Kök Hücre E-Bülteni

Sayı: 8
Temmuz-Ağustos 2015
www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com
ISSN: 2148-9815

Editör'den

Alp Can

Bir Yılın Ardından...

KHB'nin 8. sayısıyla hepinize merhaba. Geçen yıl 1 Haziran'da çıkan ilk sayıdan bu yana 8. sayıya ulaşan **KHB** 13 aylık yayın hayatıyla kritik süreyi aşmış oldu. Umuyoruz ki, bu süre kesintisiz olarak uzun yıllar devam eder. Bugüne kadar destek veren tüm yazarlara ve okuyucularımıza teşekkür ederiz.

Ülkemizde kök hücreleri konu alan sempozyum ve kongrelerin hız kazandığı sonbahar ayları için şu aralar çalışmalar da hızlandı. Kongre, sempozyum ve kurs duyuruları bölümünde bu dikkatinizi çekecektir.

Bu sayıda ilk olarak kısa bir literatür yorumunun ardından konunun uzmanı **Dr. Medine Hasçuhadar** tarafından kaleme alınan ve yıllardır beklenen TÜRKÖK oluşumunun başladığını müjdelemek ve kısaca tanıtımına yer vermek istedik. Dr. **Hakan Çoşkun** kök hücrenin potansiyelini görmede önemli bir teknik olan tek hücre çalışmalarını kalem aldı. Literatürden Seçmeler başlığı altında kalbin onarımında rol alan embriyonik kök hücre ekzozomlarının gücünü gösteren bir çalışmayı mercek altına aldık. **Dr. Çiğdem Şahin** tip-1 diyabette kök hücrelerin yeri ve önemine değindiği bir yazıyla bize katıldı. **Dr. Birol Ay**, çalışmakta olduğu kas dokusunun rejenerasyonunu ele alan tanıtıcı bir yazı kaleme aldı. Ardından **Prof.Dr. Emin Türkay Korgun** trofoblast kök hücrelerinin klinik kullanımlarının ümit verici olduğunu vurgalayan bir yazıyı KHB için derledi. **Dr. Merve Alpay**, 27-29 Nisan 2015'te Boston'da yapılan ve kendisinin de katıldığı ilginç sempozyumu bizim için özetledi.

Bu sayımızda da tüm sayılarımızda olduğu gibi son olarak **Kongre, Sempozyum ve Kurs** duyuruları ve **Ayın Fotoğrafı**'na yer verdik.

Eylül'de buluşuncaya kadar hoşça kalın...

Literatür Yorumları

Alp Can

Yaşımız Kök Hücrelerimizin Yaşıyla mı Sınırlı?!

Neden 110 yaşını geçmiş olan insanların %95'inin cinsiyeti kadın? Bilim insanları uzunca bir süredir yaşlanmayla cinsiyet arasındaki ilişkiyi araştırmaktalar. Şimdilerde erkek ile kadın arasında rejeneratif kapasite açısından fark olup olmadığı mercek altına alınmış durumda. Böylece başlıca hormonlar olan östrojen ve testosteronun işlevleri bu alanda da aydınlatılmış olacak.

Stanford Üniversitesinden Dr. **Ben Dulken** ve **Anne Brunet** bu konuyu öne çıkaran bir forum yayınladılar. Bilindiği gibi östrojen kök hücreler üzerinde doğrudan etkili bir hormon. Kan kaynaklı kök hücrelerin sayısını artırmakta (özellikle gebelik süresince), östrusun tepe noktasında beyindeki nöral kök hücrelerin rejenerasyon kapasitesini artırmakta. Ancak bu etkinin yaşlanma sürecinde de etkili olup olmadığı bilinmemekte. Son yapılan çalışmalarla östrojen verilmesiyle erkek farelerin yaşamının uzadığı gösterilmiş. Bunu destekeleyen bir başka bulgu da önik bireylerin (testisleri çıkarılmış-kastre edilmiş) normal erkek popülasyonuna kıyasla ortalama 14 yıl daha uzun yaşıyor olması.

