

Kök Hücre E-Bülteni

ISSN: 2148-9815



destekleriyle...

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 49

Ocak-Şubat-Mart 2024

Editör'den

Alp Can



Kişiselleştirilmiş Kök Hücre Tedavileri Çağına Hoş Geldiniz...

KHB'nin 49. sayısıyla hepimize merhaba. Tıp biliminin dünyasında, kök hücre araştırması gibi birkaç buluş, hayal gücümüzü ve potansiyeli yakalamıştır. Tedavileri devrimleştirmek ve önceden tedavi edilemez olarak kabul edilen hastalıkları potansiyel olarak iyileştirmek söz konusu olduğunda, kök hücreler üzerine odaklanma işi daha da fazla parlıyor. Bununla birlikte, sonsuz olasılıklar arasında, sağlık sektörünü dönüştürme konusunda öne çıkan bir konsept var - kişiselleştirilmiş kök hücre tedavileri. Geleneksel, herkese uygun bir yaklaşımın tıpta yerini kişiye özel tedavilere bırakması, kök hücrelerin benzersiz özellikleri tarafından destekleniyor. Bu değişim, bireyin belirli genetik yapısına ve tıbbi geçmişine özel olarak tasarlanmış bir çözüm sunma potansiyeliyle güçleniyor. Kök hücrelerin vücut içinde farklı hücre tiplerine dönüşebilme özelliği, kişiye özel tedavilerin temelini oluşturuyor. Bu potansiyeli kullanarak, bilim insanları ve klinisyenler artık her hastaya özel olarak tasarlanmış bir sağlık hizmeti sunabiliyor. Kişiselleştirilmiş kök hücre tedavilerinin potansiyel uygulamaları, hayranlık uyandıracak kadar etkileyici. Parkinson veya Alzheimer gibi dejeneratif hastalıkların semptomatik olarak değil, hastanın kendi kök hücreleriyle hasar görmüş dokuları ve nöronları yenileyerek tedavi edildiği bir gelecek hayal edin. Organ naklinin bekleme listesinden çıkıp daha az reddedilme riski olan ve genel başarı oranlarını artıran özelleştirilmiş bir çözüm haline geldiği bir gerçeklik düşünelim. Kişiselleştirilmiş kök hücre tedavilerinin güzelliği, sadece mevcut durumları ele almakla kalmıyor, aynı zamanda önleyici tıbbin yolunu da açabiliyor. Hastanın kendi hücrelerini kullanarak hastalıkları modelleme kapasitesi sayesinde, araştırmacılar hastalık ilerlemesine dair çok değerli bilgiler elde ediyor, bu da erken müdahalelerin ve hedeflenmiş önleyici stratejilerin geliştirilmesini sağlıyor. Ancak,

bu dönüştürücü yolculukta zorluklar devam etmekte. Etik düşünceler, düzenleyici çerçeveler ve sıkı kalite kontrol mekanizmaları, kişiselleştirilmiş kök hücre tedavilerinin güvenliği, etkinliği ve etik kullanımını sağlamak için hayati önem taşıyor. Araştırmacılar, sağlık uzmanları, düzenleyici kurumlar ve etik kurullar arasındaki işbirliği, bu karmaşıklıkları yönlendirmede hayati öneme sahip. Kişiselleştirilmiş kök hücre tedavilerinin tam potansiyeline ulaşma yolunda zorluklar olabilir, ancak şimdiye kadar kaydedilen ilerleme şüphesiz umut verici. Devam eden özveri, araştırmaya yapılan yatırım ve etik düşünceler öncelikli olduğunda, kişiselleştirilmiş kök hücre tedavilerinin, modern tıbbin geleceğini yeniden şekillendirme ve yaşamları bir kişiye özel tedaviyle iyileştirme konusunda sınırsız olanaklar sunduğunu görebiliriz. Sonuç olarak, kişiselleştirilmiş kök hücre tedavilerinin muazzam potansiyelini düşündüğümüzde, etik standartları korumada, işbirliğini geliştirmede ve daha fazla araştırmayı desteklemede hevesli ama dikkatli olalım. Birlikte, bu devrim niteliğindeki sağlık yaklaşımının, yaşamları iyileştirme ve bir kişinin özel tedavisiyle tıbbin geleceğini şekillendirme taahhüdüyle rehberlenmeye devam etmesini sağlayabiliriz.

KHB'nin bu sayısında kök hücre alanındaki gelişmelere ilişkin haber aktarımlarına da yer vermeyi sürdürdük. **Dr. İrem İnanç** çok önemli bir MS çalışmasını **KHB** okurları için özetledi. **Dr. Günel Talibova** ve **Doç. Dr. Saffet Öztürk** duraksamış ovositleri nelerin beklediğini kendi deneyimleriyle bizlerle paylaştı. Ardından **Dr. Nursena Tütüncü** orak hücre ve talasemide hatalı genleri düzeltilen hücrelerin başarısını konu alan bir çalışmayı özetledi. **Bio. Ezel Erkan** tip 1 diyabette kök hücrelerden yararlanılarak yapılan bir aygıtın başarısını yazdı. Son olarak, ilk bölümünü geçen sayıda yayınladığımız ISSCR standartlarına yer verdik. Tüm yazarlarımıza çok değerli katkıları için teşekkür ediyoruz.

Her zamanki gibi son olarak **Ayin Fotoğrafı**'na yer vererek bültenimizi sonlandırdık. **KHB'nin 50. sayısında** buluşuncaya kadar mutlu ve sağlıklı kalın...

Hücre Tedavi ve Rejeneratif Tıp

İrem İnanç



Multiple Skleroz Hastalarında Kök Hücre Tedavisi Mümkün Olabilir!

İlerleyici multipl skleroz (MS) hastalarının beyinlerine nöral kök hücre enjekte edilmesinin güvenli, iyi tolere edilen ve uzun süreli bir etkisi olduğunu gösterildi. Bu çalışma, Cambridge Üniversitesi ile Milano Bicocca Üniversitesi ve Hospital Casa Sollievo della Sofferenza'daki bilim insanları tarafından yürütüldü ve ilerleyici MS için gelişmiş bir hücre tedavisi yöntemi geliştirmeye yönelik bir adım olarak kabul ediliyor.

