

Kök Hücre E-Bülteni

Sayı: 6

Mart-Nisan 2015

www.kokhucrebulteni.com

ISSN: 2148-9815

info@kokhucrebulteni.com

Editör'den

Kongre Dönemi Hızlı Başladı...

KHB'nin 6. sayısıyla tekrar merhaba. Kök hücre ile ilişkili oturumların olduğu ve hatta sadece kök hücre konulu kongreler ülkemizde son 10 yılda çok ilgi çekmeye başladı. Bu konuda dernekler kuruldu. Okumakta olduğunuz Kök Hücre E-Bülteni de bu tür çabaların bir sonucu olarak sizlere ulaşıyor.

Ülkemizde tıp alanındaki kongreler daha çok ilkbahar ve sonbahar aylarında düzenleniyor. Aynı adla her yıl düzenli olarak gerçekleşen bazı kongrelerde konuların tekrarına rastlıyoruz olsak da bu tür kongre sunumlarının yeni başlayan genç araştırmacılar için konuya giriş ve genel bilgi edinmek için faydalı olduğu kuşkusuz.

19 Şubat 2015 tarihinde Türkiye Bilimler Akademisi **Kök Hücre Araştırmaları ve Bıyoetik Sempozyumu** konulu tek günlük bir etkinlik içinde kök hücre üretiminde ve uygulamalarında geçerli olan mevzuatı ve karşılaşılan problemleri masaya yatırdı. Gerek konuşmacılar gerekse katılımcıların önemli katkıları oldu. Umarız bu konuda destek sağlayan fon kurumları yöneticileri ve yönetmelik düzenleyicileri kayda alınan bu görüşleri bundan sonraki düzenlemelerinde göz önüne alırlar. Çünkü, şimdiye kadar çok yol alınmış olsa da özellikle klinik çalışmaların yeni yeni başladığı hücre tedavisi ve rejeneratif tıp alanında daha bir dizi yasal düzenlemenin yapılması gerekiyor. Öte yandan TÜRKÖK Projesinin biran önce hayata geçirilmesi ve doku bilgileriyle birlikte kan örneklerinin düzenli olarak toplanması bekleniyor.

Bu sayımıza bilim dünyasında çok ses getiren bir makalenin bilim çevrelerindeki yansımaları başlıyoruz. Science dergisindeki makalelerinde C. Tomasetti ve B. Vogelstein bir dizi kanser oluşumunun kök hücrelerin bölünme hızıyla ilişkili olduğunu, kansere yol açan anormal bölünmenin ise şansa bağlı olduğunu ileri sürdükleri bir istatistiksel çalışma yayınladılar. Tabuları sarsan bu araştırmada kanser oluşumunda rastgele mutasyonların önemini ortaya koyan istatistiksel veriler

sunulmakta. **Dr. Ferda Topal** KHB için bu makaleyi ve ardından çıkan eleştirileri bizim için derledi.

Ardından, **Doç.Dr. Yahya Ekici** Japonyadan Dr. Masayo Takahashi tarafından insanda ilk kez denenen uyarılmış pluripotent kök hücreler (uPKH) ile yapılmış tedavi denemesi konusunda bir yazı kaleme aldı. Kobe Biomedical Innovation Cluster ve Riken Enstitüsü Center for Developmental Biology işbirliği ile yapılan çalışmaların şimdilik bir kişide denenmiş olması kuşkusuz denemenin ne denli başarılı olup olmadığını göstermemekte. İzleyip sonuçları görmekte yarar var.

Daha sonra, geçen sayımızda başladığımız klinik araştırmalar için önemli bir elektronik bilgi kaynağı olan **ClinicalTrials.gov** internet sitesinin yapı ve işlevini konu alan ve **Dr. Deborah Zarin** ile yapılan röportajın devamına yer veriyoruz. Bu sitenin başkanlığını yapan ve klinik araştırmalar konusunda deneyimli olan Dr. Deborah Zarin bu veritabanına ilişkin önemli bilgiler veriyor.

Ardından, kök hücre ile yapılan klinik çalışmalarda kullanılan faz kavramının ilaç çalışmalarından farklılıklarını ortaya koyan bir yazı kaleme aldık. Bu konu henüz dünyada pek irdelenmemiş olsa da bugüne kadar yapılan birçok kök hücre klinik çalışması bundan sonra çalışma fazlarının bu şekilde yürütüleceğini göstermekte.

Daha sonra **Dr. Duru Aras** dünya basınında çok yer bulan bir çalışmayı mitokondriyon nakli bağlamında özetliyor.

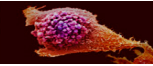
Bu sayıda son olarak **Emine Çıldır**'ın kaleme aldığı Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Topluluğu (ABANTKÖK)'nun tanıtımı yer alıyor.

Bu sayımızda ilk kez **Kendinizi Sinayın** adlı bir bulmaca bölümü ile karşınıza çıkıyoruz. **Doç.Dr. Özgür Çınar** tarafından hazırlanan bulmacanın ardından tüm sayılarımızda olduğu gibi **Sizlerden Gelen, Kongre, Sempozyum ve Kurs** duyuruları ve **Ayın Fotoğrafi** yer alıyor.

Mayıs'ta buluşuncaya kadar hoşça kalın...

Kanser Kök Hücreleri

Ferda Topal



Ne Kadar Bölünme, O Kadar Kanser!... Kötü Şans mı, Yoksa Kötü Çevre, Yaş, Kalıtım ve Coğrafya mı?

Hücre, bölünme sırasında kendi DNA'sını kopyalarken karışık olan bu kopyalama işlemi her zaman mükemmel olmayabilir; çeşitli kontrol ve düzeltme mekanizmalarına rağmen mutasyonlar ortaya çıkabilir. Kök hücrelerde de bu zararlı mutasyonların birikmesiyle kanser hücreleri oluşur. Üstelik kök hücrelerde meydana gelen mutasyonlar farklılaşma yolunda ilerleyen hücrelerdeki mutasyonlardan çok daha kalıcı oluyor; çünkü kök hücrelerden köken alan tüm hücrelere bu mutasyonlar kalıtılabilir. Çevresel ve genetik risklerle karşılaştırıldığında kök hücre bölünmesinin kanser oluşumuna ne kadar katkı sağladığı günümüzün önemli konularından. John Hopkins Kimmel Kanser Araştırma merkezinden biyomatematikçi **Cristian Tomasetti** ve onkoloji uzmanı **Bert Vogelstein**, bu göreceli riski hesaplayarak farklı dokulardaki kök hücrelerin bölünmesi sırasında oluşan rastgele mutasyonların neden olduğu kanserin sıklığını ortaya koyan istatistiksel bir model geliştirdiler ve kanserlerin en büyük sebebinin "**kötü şans**" olduğu sonucuna vardılar [*Science* 347: 78, 2015]. Hesaplamalarına göre erişkin solid doku kanserlerinin 2/3'nün gelişimi kansere neden olan genlerdeki rastgele mutasyonların oluşmasıyla "**kötü şans**" olarak açıklanabilirken, kalan 1/3'ü ise çevresel faktörler ve genetik kalıtım nedeniyle meydana geliyor. Vogelstein bunu şöyle ifade ediyor: "Tüm kanserler, çevre, kötü şans ve kalıtımın kombinasyonu ile oluşur. Biz bu üç faktörün kanser gelişimine hangi oranlarda katkı sağladığını ölçebileceğimiz bir model geliştirdik. Kanseröjen maddelere maruz kalmaya (örneğin sigara içimi) rağmen kansersiz bir yaşam sürme genellikle kişide iyi-koruyucu genlerin varlığıyla açıklanır; ancak bizce bu sadece "iyi şans" diyor ve ekliyor "yaşam kalitesinin düşük olması kötü şans"ı artırmakta"