Hormonların yanı sıra cinsler arasındaki genetik faktörlerin de yaş üzerindeki etkileri sorgulanmakta. Araştırmacılar bir cinste bazı genleri kapatarak bu bireylerin diğer cinse göre daha uzun yaşadığını göstermiş durumda. Erkek ikizlerin dişi ikizlere göre daha kısa yaşam sürmeleri daha kısa telomer boyuna sahip olmalarına bağlanıyor. Bu konuyu bir sonraki sayımızda daha kapsamlı olarak ele alacağız.

Hematoloji-Onkoloji

Medine Hasçuhadar

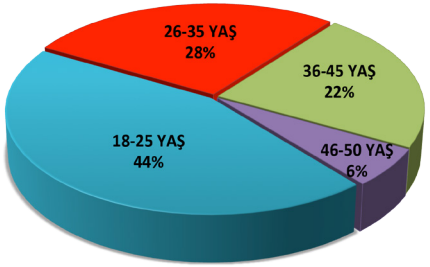
TÜRKÖK - Ulusal Kemik İliği Bankası Çalışmalarına Başladı...

TÜRKÖK (Türkiye Kök Hücre Koordinasyon Merkezi Projesi), Türkiye'de hematopoetik kök hücre nakli tedavisi bekleyen hastalar için bir Ulusal Kemik İliği Bankası oluşturmak amacıyla hayata geçen bir proje.

Ülkemizde 2014 yılı sonu itibariyle 3327 kemik iliği nakli (1759 otolog, 1568 allojeneik nakil gerçekleştirilmiş olup bu nakillerin 311'i akraba dışı vericiden) gerçekleştirilmiş durumda. Bekleyen hasta sayısıysa 527'si çocuk olmak üzere 816. Ülkemizde akraba dışı nakillerde gönüllü verici bulmak maalesef sıkıntılı bir süreç. Bu amaçla, halen ülkemizde 1999 yılında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'ne ve 2006 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne bağlı olarak kurulan TRİS ve TRAN adı altında iki banka aracılığı ile kemik iliği bankası hizmetleri yürütülmekte. Bu bankalarda büyük gayret ve çabalara rağmen ancak 63.000 gönüllü vericinin bilgileri mevcut. Bu bankaların gönüllü verici havuzlarından 2014 yılında nakle giden hasta sayısı sadece beş. Yurtdışı verici kök hücreleriyle nakle giden hasta sayısı ise 262. Gönüllü verici havuzu ne kadar geniş olursa bekleyen hastaların nakil olabilme şansı o kadar artacaktır. Bu nedenle hem gönüllü verici sayısını artırabilmek hem de sistemin daha etkin ve verimli çalışabilmesini sağlamak amacı ile T.C. Sağlık Bakanlığı bünyesinde TÜRKÖK kuruldu.

Amaç

T.C. Sağlık Bakanlığı ve Türk Kızılayı işbirliğiyle Türkiye'de hematopoetik kök hücre nakli tedavisi olması gereken hastalar için kurulan TÜRKÖK bünyesindeki Kemik İliği Bankasına, gönüllü olarak kemik iliği veya periferik kök hücre bağışlamak isteyen bağışçı adayları bulmak amacıyla "Gönüllü Verici Merkezleri"nin kurulmasını sağlamak ve işleyişi konusundaki tarafların işbirliğini gerçekleştirmektir.