MS, dünya çapında 2 milyondan fazla insanı etkileyen, kronik, nöroinflamatuvar bir hastalıktır. MS'de vücudun kendi bağışıklık sistemi, sinir liflerini çevreleyen koruyucu miyelin tabakasına saldırıp zarar veriyor, bu da beynin ve omuriliğin etrafına gönderilen iletilerin bozulmasına neden oluyor. Bu süreçte rol oynayan ana bağışıklık hücreleri, genellikle vücuda istenmeyen müdahalelere saldıran ve vücudu temizleyen makrofajlardır (kelimenin tam anlamıyla 'büyük yiyiciler'). Mikroglia hücresi olarak bilinen belirli bir makrofaj türü, beyin ve omuriliğin her yerinde bulunur. İlerleyici MS formlarında, bunlar merkezi sinir sistemine (MSS) saldırarak kronik iltihaba ve sinir hücrelerine zarar verirler. Hastalığı iyileştirmeye yönelik tedavilerin geliştirilmesi çalışmalarında MS ataklarının şiddeti ve sıklığına ilişkin önemli gelişmeler kaydedilmekte [Derfuss ve ark., *Lancet Neurol*, 4: 336-347, 2020]. Fakat hastalarının büyük bir kısmı, tanı konduktan sonra 25-30 yıl içinde hastalığın ikincil ilerleyici evresine geçmekte.

MS hastalığının tedavisinde; MS hastalığı sürecini durdurmak, hastalık sebebiyle oluşan hasarı ve kaybedilen işlevleri tersine çevirerek geri kazandırmak ve MS'i önleme yoluyla sona erdirmeye gibi yaklaşımlar izlenmekte [Bebo ve ark., *Mult Scler*, 3: 331-345, 2022]. Bu yaklaşımlar aslında günümüzde çeşitli tedavi yaklaşımları uygulansa da bizlere bu hastalıkla ilgili nörodejenerasyonun devam ettiği belirtmekte. Ayrıca MSS inflamasyonunda ve hastalığa bağlı hasar sonrası tekrar miyelin oluşumunda geleneksel tedavi yöntemlerinin yetersiz kaldığının

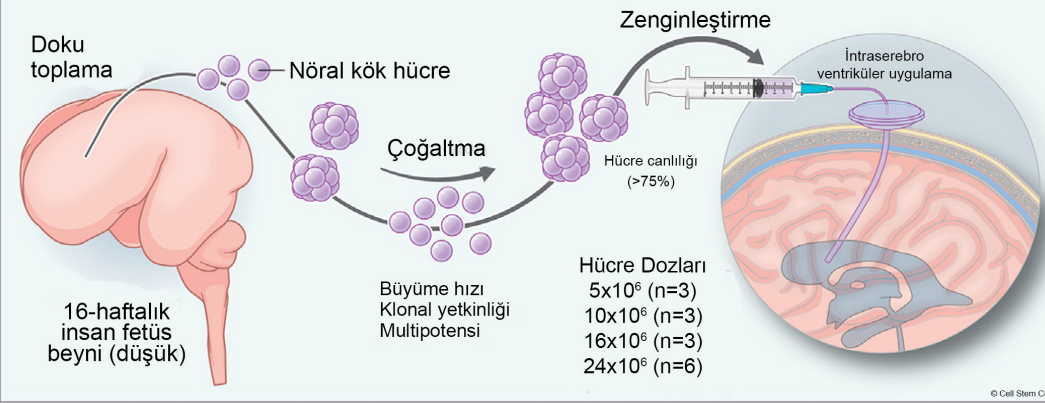
altı çizilmekte [Reich ve ark., *N Engl J Med*, 2: 169-180, 2018].

Gelişmiş hücre tedavileri arasında kök hücreleri de içeren yaklaşımlar; bu hücrelerin yenileyici yetenekleri ve bağışıklık hücrelerini düzenleyici etkileri göz önüne alındığında büyük ilgi uyandırmakta. MS benzeri hastalığı olan kemirgenlerde beyne özgü nöral kök/progenitor hücrelerin nakledildiğinde bu hücrelerin lezyon bölgelerinde oligodendrosit öncüsü hücrelere, astrositlere ve nöronlara farklılaşabildikleri ve aynı zamanda glial skarlaşmayı da azalttığı belirtilmektedir [Pluchino ve ark., *Nature*, 6933: 688-694, 2003; Pluchino ve ark., *Nature*, 7048: 266-271, 2005].

İnsan beynine özgü nöral kök/progenitor hücreler intratekal (beyin omurilik sıvısı içine) ve intravenöz enjeksiyonlarla MS oluşturulmuş primat modellerine verildiğinde T hücre çoğalmasının azaldığı gösterilmiş durumda [Pluchino ve ark., *Ann Neurol*, 3: 343-354, 2009]. Fare deneylerinde, insana özgü nöral kök/progenitor hücre hattının güvenilirliği ve farklılaşması değerlendirildiğinde transplantasyondan sonra 6 aya kadar yapılan gözlemlerde olumsuz klinik semptomların oluşmadığı ve tümörlerin gelişmediğinin altı çizilmekte. Nekropski sonuçlarında kalp, akciğerler, bağırsak, karaciğer, böbrek ve dalak gibi organlarında büyük bir değişiklik olmadığı belirtilmektedir. Beynin patolojik analizi, parankimde değişiklik, ventrikül asimetrisi, inflamatuvar veya neoplastik süreçlere dair hiçbir kanıt göstermemiş olması da oldukça önemli veriler arasında [Profico ve ark., *Int J Mol Sci*, 21: 2022; Leone ve ark., *Cell Stem Cell*, 12: 1597-1609 e1598, 2023]. Aynı zamanda beyne özgü nöral kök/progenitor hücrelerin intraserebroventriküler enjeksiyonla verildiğinde, miyeloid hücrelerinin aktivasyonunu ve MS'in ilerleyici adımlarını hedef alabileceğini göstermekte [Peruzzotti-Jametti ve ark., *Cell Stem Cell*, 3: 355-368 e313, 2018].

Deneysel bu kadar önemli çalışmadan sonra ilk kez insanlar üzerinde yapılan bir çalışma Aralık 2023'de **Cell Stem Cell** dergisinde yayımlandı [Leone ve ark., *Cell Stem Cell*, 12: 1597-1609 e1598, 2023]. Bu araştırmada, bilim insanları, İtalya'daki iki hastaneden seçilen sekonder MS'li 15 hastanın beynine doğrudan nöral kök hücreler enjekte edilen faz 1 bir klinik deneme tamamladı. Deneme, Cambridge Üniversitesi, Milano Bicocca ve Hospital Casa Sollievo della