Söz konusu araştırma sonuçları herkesin kansere bakış açısını değiştirebilecek nitelikte olmakla birlikte araştırmacılar eğer kanserlerin 2/3'ünün nedeninin şansa bağlı olarak, diğerlerinin de çevre faktörleriyle ortaya çıktığı doğruysa, bazı kanser türleri için yapabileceğimiz pek bir şeyin olmadığını

öne sürüyor ve "o nedenle, kanserin daha çok tedavi edilebilir erken dönemindeki haline yoğunlaşmalıyız" diye ekliyorlar.

Tomasetti ve Vogelstein istatistiksel sonuçlarını 31 doku tipi arasında ortalama kişisel yaşam süresince toplam kök hücre bölünme sayıları hakkındaki literatür bilgilerini inceleyerek bulmuşlar. Bilindiği gibi kök hücreler kendini yenileyerek çoğalır. Vogelstein'in belirttiği gibi, dokudaki kök hücrelerde hücre bölünmesi sırasında DNA'da bir kodun değişmesiyle meydana gelen rastgele mutasyonlar sonucu kanser ortaya çıktığı iyi bilinmektedir. Mutasyonlar ne kadar birikirse kontrolsüz çoğalma, yani kanser gelişme riski o kadar artar. Rastgele mutasyonların kanser insidansına gerçek katkısı daha önce bu şekilde ortaya konulmamıştı. Tomasetti ve Vogelstein rastgele mutasyonların rolünü belirlemek için 31 dokudaki kök hücre bölünme sayısı ile Amerikan toplumunda bu dokularda yaşam boyunca kanser gelişme riskini bir dağılım grafiğine koymuşlar ve aralarındaki korelasyonun 0,804 olduğunu hesaplamışlar. Bilindiği gibi bu rakam 1'e yaklaştıkça aralarındaki korelasyon artmakta. Buna göre "kök hücre ne kadar bölünürse, kanser riski o kadar artmakta" sonucunu çıkarmışlar. Vogelstein bunu şu örnekle açıklıyor; "Kolondaki kök hücreler ince bağırsaktakilere göre dört kat fazla bölünür. Aynı şekilde, kolon kanseri ince bağırsak kanserinden daha sıktır. Kolonun ince bağırsaktan daha fazla çevresel faktöre maruz kaldığını ve böylece mutasyonların gelişme riskinin arttığını söyleyebiliriz". Ancak araştırmalar farenin kolonunda bunun tam tersi olduğunu gösteriyor. Farenin kolon epitelinde kök hücre bölünme sayısı ince bağırsağındakinden daha düşük ve kanser sıklığı kolonda ince bağırsağa göre daha az. Dolayısıyla, aslında bu bulgular da, toplam kök hücre bölünmesinin kanser gelişiminde anahtar bir rol oynadığını destekliyor.

Yine insana dönecek olursak, akciğer kanseri riski %6,9; beyin ve sinir sistemi tümör riski % 0,6 ve gırtlak kanseri riski % 0,00072 olarak hesaplanmıştır. İnce bağırsak kanseri riski 0,2 iken kalın bağırsak kanseri riski 4,82. Araştırmacılar bu farkların katılım ve çevre ile açıklanamayacağını savunuyorlar.

Volgenstein bulgularını otomobil kazası yapma olasılığına benzeterek de açıklıyor. Otomobil yolculuğunun süresiyle kaza yapma olasılığı arasındaki bağlantıyı yaşam boyu kök hücre bölünme sayısı kanser ortaya çıkma olasılığının ilişkisine benzetiyor.

Tomasetti ve Vogelstein çalışmalarında, kanser tiplerini iki grupta sınıflamış durumda. İstatistiksel olarak hangi kanser türlerinin kök hücre bölünme sayısı yüksek insidansa sahip olduğu saptanmış. Buna göre R-tipi (rastgele) olarak adlandırılan 22 kanser türü buna uymakta. Geriye kalan 9 tip kanser türü ise D-tipi (deterministik) olarak adlandırılmakta ve sadece kök hücre bölünmesiyle değil, kalıtım ve çevre faktörlerine de gerek duyulmaktadır. Volgenstein, sigara içimiyle ilişkili akciğer kanserinde; güneşe maruz kalmayla ilişkili deri kanseri ve genetik sendromlarla ilişkili bazı kanser tiplerinin beklenenden daha yüksek sıklıkta ortaya çıktığını belirtmekte. Meme ve prostat kanseri gibi görülme sıklığı kök hücre bölünme oranlarıyla bulunamayan bazı kanser tiplerini bu rapora dahil edilmemiştir.