Şekil 1. Kök hücre bağışçılarının yaş dağılımı

TÜRKÖK Projesi kapsamında T.C. Sağlık Bakanlığı ile Türk Kızılayı arasında işbirliği protokolü imzalanarak gönüllü verici sağlanması konusunda Kızılay'ın geçmişten gelen deneyimlerinden faydalanmak ve bu bankaya kısa sürede yüksek sayıda gönüllü olarak kemik iliği veya periferik kök hücre bağışlamak isteyen bağışçı adaylarının bulunması ve böylece kemik iliği gönüllü verici havuzunun oluşturulması hedeflendi. Ülke genelinde 12 kök hücre bağışçı kazanım merkezi (İstanbul, Eskişehir, Antalya, Ankara, Bursa, Düzce, Adana, Kayseri, İzmir, Samsun, Gaziantep ve Erzurum) kuruldu. 1 yıl içinde 42,500 gönüllü verici kazanılmış olup bunların % 45'i 18-25 yaş gurubundaki bağışçılardan oluşmakta. Bu yaş gurubunun 55 yaşına kadar veri tabanında kalacağı hesaplanırsa bankanın sağlam bir temel üzerinde kurulduğu görülebilir. İlk 3 yılda bu bankada 150.000-200.000 kişinin bilgilerinin depolanması öngörülmekte. Proje kapsamında 20'li ve 30'lu yaşlarda olanlar hedeflenmekte. 50 yaşın üzerindekiler genellikle bağışçı olarak kabul edilmiyor. Son dönemde yapılan bağışların yaş gruplarına göre dağılımı **Şekil 1**'de gösterilmekte.

Gönüllü vericilerin kan örnekleri Kızılay tarafından kimlikleri saklı tutularak TÜRKÖK doku tiplendirme laboratuvarına ulaştırılmakta ve burada yeni nesil gen dizileme yöntemiyle doku tiplendirmesi yapılmakta (HLA tiplemesi (A, B, C, ve DRB1 olmak üzere 4 allel) ve HLA Tipleme sonuçları Bakanlık veri tabanına yüksek çözünürlüklü dört lokus (A, B, C, DRB1) ve iki allel bilgisi XML (HGX) formatında elektronik olarak aktarılmakta. Tüm elektronik raporlarla birlikte raporlamaya baz oluşturan DNA dizi bilgisi de Bakanlık veri tabanına aktarılmaktadır. Yeni sonuçlanan her 800 örneklik grup için Sağlık Bakanlığı yetkilileri tarafından seçilen 2 adet örnek, bakanlığın belirleyip onayladığı Akredite Dış

Laboratuvara gönderilmekte ve sonuçlar karşılaştırılmakta. Mayıs 2015 itibariyle 20.786 vericiye ait HLA bilgisi sistemde mevcut bulunmakta.

TÜRKÖK kemik iliği bankası, kemik iliği nakil merkezlerinden akraba dışı vericiye gereksinimi olan hastaların verilerinin iletilmesiyle hasta listeleri oluşturmakta ve TÜRKÖK veri tabanında tarama ve eşleştirme yapmakta, uygun eşleştirme olduğunda kemik iliği nakil merkezine bilgi vermekte, Kızılay tarafından gönüllü vericiye ulaşılmakta; vericilik durumu sorgulanmakta ve gönüllü bağışta kararlıysa doğrulama için kan örneği alınarak vericinin ve hastanın testleri çalışılmakta ve merkezden gelen bilgi dahilinde vericiden hematopoetik kök hücrenin toplanması ve toplanan hücrelerin nakil merkezine iletilmesine kadar olan basamakları koordine etmekte.

Şimdilik TÜRKÖK kemik iliği bankasında kayıtlı 20.786 verici adayı havuzundan iki hastamıza 10/10 uyumlu verici bulduk ve nakil için süreç başladı. Beş hastamız için de doğrulama testleri çalışılmakta. Bu kadar kısa zamanda TÜRKÖK olarak bu başarıya ulaşmak bizi sevindirdi.

WMDA (*World Marrow Donor Association*)'a üyelik başvurusu yapılmış olup üyeliğimiz gerçekleştiğinde yurt dışı tarama da yapılabilecek ve böylece TÜRKÖK kemik iliği bankasında uygun verici bulamadığımız hastalarımıza yurtdışından verici talebi yapılabilecek ya da tam tersine yurtdışından bir hastaya TÜRKÖK'den bir verici bulunabilecek.