İleri Hücresel Tedavi Ürünü Üretimi ve Verilişi



Sofferenza ve S. Maria Terni (İT) ve Ente Ospedaliero Cantonale (Lugano, İsviçre) ve Colorado Üniversitesi (ABD) ekipleri tarafından gerçekleştirildi. Bu çalışmada ikincil MS hastası olan 15 kişinin beynine nöral kök hücreler doğrudan intraserebroventriküler enjeksiyonla verildi. Bu projeye Cambridge Üniversitesi, Milan Bicocca Üniversitesi ve Casa Sollievo della Sofferenza Hastanesi'ndeki bilim insanları önderlik etmekte. Hastalar İtalya'da iki ayrı hastaneden geldiler. 9 kadın ve 6 erkekten oluşan hastaların yaş ortalaması 50 yaş (38-57), genişletilmiş engellilik durumu ölçeği 7.6 (aralık:7-8), ortalama hastalık süresi 23 yıl (aralık: 14-30) ve tanıdan ikincil ilerleyici evreye kadar geçen ortalama süre 10 yıl (aralık: 1-20) olarak belirtildi. Kök hücreler, düşük materyali olan fetüslerin beyin dokusundan alınan hücrelerden elde edildi. Kök hücreler hastalara 5x10⁶ (n=3), 10x10⁶(n=3), 16x10⁶(n=3), 24x10⁶(n=6) olmak üzere dört dozda verildi. Bu dozlar "Fibonacci" doz yükseltme şemasıyla birlikte standart aşama I tasarımına göre oluşturuldu. Çalışma ekibi hastaları 12 ay boyunca izledi ve bu süre zarfında tedaviyle ilgili ölüm veya ciddi yan etki gözlemlenmedi. Bazı yan etkiler gözlemlenmiş olsa da, hepsi ya geçici ya da geri dönüşümlüydü. Hastaların tümünde çalışma başlangıcıyla karşılaştırıldığında lezyon yükü ve beyin aktivitesinin yanı sıra klinik ve laboratuvar sonuçlarında stabilite sergilediği belirtildi. Ekip ayrıca kök hücrelerin nörokoruyucu bir etkiye sahip olup olmadığını da araştırdı. Daha önceki çalışmaları, metabolizmanın - vücudun nasıl enerji ürettiği - mikrogliaları 'kötüden' 'iyiye' yeniden programlayabileceğini göstermişti. Bu yeni çalışmada, tedavinin ardından beynin metabolizmasının nasıl değiştiğine baktılar. Zamanla beyin etrafındaki sıvıda ve kanında değişiklikleri

ölçümler ve beyinlerin nasıl yağ asitlerini işlediğine bağlı bazı işaretler buldular. Bu işaretler, tedavinin ne kadar iyi çalıştığını ve hastalığın nasıl geliştiğini gösteriyordu. Kök hücre dozu ne kadar yüksekse, yağ asitlerinin seviyeleri o kadar yüksek oldu ve bu da 12 aylık süre boyunca devam etti.

Çalışmanın ortak liderlerinden Cambridge Üniversitesi'nden **Prof. Stefano Pluchino**, "İkincil ilerleyici MS için yeni tedaviler geliştirmeye acilen ihtiyacımız var ve bulgularımız beni temkinli bir şekilde çok heyecanlandırıyor. Bu, MS tedavisi için bir hücre tedavisinin bir adımı olarak kabul edilebilir" dedi.

Ortak lider Milano-Bicocca Üniversitesi'nden **Prof. Angelo Vescevi** ise, "Beyin kök hücrelerinin keşfinin bu deneysel tedavi yöntemine dönüşmesi neredeyse üç on yıl sürdü. Bu çalışma, bu alandaki artan heyecana katkıda bulunacak ve yakında gelecek daha geniş etkililik çalışmalarının yolunu açacak" dedi.

MS Derneği'nde Araştırma İletişim Müdürü **Caitlin Astbury** ise şunları söyledi: "Bu çok heyecan verici bir çalışma, bizim tarafımızdan finanse edilen önceki araştırmalara dayanarak inşa edildi. Bu sonuçlar, beynin içine enjekte edilen özel kök hücrelerin, ikincil ilerleyici MS hastaları tarafından güvenle ve iyi tolere edildiğini gösteriyor. Bu tedavi yaklaşımının engellilik ilerlemesini bile stabilize edebileceğini düşündürüyor. Bu yöntemin MS'de ilerlemeyi durdurma potansiyeline sahip olduğunu bir süredir biliyoruz. Bu çok küçük, erken aşama bir çalışmaydı ve bu tedavinin durumu üzerinde olumlu bir etkisi olup olmadığını anlamak için daha fazla klinik denemeye ihtiyacımız var. Ancak bu, MS'li bazı insanlara yeni bir tedavi şekline doğru atılmış olumlu bir adımdır."

Üreme Hücreleri

Günel Talibova, Saffet Öztürk



Mayoz Bölünmede Duraklayan Oositlerde DNA Kırıklarının Onarım Yolculuğu.

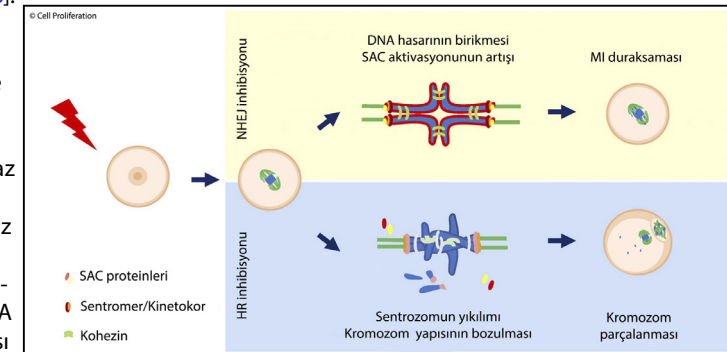
DNA çift zincir kırıkları (DSB'ler), DNA hasarının en zararlı türlerinden biridir ve genellikle çeşitli endojen ve ekzojen etkilere bağlı olarak meydana gelir. DSB'ler, homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) veya homolog rekombinasyon (HR) yollarıyla başarıyla onarılır [Talibova ve ark, DNA Repair 2022]. NHEJ, KU70-KU80 heterodimerinin açık DNA uçlarına bağlanmasıyla başlar. Sonrasında, DNA bağımlı protein kinaz katalitik alt birimi (DNA-PKcs), Artemis ve DNA ligaz IV gibi faktörler bu bölgeye toplanır. Ancak, homolog bir şablon kullanılmadan doğrudan uç birleştirme yapıldığından, NHEJ hataya açık bir onarım yapar. Buna karşılık, HR-temelli onarım kardeş ya da kardeş olmayan kromatidleri şablon olarak kullandığı için neredeyse hatasız bir onarım gerçekleştirir. HR onarımı, sırasıyla rezeksiyon, RAD51 filament oluşumu, homoloji arama, DNA iplik invazyonu ve DNA sentezi aşamalarını içerir. Sonuç olarak, DSB'ler NHEJ ve HR onarım yollarıyla onarılmaktadır.