Kuşkusuz, bu makale bilim çevrelerinde büyük bir yankı uyandırdı. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) başta olmak üzere bir çok kurum ve bilim adamı tarafından makaleye oldukça fazla eleştiri yöneltildi. Bunun üzerine John Hopkins Kimmel kanser araştırma merkezi, ek bir açıklama yaparak vurgulamak istediklerinin kanserlerin 2/3'ünün kötü şans nedeniyle oluşması değil, kanser oluşumunda bir çok faktörün birleşiminin rol oynaması olduğunu ifade etti. Eleştirilerin çoğu, farklı kanser türlerinin sıklığının yaş, coğrafi bölge gibi epidemiyolojik birçok faktöre göre değişkenlik göstermesi üzerineydi. Bunlardan birisi 13 Ocak'ta Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (UARC) tarafından birçok kanserin "kötü şans eseri gelişmediğini" öne süren

açıklamasıydı. Epidemiyolojik faktörlerin çalışmanın dışında tutulduğunu ifade eden açıklamada Tomasetti ve Bert Vogelstein'in seçtikleri örneklerin hatalı olduğu belirtildi. Yapılan açıklamada coğrafi özelliklerin ve zamanın kanser gelişiminde önemli olduğunun göz ardı edildiği belirtilmekte. Bir örnek vermek gerekirse; özofagus kanserleri Doğu Afrika'daki erkeklerde yaygınken Batı Afrika'da nadirdir. Kolorektal kanserler Japonyada önceleri nadirken son 20 yılda 4 kat artmıştır. Bu örnekler çevre faktörlerinin etkisini kanıtlar niteliktedir. Ayrıca, kanser gelişiminde, kanser kök hücrelerinin bölünmesindeki kötü şansın büyük oranda etkili olmasının kanseri önleme ve tedavi sürecinde hasta üzerinde olumsuz psikolojik etki yaratacağını unutmamak gerektiğini vurgulamaktalar.

Söz konusu makalede kullanılan istatistik analiz yöntemi de masaya yatırıldı ve bazı istatistiklere göre öne sürüldüğü gibi korelasyon 0,804 değil 0,53 bulundu. Bu da kök hücre bölünmesiyle kanser oluşumu arasındaki ilişkinin sanıldığından daha az olduğu anlamına gelmekte.

Sonuç olarak, kanserin önlenmesi için çevre faktörlerinin iyileştirilmesi (gıda, enfeksiyon, toksikolojik ajanlar, hava-su kirliliği) ve yaşam biçiminin değiştirilmesinin bugün en çok kabul edilen görüş olduğu ortaya çıkmaktadır. Ancak şu da akıldan çıkarılmamalıdır ki, yaşam süresi uzadıkça hücrelerimiz daha çok kez bölünecek; bu da kanser riskini bundan önce olduğundan daha fazla artıracaktır.

büyükliğinde dermal hücre kitlesi alınacaktı. Bu hücreler laboratuvar koşullarında uyarılarak uPK hücrelerine dönüştürülecek; daha sonra bu



Solda Dr. Masayo Takahashi ve sağda hastanın dermal hücrelerinden üretilen tabaka halindeki retina hücreleri.

hücreler farklılaşma faktörlerini kullanarak retina pigment epiteli hücrelerine dönüştürülecekti. Elde edilen retina hücrelerinden elde edilecek olan epitel hücresi tabakası retinada hasarlanmış alana yerleştirilecekti. Eğer işler yolunda giderse, bu hücreler yerleştirildikleri alanda yaşamını sürdürecektir, çoğalacak ve pigment epitelini onaracaktı. Araştırmacılar nakledilecek hücrelerin hastalığı yavaşlatacağını veya durduracağını umuyordu. Ancak esas amaç yine de hücrelerin klinik kullanımında güvenli olup olmadığını göstermekti.

Dr. Takahashi için öncelik, bu çalışmanın güvenliğiydi; yani tedavide kullanılacak uPK hücreleri red edilmemeli, tümör gelişimine neden olmamalı ve hastaya herhangi bir zarar vermemeliydi. Yoksa uPK hücre çalışması ciddi yara alacaktı; aynı 1999 tarihinde karaciğer hastalığı için yapılan gen tedavisinde hastanın kaybedildiği zaman gibi. Öncelikle nakledilecek hücrelerin güvenlik deneyleri planlandı. Hem fare hem de maymunlar üzerinde

deneyler tamamlandı. Bu çalışmaların sonuçlarına göre transplante edilen uPK hücreleri, herhangi bir yapı iskelesi kullanılmadan üretilmişti. Farklılaşmış hücrelerde retina pigment epiteli hücrelerine ait belirteçler ifadenlenmekteydi. Nakledilen hücreler, immünolojik olarak red veya tümör oluşumu göstermedi [Stem Cell Reports 205–218, 2014]. Yine bu çalışmaya göre, uyarılmış hücrelerden elde edilen retina hücre tabakaları, hücre nakli için verimli bir kaynaktı. Canlıya verilen bu hücreler, alıcıda sağ kalmayı başardı, fotoreseptörlerin onarımını sağladı ve bipolar hücrelerle sinaptik bağlantıyı oluşturdu [Stem Cell Reports 662–674, 2014].

Klinik uygulama ilk kez 70 yaşındaki bir bayan hastaya uygulandı. Hastada, yaşa bağlı maküla dejenerasyonu ve retina hasarı mevcuttu. Hastanın kendisine ait dermis fibroblastlarından üretilen uPK hücreleri ve bundan üretilen retina pigment epiteli hücreleri laboratuvarında elde edildikten sonra hasarlı alana nakledildi.

Nakil sonrasında bu tedavinin hastanın gözünde kanama veya diğer ciddi komplikasyonlara neden olmadığı belirtildi. Bununla beraber, bu tedaviyle hastanın görüşünde düzelme olmadı, ancak tedavinin güvenli olduğu ortaya kondu. Böylece uPK hücrelerinin kliniğe girişi ilk yayının yapıldığı tarihten 7 yıl sonra gerçekleşmiş oldu. Bu çalışması ile Japon bilim insanı Dr. Masayo Takahashi Euro Stem Cell 2014 yılın "Kök Hücre Araştırmacısı" ödülünü aldı. Ancak bu tedavi şeklinin klinik başarısı ve güvenlik açısından uzun dönem sonuçları dikkatle izlenmeli ve veriler değerlendirilmelidir.

Pluripotent Hücreler

İnsanda İlk Kez uPK hücreleri (iPS cell) ile Tedavi Denemesi Gerçekleştirildi

Dünyada ilk kez Japonya'da bir hastaya uPK hücreleri tedavisi gerçekleştirildi. Doktor Masayo Takahashi prelinik çalışmalarını tamamlayarak bu hücreleri ilk kez insanda kullandı. Kobe Biomedical Innovation Cluster ve Riken Enstitüsü Center for Developmental Biology işbirliği ile yapılan çalışmalar Temmuz 2013 tarihinde başlatıldı. İlk klinik uygulama da 12 Eylül 2014 tarihinde gerçekleştirildi. Bu girişim,

Yahya Ekici



hücrelerin rejeneratif tıp alanında kullanılabilmesinin önünü açan ilk ve en önemli adımdı [Nature 513, 287–288, 2014].

Çalışmayı gerçekleştiren Dr. Masayo Takahashi, oftalmoloji doktoru ve aynı zamanda da, RIKEN Enstitüsündeki retina rejenerasyon laboratuvarında, projenin yürütücüsü konumunda. Çalışmanın temelleri Temmuz 2013 tarihinde atıldı. Bu tarihte Dr. Takahashi önderliğindeki ekibe Kobe'deki araştırma merkezinde çalışmanın uygulanabilmesi için Japon hükümeti tarafından gerekli izinler verildi.

