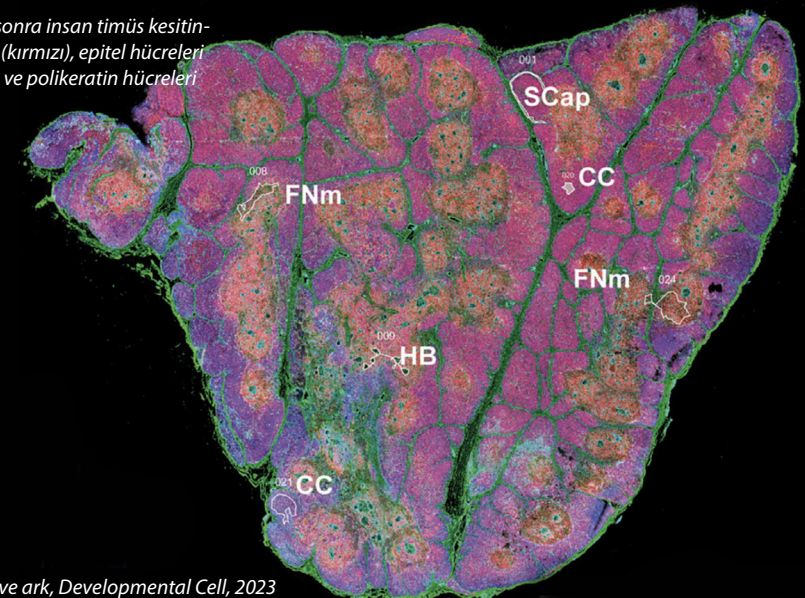
## Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 48 (Ekim-Kasım-Aralık 2023)

Üç ayda bir yayınlanır. [www.kokhucrebulteni.com](http://www.kokhucrebulteni.com)  
Yayıncıların 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. Ekin Baysal (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)  
Dr. İrem İnanç (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)  
Bio. Ezel Erkan (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

## AYIN FOTOĞRAFI

Doğumdan sonra insan timüs kesitinde timositler (kırmızı), epitel hücreleri (camgöbeği) ve polikeratin hücreleri (yeşil).



© Ragazzini ve ark, *Developmental Cell*, 2023