Memelilerin oositleri (yumurta hücreleri), birkaç ay veya yıllar boyunca birinci mayoz bölünmenin profaz aşamasının diploten alt aşamasında duraklar. Bu dönemde, genotoksik ajanlara maruz kalan oositlerde DNA hasarı birikir [Von Stetina ve Orr-Weaver, Cold Spring Harb Perspect Biol 2011]. İlginç olarak, oositlerin somatik hücrelerden farklı olarak etkin bir G₂-M DNA hasarı kontrol noktasından yoksundur [Marangos ve Carroll, Curr Biol, 2012; Leem ve ark. Cell Prolif, 2018].

Bu nedenle, düşük düzeyde DNA hasarı bulunan oositler mayozu kaldığı yerden yeniden başlatır ve germinal vezikül yıkımını (GVBD) gerçekleştirir. Fakat, bu oositler mayoz bölünmenin birinci metafaz aşamasında (MI) duraklar. Bu duraklama, ATM/ATR'den bağımsız olup; iğ ipliklerinin toplanma kompleksi (SAC) kontrolünün aktive edilmesiyle meydana gelir. DNA hasarın yüksek düzeylere ulaşması

durumunda ise profaz I aşamasında bekleyen oositler, DNA hasar yanıtı (DDR) mekanizmasını aktive ederek onarım gerçekleştirebilir [Collins ve ark., Nat Commun, 2015; Stringer ve ark., Cell Mol Life Sci, 2018]. Metafaz II (MII) aşamasındaki oositlerin de DSB'leri NHEJ ile onarabildiği gösterilmiştir [Martin ve ark., Sci Rep, 2018]. Buna uygun olarak, transkriptom analizleriyle hem HR hem de NHEJ bileşenlerinin memeli oositlerinde ifade edildiğini ortaya konulmuştur. Ancak, oositlerin mayozdaki olgunlaşma sırasında DNA hasarına karşı HR ve NHEJ onarım yollarını tercih etmesinin ayrıntıları hâlâ belirsizdir.

Lee ve ekibinin bu yıl yayımladığı bir çalışmada, mayoz duraklamasında olan fare oositlerinde HR ve NHEJ'in çalışma aktivitelerini incelemişlerdir [Lee ve ark. Cell Prolif, 2023] (Bkz. Şekil). Bu çalışmada, NHEJ'in engellenmesi, mayoz duraklamasında olan ve DNA hasarı bulunan oositlerin duraklamasını bozarak SAC'ı aktive ettiğini ve böylece MI duraklamasıyla DNA hasar seviyelerinde artışa neden olduğu gösterildi. Buna karşılık, DNA hasarı olan oositlerde HR onarımı engellendiğinde DSB'lerin varlığına rağmen SAC aracılı MI tutulumun gerçekleşmediği belirlendi. Bu durum, sentromer bütünlüğünün ve kromozom yapısının bozulmasıyla ilişkilendiriliyor. Bu sonuç, NHEJ ve HR'nin fare oositlerinde farklı süreçleri direkt veya dolaylı olarak etkilediğini ortaya çıkarmaktadır. Diğer bir ifadeyle, NHEJ, DSB içeren oositlerin mayotik olgunlaşmasında kritik bir rol oynarken, HR ise sentromer bütünlüğünü koruma konusunda bir işleve sahiptir. Bu yeni bulgular, oositlerin karmaşık onarım mekanizmalarını etkili bir şekilde nasıl kullandığı ve genetik bütünlüğü nasıl sürdürdürebildiğini anlamamıza yardımcı olmakla birlikte, mekanizmaya yönelik yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



Hematoloji-Onkoloji

Kan Kök Hücresi Alt Tipini Hedeflemek Kalıcı Gen Düzeltmesini Sağlıyor Olabilir!..

Science Translational Medicine dergisinde yayınlanan bir çalışmada Fred Hutchinson Kanser Araştırma Merkezi'ndeki araştırmacılar orak hücre anemisi ve beta talasemileri de içerecek şekilde birçok kan hastalıklarında gözlenen klinik semptomları gidermek için CRISPR-Cas9 kullanarak uzun ömürlü kan kök hücrelerini düzenlediler [Humbert ve ark, Sci Trans Med, 2019].

Bilim insanları ilk kez kan ve bağışıklık sistemdeki tüm hücrelerin kaynağı olan yetişkin kan kök hücrelerinin özelleşmiş bir alt tipinin genetik yapısını düzeltti. Kavram kanıtı düzeyindeki söz konusu hayvan çalışması, hedefteki kök hücrenin değişimini daha az seçici bir yaklaşımla ortaya koyarken istenmeyen etkilerin riskini azaltmakta, kan ve benzeri hastalıklar için kullanılan gen düzenleme tedavilerinin maliyetini düşüreceğini öne sürmekte. Kök Hücre ve Gen Tedavi Programı ve Fred Hutchinson Klinik Araştırma Bölümü doktorlarından olan çalışmanın sorumlu yazarı **Dr. Hans-Peter Kiem** seçilen hücre grubunun bir hastalık tipi için etkili şekilde düzenlenebileceğini göstererek "aynı yaklaşımla HIV veya kanser gibi durumlarda da kullanabileceğimizi umuyoruz" dedi. Araştırmacılar hemoglobinin yapımındaki genetik bozukluktan kaynaklanan orak hücre anemisi ve beta talasemi ilişkili geni seçtiler. Stephanus Ailesi tarafından finanse edilen hücre ve gen terapisi için çalışmalarını yürüten Dr. Kiem "kök hücrelerin bir bölümünü hedeflemek kan hastalığı olan milyonlarca insana potansiyel olarak yardım edebilir" şeklinde açıklama yaptı.

Bundan önceki çalışmalar, fetal gelişim sırasında işlev gören ancak ilk yaşlarda kapanan bir hemoglobin versiyonunun yeniden etkinleştirilmesiyle semptomların tersine çevrildiğini göstermişti. Fred Hutchinson araştırmacıları ise normalde fetal hemoglobin proteinlerini kapatan genetik kodu kaldırmak için CRISPR-Cas9 gen düzenlemesini kullandı. Böylece kontrol DNA'yı kesmek, kırmızı kan hücrelerine sürekli şekilde yüksek seviyede

Nursena Tütüncü



fetal hemoglobin sentezlemeyi sağladı. Düzeltmeler, hedeflenen hücreler tarafından verimli bir şekilde gerçekleştirildi; hücrelerin %78'inde infüze edilmeden önce Petri kabındaki düzeltme gerçekleşti. Bir kez enjeksiyondan sonra, düzeltilmiş hücreler organizmaya yerleşti, burada çoğaldı ve kan hücrelerini üretti; bunların %30'u yapılan düzeltmeyi içeren hücrelerdi. Bu durum, orak hücre anemisi ve talasemi hastalığının semptomlarını tersine çeviren fetal hemoglobindeki kırmızı kan hücrelerinin %20'si kadarında gerçekleşti. "Fetal hemoglobindeki kırmızı kan hücrelerinin %20'si bu yöntemde gördüğümüz orak hücre anemisinin semptomlarını tersine çevirmek için yeterli düzeye yakın olabilir." şeklinde açıklama yapan Dr. Kiem "hücreleri etkili bir şekilde düzenleyebilmenin yanı sıra onların yüksek düzeyde organizmaya yerleştiğini de gösterdik. Bu bize söz konusu girişimin insanlar için etkili bir tedaviye dönüştüreceğimize dair büyük bir umut verdi" dedi.