Çalışmanın Dr. Takahashi'nin yaptığı planına göre, hastanın ön kolundan pul biber tanesi

Bilişim, Biyoinformatik

ClinicalTrials.gov

ClinicalTrials.gov küresel ölçekli klinik çalışmalar web sitesi hakkındaki yazının devamı.

Klinik raporlama alanında bir uzman olan Dr. Deborah Zarin bu sitenin başkanı. Kendisiyle bir kök hücre uzmanı olan Dr. Paul Knoepfler'in yapmış olduğu röportajın devamını sunuyoruz.

ClinicalTrials.gov'un kâr amacı güden çalışmalarla ilgili özel politikası var mı? Resmi bir politikası yoksa bu konuya bakış açınızdan söz eder misiniz?

Tuğberk Özdemir, Alp Can



ClinicalTrials.gov'un kâr amacı güden çalışmalarla ilgili bir özel politikası yok. Kayıt ve sonuçları raporlamayı, geçerli kanun ve yönetmeliklere uygun olan tüm klinik çalışmalar için finansman kaynağına ve diğer özelliklerine bakmaksızın kayıt yapılmasını teşvik ediyoruz. Daha önce söz ettiğim gibi, etik ve bilimsel sebeplerden dolayı, şeffaflığın insanda yapılan tüm biyomedikal veya sağlıkla ilgili araştırma çalışmalarında önemli olduğuna kuvvetle inanıyoruz. Bunun için <http://ClinicalTrials.gov/ct2/manage-recs/background> sayfasındaki bilgi faydalı olabilir.

Her bilimsel girişimde olduğu gibi, klinik araştırmalar da araştırmacılar, katılımcılar, fon sağlayıcılar, düzenleyiciler, yayın hakemleri dahil olmak üzere pek çok önemli paydaşı kapsayan geniş bir "eko-

istem" içinde yürütülür. Böyle olunca da, belirli bir çalışmanın veya tasarımın olası bilimsel ve etik katkıları bütün göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Örneğin, çalışılan konu, sorulan bilimsel soru hakkında ne biliniyor? Bu konuyla ilişkili hangi çalışmalar yapılmış ve sonuçları nelerdir? Konuyla ilgili hali hazırda hangi çalışmalar yapılıyor?

Biz *ClinicalTrials.gov*'u insanların bu tür soruları çalışma başlamadan yanıtlamasına yardım eden bir araç olarak görüyoruz. Klinik araştırma kuruluşunun bilgilendirilmesi ve kanıta dayalı tıbbın geliştirilmesi için, bir çalışmanın planlanınca, kaydedilmesi gerektiğine, tamamlandıktan sonra ise özet sonuçların rapor edilmesi gerektiğine inanıyoruz.

Ben *ClinicalTrials.gov*'da yer alan bazı çalışmalar için endişe duyuyorum. Bana göre bunlar daha çok kâr etme peşinde olup hastalara yardımla ve veri oluşturmayla daha az ilgileniyor olabilirler. Genel olarak gelecekte *ClinicalTrials.gov*'un sunulan çalışmaların güvenlik incelemesini daha fazla yapması mümkün mü? Paydaşların belli çalışmalarda endişe duyduklarında endişelerini *ClinicalTrials.gov* ekibine iletebilecekleri bir mekanizma var mı?

ClinicalTrials.gov klinik araştırma çalışmalarının kalitesini değerlendiremez, bu fon sağlayıcıların, düzenleyicilerin ve etik inceleme kurullarının görevidir. *ClinicalTrials.gov*'un rolü klinik çalışmalar hakkındaki bilginin kamu tarafından ulaşılabilir olmasını sağlamak ve dolayısıyla başkalarının da bu verileri analiz etmesine imkan vermektir. Bu, farklı alanlarda bilgi sahibi olan paydaşların *ClinicalTrials.gov*'a konan bilginin kalitesini değerlendirmesini sağlar. Bir benzetme yapmak gerekirse PubMed, kamunun, hakemli biyomedikal dergilerde yayınlanan makaleler hakkında bibliyografik bilgiye erişimini sağlar. Yayınevleri, bilimsel yayın editörleri ve bilimsel makale değerlendirme hakemleri yayınlanma öncesinde metnin dikkatle incelenmesinden sorumludurlar. Ancak başka araştırmacılar da yayınlanan makalelerin kritiğini yapabilir, bu bilimi daha da geliştirir.

Çoğunlukla *ClinicalTrials.gov*'a girilen bir kayıttaki hatayı tespit eden paydaşlarımızdan ilgili kuruluşla veya bilgiyi sunan kişiyle iletişime geçmesini istiyoruz. Hukuki sorunlar ortaya çıktığında paydaşlarımızın çalışma üzerinde yetkisi olan düzenleyici kuruluşla veya gözetim organıyla irtibata geçmelidirler.

Hali hazırda *ClinicalTrials.gov* çalışmalar hakkında elde ettiği bütün bilgiyi vermiyor. Gelecekte belli konularda endişesi olan

paydaşların web sitesinin yürüttüğü politikalar hakkındaki görüşlerinin yer alabileceği veya hastaların ödemesi gereken ücretler gibi daha çok bilgi yer vermek ve benzerleri gibi önerilerde bulunabildikleri bir mekanizma olabilir mi?

HHS (Health and Human Services) *ClinicalTrials.gov* raporlaması için yakında FDAAA koşullarıyla ilgili Notice of Proposed Rulemaking (NPRM) yayınlayacak. Üzerinde halkın yorum yapabilmesi için yayınlanan bilgi 90 gün askıda kalacak. Dolayısıyla bu sorunların birçoğu gözden geçirilmiş olacak (hangi bilgi kayda geçirilmeli, hangi bilgi halka açık olmalı gibi). NPRM'de yayınlananlar hakkında bilgilenebilirsiniz, FDAAA-UPDATE-L'e abone olmalısınız (<https://list.nih.gov/cgi-bin/wa.exe?SUBED1=fdaaa-update-l&A=1>).

Gelecek için vizyonunuz nedir?

Gidişatımıza göre siteyi daha da ileriye götürecek yenilikler planlıyoruz. Örneğin; yayınlanan veriler bilimsel alanda yeni çalışmaları doğru bir şekilde temsil edeceği şekilde sürekli olarak yapılandırılmalıdır. Örneğin; yeni bilim alanları ortaya çıktıkça sitedeki yapılandırılmış verilerin yeni kayıtlara ve arama yöntemlerine uygun hâle getirilmesi gerekir. "Kök hücre çalışmalarını nasıl sınıflandırmalıyız?" ve "Ödemenin dahil olup olmadığı hakkında bilgi sunulmasını talep etmeli miyiz?" gibi sorular sorulabilir.

ClinicalTrials.gov çalışmada yer alan önemli paydaşlara çalışma metodolojisiyle ilgili sorunları izleyip değerlendirmelerini sağlayan bir araç sağlamaktadır. Bunun nihai değeri insanların kullanım şekillerine dayanmaktadır. Bu durum klinik araştırmaları etkileyen ilgili kanunlardan, politikalarından ve teşvik edici yapılardan büyük oranda etkilenmektedir. Bu sebeple, en büyük değişikliklerden birisi, insanların *ClinicalTrials.gov*'u kullanma şekillerini etkileyecek olan politikaların düzenlenmesi olacaktır.

Bülteni
Size Düzenli Olarak
Ulaşması İçin
Abonelik Formunu
Doldurmayı
Unutmayınız...
www.kokhucrebulteni.com

Yönetmelik Düzenlemeler (Mevzuat)

Alp Can



Kök Hücre ile Yapılan Klinik Araştırmalarda Faz Kavramı Üzerine...

Kök hücrelerin kullanıldığı klinik araştırmaların sayısı gün geçtikçe artmakta. Dünyadaki artışa paralel olarak, ülkemizde de az da olsa bir kıpırdanmanın olduğunu izliyoruz. Dolayısıyla bu durum, bir yandan insan kök hücrelerinin veya ürünlerinin kullanımına ilişkin yasal düzenlemelerin de sık sık güncellenmesini gerektirirken öte yandan bu çalışma başvurularının değerlendirileceği etik kurulların ve T.C. Sağlık Bakanlığının ilgili kurum ve komisyonlarının karar verme süreçlerinin de gözden geçirilmesini, ve güncelleştirilmesini gerekli kılmaktadır. Projelerin parasal destek aradığı proje panellerindeki panelistlerin de bu konuda bilgisinin bulunması zorunluluğu var. Dünyadaki mevcut araştırma protokolleri bilinmeden/incelemeden verilen yüzeysel ve hatalı kararlar ülkemizde kök hücre klinik çalışmalarının önünü gereksiz yere tıkamakta. 2015 Mart ayı itibarıyla kök hücreler ile yapılacak klinik araştırma başvurularının Klinik Araştırmalar Yerel Etik Kurul'larında görüşülüp olumlu sonuç aldıktan sonra S.B. Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü'ne bağlı Kök Hücre Nakilleri Bilimsel Danışma Kurulu'nun onayı ve desteği için başvurması gerekmekte. Eğer sonuç bunda da olumlu olursa klinik araştırmaların başlaması için yasal izin süreci tamamlanmış olmaktadır. Dolayısıyla kök hücreyi konu alan bir klinik araştırma, daha başlamadan önce üç farklı kişi grubunu bir araya getirmekte; i) araştırmacılar, ii) etik kurul üyeleri, iii) danışma kurulu üyeleri. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de insan üzerinde yapılan kök hücre araştırmaları oldukça yeni. Bu çalışmalar, bugüne kadar alışlagelen ilaç, tıbbi cihaz veya biyoeşdeğerlilik araştırmalarına birçok yönüyle **benzememekte**. Bu kısa yazıda kök hücre araştırmalarında uygulanan ve bugüne dek sayıları 5000'i aşmış olan klinik araştırmada (Bkz. www.clinicaltrials.gov) kullanılan "faz" kavramının kapsamını gözden geçirmeyi amaçladık.

Tedavi Denemesi: Genellikle ilaç çalışmalarında kullanılmayan bu uygulama kök hücre çalışmalarında ilk aşama (Faz 0) değerlendirilebilir. Literatürde yeterli sayıda hayvan deneyinde (özellikle büyük hayvan türlerinde) olumlu sonuçların alındığı durumlarda, veya genellikle yurt dışı merkezlerde az sayıda hastada uygulama örnekleri olan bir kök hücre türünün/yönteminin **genellikle tek bir olgu üzerinde denemesi** anlamında kullanılmaktadır. Ancak çoğunlukla uygulayıcılar (bir hekimin klinik gelişimini takip ettiği hastası için başvurması) önerdikleri uygulamayı etik kurula ve ardından bakanlığa sunarken o güne dek mevcut tedavi yöntemlerine rağmen bir iyileşmenin görülmediği durumlarda ve genellikle hastanın ölümüne yakın dönemde başvurulan bir tedavi denemesi olarak görmektedirler. Hal böyle olunca, tek bir hasta için uygulanan bu girişimin yararlı olma olasılığı oldukça düşmekte ve elde edilen sonuçtan bir bilimsel anlam çıkarmak mümkün olamamaktadır. Bu nedenle, özellikle danışma kurulu tek tek izin talebinde bulunulan bu hastalar için olgu başına karar vermekle birlikte giderek yaygınlaşan uygulama talepleri için toplu bir başvuruda bulunulması yönünde tavsiye kararı vermektedir. Böylece çalışmaya alınacak olan hasta sayısı arttıkça elde edilen sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı anlaşılacak, bu sayede belli hastalık için bir referans bilgi ve bir merkez oluşturulmuş olacaktır. Kuşkusuz, bu tür girişimler aşağıda açıklanan Faz 1-2 tedavi protokollerine uygun olarak hazırlanmalıdır.



maya alınacak olan hasta sayısı arttıkça elde edilen sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı anlaşılacak, bu sayede belli hastalık için bir referans bilgi ve bir merkez oluşturulmuş olacaktır. Kuşkusuz, bu tür girişimler aşağıda açıklanan Faz 1-2 tedavi protokollerine uygun olarak hazırlanmalıdır.

Faz 1 Klinik Çalışma: İlaç çalışmaları için tanımlanmış olan

faz 1 çalışmalarda **güvenlik** ön plandadır, ancak bu aşamada ilacın nasıl emildiği, ne süreyle vücutta kaldığı, nasıl atıldığı (farmakokinetik ve farmakodinamik) yan ve istenmeyen etkilerinin (farmakovijilans) neler olduğu gözlenir. Çalışmaya katılanlar genellikle **sağlıklı gönüllülerdir** ve sayıları **20-80** arasındadır. Bu aşama ülkemizde sadece ruhsatlandırılmış merkezlerde belli bir yönergeye uygun olarak yürütülür ve hastaların sigortalanmasını gerektirir. Kök hücre çalışmalarında ise de fakto durum bundan farklıdır. Sağlıklı gönüllülerin kullanıldığı bir kök hücre çalışması bugüne dek pek rastlanmamıştır. Genellikle **seçilmiş hastalar**

kullanılır ve hasta sayısı **10** civarında tutulur. Embriyonik kök hücre veya uyarılmış pluripotent kök hücreler gibi tartışmalı olan hücreler için bu sayı **2-4'e** kadar çekilmektedir. İlaç çalışmalarında olduğu gibi kök hücre ile yapılan faz 1 klinik çalışmalarında da **güvenlik** ilk irdelenen unsurdur. Bu aşamada etkinlik beklenmez. Düzenlemeler gereğince hastaların sigortalanması gerekir. Genel eğitim proje masraflarının fonlayıcı bir kurum (kamu veya özel) tarafından ödemesi yönündedir. Hastaların tedavi masraflarını ödemesi gerek tıbbi gerekse yasal nedenlerle kabul edilmez.