Makalenin birinci yazarı olan **Dr. Olivier Humbert** "CRISPR teknolojisi hâlâ gelişiminin erken bir aşamasında olduğu için, yaklaşımımızın güvenli olduğunu göstermemiz önemliydi. Genetik olarak düzeltilmiş hücrelerde zararlı, hedef-dışı mutasyon bulamadık ve şu anda herhangi bir istenmeyen etkinin olmadığını doğrulamak için uzun erimli takip çalışmaları yürütülmüyor" dedi.

Söz konusu çalışma Dr. Kiem ve ekibinin 2017'de tanımladığı tüm kan ve bağışıklık sistemini yeniden çoğaltan küçük bir hücre popülasyonundaki bozukluğu düzelterken ilk çalışmaydı. Aynı ekip bu seçilen grubu CD90 yardımıyla ayırtırmıştı ki, bu belirteç CD34 pozitif olan diğer kan kök hücrelerinden ayıran bir protein işaretleyicisi olarak kullanılmıştı. Bu kök hücre popülasyonunda kendi kendine yenileyebilme özelliği onları gen tedavisi aktarımı bu popülasyonu tedavi için güçlü potansiyel bir aday yapmaktadır. Çünkü genetik olarak düzeltilmiş kan hücrelerinin uzun erimli üretimini sağlanabilir ve bu sayede hastalıklar için tüm yaşam boyu tedavi edici olabilirler. Tüm kan hücrelerinin %5'ini temsil ettikleri için gen düzenleme mekanizmasıyla hedeflemek daha az materyal gerektirecek ve daha az maliyetli olacaktır.

Şimdilerde bu preklinik çalışma için, insan deneyleri yapılması bekleniyor.

Teknik ve Uygulamalar

Ekin Baysal



Kök Hücre Tedavisi Tip 1 Diyabette Kan Şekeri Kontrolünü Sağlıyor!

Klinik denemelerin sonucuna göre, tip 1 diyabetli kişiler için geliştirilen yenilikçi bir kök hücre tedavisi, kan glikoz seviyelerini anlamlı olarak düzenleyebilir ve günlük insülin enjeksiyonlarına olan bağımlılığı azaltabilir. Bu tedavi, tip 1 diyabetli kişilerde insülin üreten beta hücrelerinin işlevini yerine getirmeyi amaçlıyor. VC-02 adını taşıyan bu küçük tıbbi implant, laboratuvarla pluripotent kök hücrelerin bir hattından türetilen beta hücreleri de dahil olmak üzere milyonlarca pankreatik adacık hücresi içeriyor.

Vancouver'da yürütülen bu çalışmanın baş araştırmacısı **Dr. David Thompson** (UBC'de endokrinoloji kliniği profesörü ve Vancouver Genel Hastanesi Diyabet Merkezi'nin direktörü) verdiği demeçte gelişmeleri "Bu, tip 1 diyabetin küratif bir tedavisi için atılmış önemli bir adımdır. İlk kez kök hücre tabanlı bir cihaz, deneye katılan tip 1 diyabetli hastaların gereksinimi olan insülin miktarını azaltabilir. Bu yaklaşımın daha da geliştirilmesiyle, günlük insülin enjeksiyonlarına hiç gerek duyulmayan bir tedaviye sahip olmak sadece zaman meselesi." diyerek yorumluyor.

ABD merkezli biyoteknoloji şirketi ViaCyte (Vertex Pharmaceuticals) tarafından geliştirilen ve Kanada'da klinik olarak test edilen bu hücre tedavisi için yürütülen çok merkezli klinik deneye ait bulgular yakın zamanda **Nature Biotechnology** dergisinde yayınlandı [Keymeulen ve ark, Nature Biotechnol, 2023]. Bu tedavi, Tip 1 diyabetli kişilerde insülin üreten beta hücrelerinin işlevini yerine getirmeyi amaçlıyor. VC-02 adını taşıyan bu küçük tıbbi implant, laboratuvarla pluripotent kök hücrelerin bir hattından türetilen beta hücreleri de dahil olmak üzere milyonlarca pankreatik adacık hücresi içeriyor. Yaklaşık olarak bir yara bandı boyutlarında ve kredi kartı kalınlığında olan bu aygıtlar hastanın cildinin hemen altına yerleştiriliyor ve uzun vadeli bir insülin kaynağı sağlıyor. "Her cihaz, bir minyatür insülin üretim fabrikası gibi," diyen ortak araştırmacı **Dr. Timothy Kieffer**, UBC'de cerrahi, hücre ve fizyolojik bilimler bölümlerinde profesör ve ViaCyte'in eski çalışanı. "Kök hücrelerden üretilen pankre-

atik adacık hücreleri, sağlıklı bir pankreasın kan şekeri düzenleyici işlevlerini üstlenebilmek için aygıt içinde paketlenmiştir. Neredeyse sınırsız bir kaynak oluşturabildiğimizden dolayı, zor bulunabilen bağışçık kökenli hücrelerin naklinin çok ötesinde büyük faydalar sağlayabilir" şeklinde açıklamalarda bulunuyor.

Klinik denemeler Vancouver Genel Hastanesi'nde gerçekleştirildi; Belçika ve ABD'de devam etti. Çalışmanın başlangıcında insülin üretimi olmayan 10 katılımcının her birine ameliyatla en fazla 10 aygıt nakledildi. Altı ay sonra, üç katılımcı önemli insülin üretimi bulguları gösterdi ve bir yıl boyunca bu düzeylerini sürdürdü. Bu katılımcılar, optimal kan glikoz aralığında daha fazla zaman geçirdiler ve dışarıdan gerek duydukları insülin alımını azalttılar. Özellikle bir katılımcı dikkat çekici bir iyileşme gösterdi, hedef kan glikoz seviyelerinde geçirilen zaman, yüzde 55'ten yüzde 85'e çıktı ve günlük insülin uygulamasında yüzde 44 azalma oldu. Bu sonuçlar, **Kanada Kök Hücre Ağı** tarafından finanse edilen ve UBC-VCH ekibi tarafından yürütülen bir dizi klinik denemeye ait. SCN'nin başkanı ve CEO'su **Cate Murray**. "Diyabet için işlevsel bir tedaviye doğru hareket etmek işbirliği gerektirecektir. Dünya çapında önde gelen kurumlardaki araştırmacılar tarafından yürütülen bilim, araştırmayı riskten uzaklaştıran finansörler ve teknolojiyi üretebilen ve ölçeklendirebilen yenilikçi biyoteknoloji şirketlerine ihtiyaç duyuyor. SCN bu rolü üstlenmekten gurur duyuyor ve diyabet araştırmalarının geleceğini heyecanla bekliyor." şeklinde ekliyor.