Faz 2 Klinik Çalışma: İlaç çalışmalarında hastalardaki kısa ve orta erimli tedavi etkinliğinin değerlendirildiği faz 2 çalışmaların bir kısmı plasebo kontrollü ve tek-çift kör olarak yürütülür. Genellikle hasta izlem süresi faz 1 çalışmalara göre daha uzundur. Verilen ilacın etkin olup olmadığı, etkinlik aralığı ve süresi değerlendirilir. Genellikle faz 2a'da 50-100, faz 2b'de 100-200 hasta yer alır. Sigorta zorunluluğu vardır ve faz 2 çalışma yapacak merkezin bu amaç için ruhsatlandırılmış olma zorunluluğu yoktur. Buna karşın kök hücre ile yürütülen faz 2 çalışmalar, literatür taramasından anlaşılacağı üzere, genellikle 10-50 arasındaki seçilmiş hastanın değerlendirildiği **etkinlik** çalışmasıdır. Bu çalışmalarda da güvenlik unsuru irdelenir, mümkün olduğunca değişkenler (yaş, cinsiyet vb.) benzer tutulmaya çalışılır. Çoğunlukla faz 1 ve faz 2 çalışmalar birlikte yürütülür (faz 1/2); böylece bir yandan güvenlik diğer yandan etkinlik değerlendirilir. Hasta sigortalanması zorunludur. Çalışmanın fonlanması kaçınılmazdır. Literatür değerlendirildiğinde bu tür çalışmaların yarıya yakın bölümünde kontrol grubu/larının da yer

aldığı görülür. Kök hücre çalışmalarında plasebo grubu pek uygulanmazken bazı çalışmalarda etkinliği sorgulanan hücre/yöntem bilinen bir tedavi yönteminin yanında verilir. Örneğin kalpte rejenerasyonun sorgulandığı bir çalışmada tüm hastalara baypas cerrahisi uygulanırken sadece bir grup hastaya belli hücrelerin de verilmesi gibi.

Faz 3 Klinik Çalışma: Kök hücre çalışmalarında faz 3 çalışma genellikle farklı merkezlerin katılımıyla gerçekleşen, birkaç yüz hasta üzerinde yapılan çalışmalardır. Bu çalışmalarda da sigorta zorunluluğu vardır. Ülkemizdeki kök hücrelere ilişkin bu tür çalışmalar uygulandığı taktirde SGK'nın tedaviyi geri ödemesi için başvurusu yapılması gündeme gelebilir. Nitekim GVHD hastalarında için geri ödeme uygulaması bu planda alınmış doğru bir karardır. Sırada periferik arter iskemisinde mezenkimal kök hücre uygulaması bulunmaktadır. Çünkü, bu hastalarda sözü edilen hücrelerin etkinliği faz 3 düzeyindeki çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bunu diğerleri izleyecektir.

Görülmektedir ki, desteklenmek üzere sunulması planlanan, hali hazırda sunulmuş olup onay bekleyen ve onay alıp yürütülmekte olan kök hücre çalışmalarının değerlendirilmesinde farklı bir bakış açısına gerek bulunmaktadır. Bu konuda literatürde yayınlanan seriler ve meta-analizler örnek alınmalıdır. Öte yandan unutulmamalıdır ki, 2008 yılında tek bir kişide trakea atrezisini tedavi etmek için kullanılan otolog kemik iliği kök hücrelerinin başarısı bile önemli bir gelişme olarak lanse edilmişti. Kök hücrelerin hangi koşullarda ilaç olarak kabul görmesi gerektiği ise bir başka yazının konusu olacaktır.

hastalıklarla ilişkili. Miyopati, nörodejeneratif hastalıklar, bazı kanserler, diyabet ve kısırlık da mtDNA mutasyonlarıyla ilişkilendirilen hastalıklar arasında. mtDNA dölenen yumurtanın sitoplazması aracılığıyla nesilden nesile aktarılıyor; bir başka deyişle tüm hücrelerimizde maternal kaynaklı mtDNA bulunmaktadır.

Tachibana ve ark.'nin 2009 yılında Nature dergisinde yayınlanan çalışmalarında mitokondriyal genomun bir yumurtadan diğerine aktarılabilirliği gösterildi [*Nature* 461:367-372, 2009]. Çalışmada insana yakın bir primat olan *Macaca mulatta* (Rhesus maymunu) türüne ait yumurtalar kullanıldı. Mutant mtDNA içeren bir yumurtaya ait mayoz mekiği-kro-

mozom kompleksi, çekirdek içindeki genomu uzaklaştırılmış sağlıklı mtDNA'ya sahip bir yumurtaya nakledildi. Yapılan intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu işlemi sonrası sonuç; normal bir fertilizasyon, sağlıklı embriyo gelişimi ve canlı doğum! Yapılan testler doğan yavrunun mutant mtDNA taşımadığını ortaya koydu. Üstelik, doğan yavru maymun, anne ve babasının yanı sıra yumurtayı veren maymunun genomundan da izler taşıyordu. Mitokondriyal hastalıkların önlenmesinde ilk ve en önemli adım olarak görülen bu çalışmayı 2010 yılında **Craven ve ark.**'nin çalışması izledi [*Nature*. 465:82-85, 2010]. Çalışmada insana ait birden fazla pronukleus içeren zigotlar mitokondriyon vericisi olarak kullanıldı. Pronukleusları uzaklaştırılan bu zigotlara mutant mtDNA içeren zigotlardan alınan maternal ve paternal pronukleuslar yerleştirildi. İn vitro koşullarda gerçekleştirilen çalışmada deney grubunu oluşturan embriyoların %50'den fazlasının

blastokist aşamasına kadar ilerlediği bildirildi. Embriyolarda mutant mtDNA izine rastlanmadı.

Peki, bu tedavi yöntemleri İngiliz Parlamentosu'nun ilgisini nasıl çekti? Yanıt **Gorman ve ark.**'nın bu yılın Ocak ayında The New England Journal of Medicine dergisinde yayınlanan editöre mektubunda gizli [*Engl J Med* 372: 1-2, 2015]! Çalışma Amerika ve İngiltere'de mutant mtDNA ve sağlıklı mtDNA içeren kadınlar arasında canlı doğum oranları açısından bir fark olmadığını ortaya koyuyor. İstatistiklere göre önümüzdeki 30 yıl boyunca doğum yapma olasılığı olan mutant mtDNA'ya sahip kadın sayısı İngiltere'de yılda 152, Amerika'da ise yılda 778! Buna karşın üçüncü bir genomun "tasarlanmış embriyo" olarak algılandığı etik tartışmalar halen sürüyor. Büyüyen tehlikenin farkına varan İngiltere ise mutant mtDNA'ların kalıtımını önlemeyi seçti. Bakalım bu karar diğer Avrupa ülkeleri ve Amerika için bir örnek oluşturacak mı?

Merkezler-Gruplar

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Topluluğu (ABANTKÖK)

Büyük bir sevinç ve heyecanla Kök Hücre E-Bülteni'nin bu sayısında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kök Hücre Topluluğu'nu kısaca ABANTKÖK'ü tanıtmaktan mutluluk duyuyoruz. Toplumumuz bilimsel çalışmalara ilgi duyan, araştırmacı ruhlu geleceğin doktorları tarafından 2014 Mart ayında kuruldu. Türkiye Ulusal Kök Hücre Konseyi'nin (TÜRKKÖK) aktif ve asil üyesidir. ABANTKÖK yönetim kurulu her yıl seçime belirlenen fakülte öğrencilerinden oluşmaktadır. ABANTKÖK danışmanlığını Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı öğretim görevlisi Yrd. Doç. Dr. Tülin Fırat yapmaktadır. ABANTKÖK'ün amacı; geleceğin hekim adaylarının kök hücre ile ilgili çalışmaları güncel olarak takip etmesini, bu konuda duyar-

Emine Çıldır



lılığı artmasını ve topluluğa üye öğrencilerin zamanlarını değerlendirmelerini ve ilgi alanlarında çalışmalar yapmalarını sağlamaktır. ABANTKÖK, öğrencilerin kök hücrelerinin biyolojisini, türlerini ve tedavide kullanım alanlarını öğrenmelerini hedeflemektedir. Bu hedef doğrultusunda iki haftada bir makale sunumları ve aylık öğretim üyesi oturumları düzenlenmektedir. Üniversitemiz dışından gelen konuk öğretim üyeleri de sunularıyla bizleri bilgilendirmektedir.

Aylık öğretim üyesi oturumlarına ve ABANTKÖK öğrencileri tarafından düzenlenen kök hücre bilgilendirme sunumlarına fakülte dışından öğrenciler de katılmaktadır. Kök hücre bilgilendirme oturumlarının amacı yıl boyunca kök hücre ile ilgili çalışmalar yapacak öğrencilerin temel seviyede bilgi sahibi olmalarını ve kök hücreyle ilgili son gelişmeleri

yakından takip etmelerini sağlamaktır. Yeni kurulmasına rağmen ABANTKÖK'ün öğrenci topluluğunun faaliyetleri ve çalışmaları aralıksız sürmekte olup yakın gelecekteki hedefimiz eğitimlerimiz süresince proje takımı oluşturup yeni projeler üretmektir.

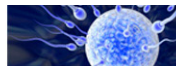


Üreme Hücreleri

Mitokondriyalara Özgürlük!

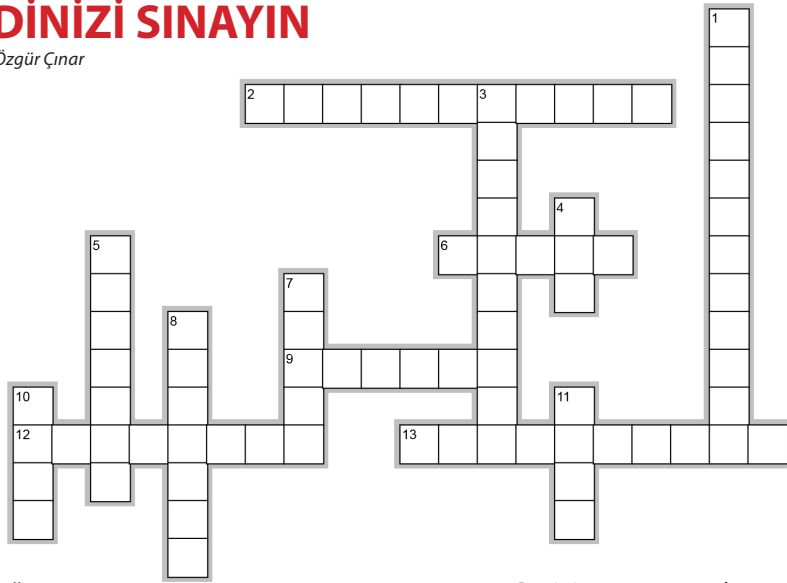
İngiliz Parlamentosu 6 Şubat 2015'de oldukça ilginç bir karara imza attı. Biri maternal (anne), diğeri paternal (baba) olmak üzere iki farklı genomdan izler taşıyan embriyo, parlamentonun da onayıyla bir ebeveyn sahibi daha olabilecektir. Nasıl mı? Mitokondriyal kendi genomuna sahip eşsiz bir organel. Mitokondriyal DNA (mtDNA), gerek histonlardan yoksun oluşu gerekse kısıtlı onarım mekanizmaları nedeniyle normal genomun yaklaşık 10 katı fazla mutasyon içeriyor. Bu mutasyonlardan bazıları Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi

Duru Aras



KENDİNİZİ SINAYIN

Hazırlayan: Özgür Çınar



Yanıtlar için
www.kokhucrebulteni.com
adresine bakınız.