Denemeler, Tip 1 diyabet hastası 300.000 Kanadalı için yeni kök hücre tabanlı tedavilerin geliştirilmesini hızlandırmayı amaçlıyor. Diyabetin Kanada sağlık sistemi için yıllık 29 milyar dolar maliyet oluşturduğu tahmin ediliyor. Daha önce, 2021 yılında Cell Stem Cell dergisinde yayınlanan bir çalışmada, bu yaklaşımın insan vücudunda insülin üretebileceği ilk kez gösterilmişti. En son deneme, her bir katılımcı için iki ila üç kat daha fazla cihaz kullanarak üretilen insülin miktarını önemli ölçüde artırmayı amaçladı, ayrıca kan damarı büyümesine izin vermek için küçük delikler içeren güncellenmiş bir aygıt tasarımını kullandı. Bu, laboratuvar üretimi hücrelerin hayatta kalmasını artırmayı amaçlayan bir özellik. Devam eden bir başka denemede, UBC-VCH ekibi, CRISPR gen düzenleme teknolojisi kullanarak bağışıklık sistemini atlatmak için genetik olarak mühendislik yapılmış hücreler içeren bir cihaz kullanarak tedaviye katılan kişilerin bağışıklık baskılayıcı ilaçlara duyduğu ihtiyacı ortadan kaldırmayı hedefliyor.

Yönetmelik Düzenlemeler (Mevzuat)

ISSCR'dan Yeni Kılavuz... 2. Bölüm

Bu yazının önceki bölümünü **48. sayı**da bulabilirsiniz.

Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği (ISSCR) bu yılın Haziran ayında "**İnsanda Kök Hücrelerinin Araştırma Amaçlı Kullanımında Standartlar**" adıyla yeni bir kılavuz yayınladı. Bu kılavuzda bulunan 5 ana bölümde yer alan Önerileri sizlere sunmayı sürdürüyoruz.



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** geçen sayıdan başlayarak **KHB** okurlarıyla paylaşmak istedik. Kılavuzun tamamına kapak linkine tıklayarak ulaşabilirsiniz.

Temel Öneriler

Bölüm 4. Kök Hücre Temelli Model Sistemler

Kök hücre türevleri, organoidler ve mikrofizyolojik sistemler; normal ve anormal doku fizyolojisini modellemek için kullanılır. Kök hücreler ve farklılaşmış hücreler doku fizyolojisini modellemek için kullanılabilir, ancak insan biyolojisinin daha yüksek seviyeli anatomik ve fizyolojik veya patolojik yönle-

rini yeniden oluşturmak için daha karmaşık in vitro modellere ihtiyaç vardır.

Organoid ve organ-on-a-chip teknolojileri (ayrıca mikrofizyolojik sistemler olarak da adlandırılır), böyle karmaşık in vitro modeller için hızla ilerleyen platformlardır. Bu modeller, iki boyutlu (2D)'den basılı teknolojilere kadar farklı insan organlarının ve dokularının farklı yönlerini temsil eder ve müdahalelerin öngörülmesi için insan fizyolojisini yeterince benzeren bir şekilde yeniden üretmeyi vaat eder. Bu modellerin faydalarını gerçekleştirmek ve sınırlamaları ele almak için en iyi uygulama yönergelerine ihtiyaç vardır. Bu teknolojiler, özünde güvenilir, ancak basitleştirilmiş doku temsilleri olmaları amacıyla aynı genel hedefe yöneliktir.

Bu insan model sistemlerinin akademi ve endüstri tarafından yaygın olarak benimsenmesinin kritik noktalarından biri, geliştiriciler ve son kullanıcılar, bireysel laboratuvarlar ve operatörler arasında tekrarlanabilirliklerinin doğrulanmasıdır. Bu bölümün amaçları aşağıda olup, temelde model sistemlerinin temel araştırmadaki kullanılabilirliğini artırmaktır:

- Model sistemlerinin sıklığını ve yorumlanabilirliğini artırmak.
- Onların köken, bileşim ve kullanımındaki değişkenliği azaltarak tekrarlanabilirliklerini artırmak.
- Aralarında insan (patolojik) fizyolojisini yeniden oluşturma yetenekleri de dahil olmak üzere model sistemlerinin kalitesini ve geçerliliğini değerlendirmek.

Bu hedeflere ulaşmada insan sağlığını anlamak ve iletirmek, bunların en iyi şekilde kullanılmasını sağlamak için model sistemlerinin hangi yönlerinin özellikle dikkate alınması gerektiğine dair kapsamlı işaretler sunuyoruz.

Öneri 4.1.1: Elinizdeki hücre hattını veya dokunun kökenini göz önünde bulundurun ve biliniyorsa, model için kullanılan başlangıç materyalinin hücre tipini belirleyin.

Öneri 4.1.2: Yerel düzenlemelere uygun olduğu ölçüde ve elde edilen verilerin varlığına göre cinsiyet, yaş, etnik ve genetik geçmiş, sağlık durumu, risk faktörleri ve mevcut ise bağışçının ek klinik belirtileri veya semptomları göz önünde bulundurun.

Alp Can



Öneri 4.2.1: Yöntemin kalite kontrol verileri ve amaçlanan modelin, farklı kök hücreler ve bağışçılar üzerinde kurulması, tam olarak belgelenmesi ve doğrulanması gerekmektedir.

Öneri 4.4.2: Bir model sistemine etki eden değişkenleri tanımlayarak, laboratuvarlar arasında ve içinde tekrarlanabilirliği sağlamak için operasyonel mikroçevreyi açıklayın ve değişkenliği etkileyen koşulları belirleyin.

Öneri 4.3.1: Hücresel modelin, çeşitli uygun kriterlere göre işlevsel ve fenotipik olarak yerel hücre/dokuyu temsil ettiğini gösterin.

Öneri 4.3.2: Kök hücre modelini değerlendirmek için yeni kıyaslama araçlarının geliştirilmesi gerektiği durumlarda, okuma sonuçları referans doku panellerine karşı kapsamlı bir şekilde doğrulanmalı ve çeşitli kök hücre türevlerinde tekrarlanmalıdır.