Soldan Sağa

- Hücrede rRNA'nın yapıldığı bölüm
- Kök hücrelerin bulunduğu mikroçevre (İng.)
- 2012 yılı Nobel Tıp Ödülünü alan bilim insanı
- Yağ dokusunun temel hücresi
- Mitoz mekiğini yapan temel hücre iskeleti elemanı

Yukarıdan Aşağıya

- Stroma hücrelerinin mezenkimal kök hücre karakterinde olduğu fetal bir organ
- Ülkemizde üzerinde araştırma yapılması yasak olan insan kök hücresi
- Hücrenin verildiği canlıda reddedilmesini sağlayan yüzey molekülü ailesi
- Birçok kapiller türünün çevresinde bulunan bir tür kök hücre
- Totipotent hücrelerin gelişim sürecince ilk ortaya çıkana
- Makrofajın öncüsü hücre

- Geninin mutasyonu durumunda azospermi ortaya çıkan bir germ hücresi proteini
- Pluripotensinin korunmasında rol alan en önemli transkripsiyon faktörlerinden birisi

Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 6 (Mart-Nisan 2015)

İki ayda bir yayınlanır. www.kokhucrebulteni.com

Editör: Prof.Dr. Alp Can (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

Bu sayıya katkıda bulunanlar; (yazıların geliş sırasına göre) Emine Çıldır (Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Bolu)

Uzm.Dr. Ferda Topal (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

Dr. Tuğberk Özdemir (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

Doç.Dr. Özgür Çınar (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

Doç.Dr. Yahya Ekici (Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Ankara)

Uzm.Bio Duru Aras (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

Sizlerden Gelen...

E-bülteninizle bir arkadaşım aracılığı ile tanıştım, üzerinde durduğunuz konular ve dilinizin kalitesi nedeni ile mümkünse düzenli olarak takip etmek isterim. Emeğiniz için teşekkürler. **Ali Bardoğan**

Kök Hücre Bülteni olduğunu bugün fark ettim. Okumaya başladım ve okudukça çok sevdim. Emekleriniz ve çabalarınız için size teşekkür etmek istedim. Devam etmesi dileğiyle. **Oktay I. Kaplan**, Berlin.

Kök hücre bülteni için teşekkürler Alp, emeği geçenlere teşekkürler. Özellikle "Mezenkimal kök hücreler hangi kulübün üyesi olabilir?" ve



"Üreme hücreleri kaliteli embriyo için spermatozoon seçimi ve bazı tik kaygılar" başlıklı metin ve söyleşiler derlerimde kullanabileceğim toplu bilgi sundu bana. Elinize sağlık. **Prof.Dr. Candan Özoğul**

Nöroşirurji uzmanıyım, kök hücrelere ilgim öğrencilik (Cerrahpaşa 2003 mezunuyum) yıllarımda başladı, Bakü'de bir merkez kurmaya çalışıyoruz, desteklerinizi bekliyorum. **Levent Fırat**

KONGRE, SEMPOZYUM ve KURSLAR

Gordon Research Conferences. Reprogramming Cell Fate

2-7 Mart 2014, Galveston, Texas, A.B.D.

4th International Conference on Stem Cell Engineering

16-19 Mart 2014, Coronado, California, A.B.D.

8th Annual World Congress of Regenerative Medicine & Stem Cells

23-25 Mart 2015 - Busan, Güney Kore

3rd Best of ASBMT Tandem Meeting

27-28 Mart 2015 - Ankara

6. Ulusal Lenfoma-Myeloma Kongresi ve Kök Hücre Kursu

9-12 Nisan 2015 - Antalya
Özet Gönderme Son Tarihi: 4 Mart 2015

2. Uluslararası Katılımlı Deneysel Hematoloji Kongresi

16-19 Nisan 2015 - Kayseri
Özet Gönderme Son Tarihi: 27 Şubat 2015

3. Uluslararası Klinik Embriyoloji Derneği Kongresi

8-10 Mayıs 2015 - Girne, Kıbrıs.

5th International Congress on Leukemia Lymphoma & Myeloma

21-23 Mayıs 2015 - İstanbul

ISSCR 13th Annual Meeting

24-27 Haziran 2015 - Stockholm, İsveç
Özet Gönderme Son Tarihi: 4 Şubat 2015

2nd International Congress on Stem Cell and Cellular Therapies

15-18 Ekim 2015 - Antalya
Özet Gönderme Son Tarihi: 15 Haziran 2015

East and West Asia Biomaterials Symposium (EWAB)

21 Ekim 2015 - Antalya

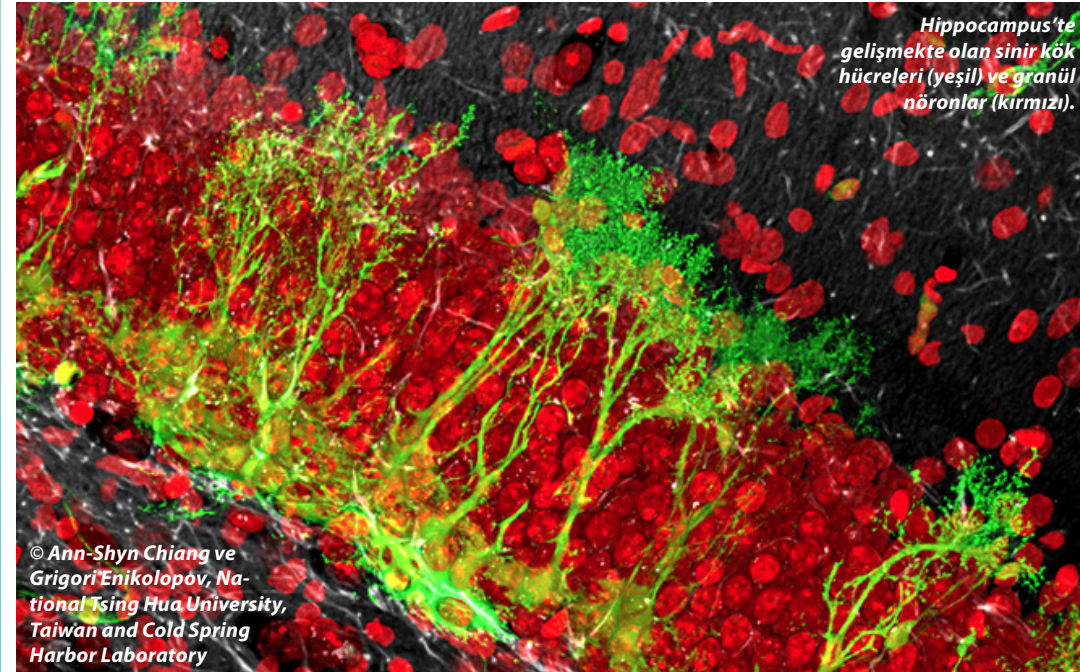
BIOMED 2015

22-23 Ekim - Antalya

15th International Congress of Histochemistry and Cytochemistry (ICHC) 2016

19-22 Haziran 2016 - İstanbul

AYIN FOTOĞRAFI



Hippocampus'te gelişmekte olan sinir kök hücreleri (yeşil) ve granül nöronlar (kırmızı).

© Ann-Shyn Chiang ve Grigori Enikolopov, National Tsing Hua University, Taiwan and Cold Spring Harbor Laboratory