Öneri 4.3.3: Pertürbasyon testleriyle ilişkilendirilen fenotipler, fenotipik ölçümlerin genel stres tepkilerini hedeflenen değişikliklerden ayırt edebileceğinden emin olmalıdır. Ölçümler, hücre döngüsü, hücre büyümesi veya hücre ölümü değiştiğinde yoğunlukla ilişkili fenotipler kontrol edilmelidir.

Öneri 4.3.4: Bilinen bir genotipin fenotip üzerindeki etkisini değerlendiren bir modelde, kök hücreden elde edilen hastalık modelinin beklenen genotipi taşıdığını doğrulamak esastır.

Öneri 4.4.1: Bir çalışmada dahil edilmesi gereken hastalık ve kontrol kök hücre türevlerinin sayısını belirlerken değişkenliği göz önünde bulundurun.

Öneri 4.4.2: Hastalık modellerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırırken, "sağlıklı" teriminin net bir şekilde tanımlanması önemlidir.

Öneri 4.4.3: Hastalıkla ilişkilendirilen mutasyonları tanıtmak veya düzeltmek için hücre seçerken genetik arka planın dikkate alınması gerekir.

Öneri 4.4.4: Genom manipülasyonundan elde edilen izogenik hücreleri karşılaştırırken, birden fazla bağımsız klon değerlendirilmelidir. Toplu kültürlerin kullanıldığı durumlarda bağımsız klonlar kullanılmamışsa bu belgelenmelidir.

Bölüm 5. Raporlama

Herhangi bir yayınlanmış makalenin yeniden üretilebilir sonuçları sağlamak için aşağıdaki parametrelerle ilgili detaylı bilgiler içermesi önemlidir.

Bu bölümde pluripotent veya doku kök hücreleri kullanan yazılarda rapor edilmesi gereken gerekli detayları vurgulanmıştır. Tüm raporlama önerileri için Ek 6'ya bakabilirsiniz.

Öneri 5.1.1: Yayınlanmış raporlar, hücre hattının kaynağını veya türetilme detaylarını, kök hücrelerin bakımı ve korunması için kullanılan yöntemlerin tam açıklamalarını (kültür, geçiş, dondurma ve çözme yöntemlerini içeren), dondurulmuş ana hücre bankası veya güncel kullanılan hücre bankası stoklarının geçiş numarasını (veya ideal olarak nüfus ikiye katlanma sayısını) ve deney öncesi ve sırasında yapılan sonraki geçişlerin sayısını içermelidir.

Öneri 5.1.2: Yayınlanmış raporlar, köken hücre hattının kayıt numarasını (insan uPK hücreleri, insan EKH, somatik hücreler) ve bir hattın herhangi bir değişikliğe (örneğin, bir insan uPK hücresinin yeniden programlama) tabi tutulması durumunda bu değişikliğe özgü bir numarayı içermelidir (Bkz. Öneri 1.4.1).

Öneri 5.2.1: Pluripotensi ve farklılaşmamış düzey testleri, analiz yöntemi, reaktiflerin kaynağı, okuma sonuçları, nicelendirme ve istatistiksel analiz dahil olmak üzere ayrıntılı bir şekilde açıklanmalıdır. Testlerin, deneysel çalışmalara göre hücre hattının kültür geçmişi içinde hangi noktada yapıldığı belirtilmelidir. 'Pluripotensi belirleyicisi' terimi, farklılaşmamış durumu tanımlamak için kullanılan belirteçleri tanımlamak için kullanılmamalıdır.

Öneri 5.3.1: Genotipleme için kullanılan özel metodoloji, nasıl gerçekleştirildiği (örneğin, analiz edilen hücre sayısı) ve ana deneylerle ilişkili olarak zamanlama (pasaj sayısı/sayıya ikiye katlama) dahil olmak üzere rapor edilmelidir.

Öneri 5.3.2: Deneysel prosedürler sırasında genetik varyantların ortaya çıkması, potansiyel etkileri uygun şekilde değerlendirildiği sürece yayınlanmayı engellemez.

Öneri 5.4.1: Çalışmanız diğerlerinin anlayabileceği ve diğer çalışmalar arasında kolayca karşılaştırma yapabileceği şekilde bilgi rapor edilmelidir. En azından, bu kaynak hücrelerin veya dokuların kaynağını, ilgili hastalık bilgilerini (uygulanabilirse) ve herhangi bir genetik mutasyon veya anormalliği içermelidir.

Öneri 5.4.2: Yapılan her deney için deneysel birimi veya örnek tipini içeren bilgiler rapor edilmelidir. Örneklerin bireyler, hücre hatları, klonlar, dokular,

organoidler, partiler, hücreler vb. olup olmadığı belirtilmelidir.

Öneri 5.4.3: Örnek tipleri hakkında bilgi rapor ederken, çeşitlilik ve bilinmeyen konular ortaya çıkabilir ve bunlar mümkün olduğunca ayrıntılı bir şekilde belgelenmelidir. Bilinen çeşitlilik kaynakları ve bilinmeyenler de dahil olmak üzere, çeşitliliği etkileyebilecek ilgili bilginin eksikliği rapor edilmelidir.

Öneri 5.4.4: Hesaplama ile elde edilen sınıflandırıcıları kullanan fenotiplerin yayınlanmasında, fenotip sınıflandırması için veri ve işaretlenmiş kod içermelidir. Araştırmacılar, FAIR (<https://www.go-fair.org/fair-principles/>) ve CARE (<https://www.gida-global.org/care>) veri yönetimi prensiplerini takip etmelidir. Hesaplanmış fenotipleme, hücre modellerini karşılaştırmak veya bir deneyin hücre veya doku spesifik etkilerini genel hücre tepkilerinin den ayırmak için oldukça etkili olabilir.

Ekler

Böylece; kılavuzun 5 ana bölümünü **KHB** okurları için özetlemiş olduk. Kılavuzun bundan sonraki bölümünde Ekler yer alıyor. İlk olarak bir tablo verilmiş durumda. Bu tabloda pluripotent kök hücreler, dokuya özgü kök hücreler ve kök hücre tabanlı modellerin tanımlanma kriterleri verilmiş durumda.

2. Kabul Ölüçleri

Uygun nomenklatür, kök hücre araştırmalarında kullanılan hücre materyallerinin açık ve belirsiz olmayan bir şekilde tanımlanması için kritiktir. Hücre hatlarının adlandırılması için genel prensiplere uyum sağlanması ve sağlamlığı etkileyen konulara dikkat edilmesi, materyalleri tanımlamak için tutarlı, kolay kullanılabilir bir nomenklatürün oluşturulmasında temel öneme sahiptir. İdeali, atanan nomenklatür aşağıdaki standartlara uygun olmalıdır:

Genel İlkeler

- Nomenklatür, sabit ve diğerlerinden farklı bir tanımlayıcı oluşturmak için bilgilendirici bir kod sağlamalıdır.
- Tanımlayıcı, bağışçı ve kısa tandem tekrarları (STR) profiliyle ilişkilendirilmelidir (doğrulama).
- Tanımlayıcı, klonları ve buradan türetilenleri kaynağa kadar izlemeyi sağlamalıdır.
- API gibi yöntemlerle serbestçe oluşturulabilmelidir.
- Merkezi bir kayıttan erişilebilir ve referans alınabilir olmalıdır.
- Yayıncılar ve dergiler arasında tutarlı olmalıdır.

- Makine tarafından okunabilir olmalı, mümkünse insanlar tarafından da okunabilir olmalıdır.
- Standart tüp etiketlerine sığacak şekilde (14-18 karakter) olmalıdır.
- Kimlik doğrulama profillerine bağlantılı olmalıdır.
- FAIR veri prensiplerinin uygulanmasına izin vermelidir (bulunabilir, erişilebilir, birbirleriyle etkileşimli ve yeniden kullanılabilir).

Dayanıklılık

- Nomenklatür oluşturmanın otomatikleştirilmesi (hPSCreg).
- Otomatik doğrulama testi ve eşleşme / eşleşme tanıma (bağışçı/kök hücre hattı/klonlar ve türetilmişler).
- İlgili kodlarla bağlantı kurma ve uyumlu hale getirme (RRID).
- Yeterli ölçeklenebilirlik.

3. Hücre Kültürü Hijyen Uygulamaları

Aşağıdaki öneriler genel olarak tüm hücre kültürüne uygulanabilir. Bunlar sadece kök hücre kültürüyle sınırlı değildir, ancak bu alandaki önemi ve en iyi uygulama standartlarına olan katkıları nedeniyle, bütünlük için dahil edilmeleri esastır.

Sterilite

Araştırmacılar, hücre hatlarının mikrobiyal kontaminasyondan arındığını göstermeli ve belgelemelidir. Hücre hatları günlük olarak gözle görülür kontaminasyon belirtileri açısından izlenmelidir. Ayrıca, ana kök hücre bankası uygun ve sağlam mikrobiyolojik testlere tabi tutularak mikrobiyal (bakteri, mantar ve maya) kontaminasyon tespit edilmelidir. Hücre hatları kontamine bulunursa, istisnai durumlar haricinde imha edilmelidir.

Beklenmedik Oluşumlar

Bunlar, beklenmedik veya kasıtsız olarak hücre kültürlerini veya biyolojik ürünleri kontamine edebilecek virüsler, bakteriler, mantarlar veya diğer mikroorganizmalar gibi biyolojik materyalleri ifade eder. Bu ajanlar, hücre hatlarının bütünlüğünü veya güvenliğini tehlikeye atabilir ve terapötik uygulamalarda kullanılıyorsa deneysel sonuçları veya insan sağlığını etkileyebilir. Elde edilmiş ajanların önlenmesi, tespiti ve kontrol edilmesi, hücre kültürlerinin ve biyolojik materyallerin kalitesi ve güvenliğinin korunmasında hayati öneme sahiptir. Mümkünse, bağışçılar insan virüs patojenleri için önceden taranmalıdır. Bu mümkün değilse, bağışçı hücreleri veya hücre hatları insan virüs patojenleri için en erken zamanda test edilmelidir. En azından, insan immün yetmezlik virüsü 1 ve 2 (HIV1),

Hepatit B ve Hepatit C taranmalıdır. Hücre hatları, biyobanka veya dağıtım öncesinde bu virüslere negatif olduğu doğrulanmalıdır. Test edilmiş olsun ya da olmasın, tüm insan materyalleri potansiyel olarak enfeksiyöz olarak kabul edilmeli ve BSL2 veya Kategori 2 standartlarına göre uygun şekilde işlenmelidir.

4. Farklılaşmamış İnsan Pluripotent Kök Hücrelerinin Tanımlanması ve Çoklu Farklılaşmanın İzlenimi İçin Belirteçler

Bir hücre tipinin özgün olarak ifade ettiği sadece birkaç gen transkripti, protein veya oligosakkarid bulunmaz. Bu nedenle, farklılaşmamış insan pluripotent kök hücrelerin veya ektoderm, mezoderm veya endoderm'e karşılık gelen hücrelerin tanımlanması ve izlenmesi için birden fazla belirtecin kullanılması gerekmektedir. İnsan embriyonal karsinoma hücrelerinde daha önce tanımlanan ve karakterize edilen bir dizi hücre yüzeyi antijeninin üzerine inşa edilen Uluslararası Kök Hücre İnisiyatifi, tipik olarak farklılaşmamış insan ES hücreleri tarafından ifade edilen bir dizi hücre yüzeyi işaretçisi belirledi (**Tablo A4.1**) (Uluslararası Kök Hücre İnisiyatifi, 2007). Ayrıca, Uluslararası Kök Hücre İnisiyatifi, bir dizi genin transkriptom analizini (**Tablo A4.2**, **Tablo A4.3**) kullanarak farklılaşmamış insan hPSC'lerini ve bunların ektoderm, mezoderm ve endoderm'e dönüşümünü izledi. Bock ve ark.

(2011) tarafından yapılan bir çalışmada kullanılan benzer bir gen paneli daha sonra Tsankov ve ark. (2015) tarafından üç germ tabakasına farklılaşımı nicelendirmek için kullanılmıştır.

ISSCR Kılavuzunda bundan sonra **Ksenograft Tümör Analizleri** ve **Genetik Analizlerin Değerlendirilmesine** ilişkin bilgiler veriliyor. Bunlar için de oldukça kapsamlı ve detaylı tablolar (**Tablo A5.1** ve **Tablo A5.2**) verilmiş durumda. Kılavuzda yer alan son bölüm ise **İnsan Pluripotent ve Dokusu Kök Hücreleri ile İlgili Sonuçların Yayınlanması-na İlişkin Raporlama Uygulamaları**.

Kök Hücre E-Bülteni	Sayı: 49 (Ocak-Şubat-Mart 2024)
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; (yazarların geliş sırasına göre)	
Dr. Nursena Tütüncü (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)	
Doç.Dr. Saffet Öztürk (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Antalya)	
Dr. Günel Talibova (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Antalya)	
Dr. İrem İnanç (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)	
Dr. Ekin Baysal (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)	

AYIN FOTOĞRAFI

Kendi kendine gelişen, 6. gelişim günündeki kortikal beyin organoidi.



© Tidball ve ark, Stem Cell Reports, 2023