Teknik ve Uygulamalar

Hakan Coşkun

Tek Hücre Teknolojisi: Hücreden Organizmaya

Kendi kendini yenileyebilme kapasitesi oldukça yüksek olan bağırsaklarımızdaki emilim yapan hücrelerimiz yaklaşık haftada bir yenileniyor. Bu olağan dışı olayın bağırsak kök hücreleri tarafından gerçekleştirildiği bilinmekte. Kuzey Carolina Üniversitesi'nden **Dr. Scott Magness** ve ark., tek hücre teknolojisiyle bağırsak kök hücre popülasyonunu temsil eden binlerce hücrenin tek bir seferde izole edilerek tek hücre düzeyinde kültür edilebileceğini gösterdi [Nature Cell Biology 17, 340–349, 2015].

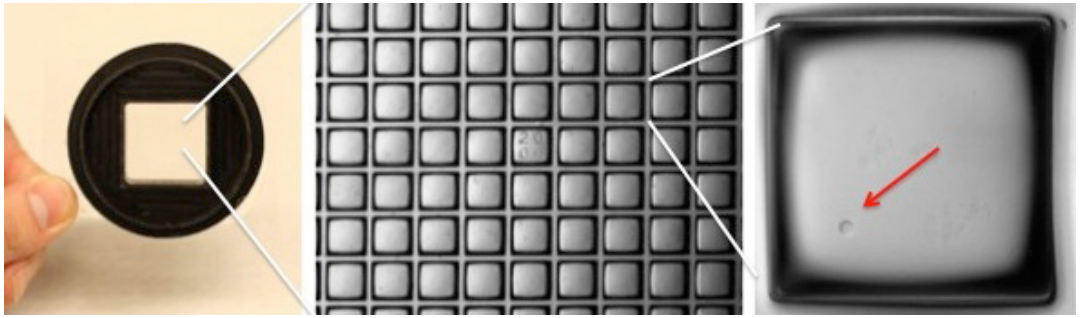
İlk olarak hücre yüzey belirteçlerini kullanarak kök hücreleri ayrıştırmayı başaran ekip, bu hücrelerden sadece % 1'nin kültür ortamında kendini yenileme ve farklılaşma kapasitesine sahip olduğunu gözlemledi. Sonrasında diğer 99 hücrenin neden kök hücre özelliğine sahip olmadığını araştırdıklarında, tıpkı ismi Ahmet olan her insanın aynı özelliklere sahip olmadığı gibi, aynı hücre belirteçlerini taşıyan her hücrenin de benzer olmadığını, bu hücrelerin popülasyon olarak değerlendirmek yerine tek hücre düzeyinde ele alınması gerektiğine karar verdiler.

İnsan vücudunu oluşturan 37 trilyon hücre, hastalık ve sağlıkta bir çok biyolojik süreçte rol almakta. Her bir hücre tek başına yaşlanan dokuların onarımında görev alabilmekte, ilaç direnci geliştirebilmekte veya viral enfeksiyonlar için aracı olabilmekte. Fakat birbirinin aynısı gibi değerlendirilen hücre gruplarındaki her bir hücreye özgü bilginin çoğu, günümüzde yapılan çalışmaların önemli bir bölümünde gözden kaçmakta. Gerçek kök hücreler ve bu hücrelerin benzerleri arasındaki ayırt edici özelliklerin belirlenmesi için binlerce hücrenin birbirinden ayrıştırılması ve tek hücre düzeyinde takip edilmesini gerektiğini düşünen Dr. Magness'ın deneyleri de, biyotıp mühendisliği bölümünden **Dr. Nancy Allbritton** ile fikir alışverişiyle başlayan ve sonrasında ortak çalışmaya dönüşen bir öyküyle başlamakta. Yaptıkları toplantılarda, Dr. Allbritton, Dr. Magness'e kendi tasarımı olan ve bir kredi kartı çipinden daha küçük bir alana sığdırdığı 15 bin mikro hücre kültür kuyucuğunu gösterdiğinde, Dr. Magness karşılaştıkları problemin yanıtını bulduğunu anlamış.

Mikro Sihir

Her biri saç kökü büyüklünde olan mikro kuyucuklara hücreleri tek tek yerleştiren Dr. Magness ve ekibi, belli bir süre sonra hücrelerin kuyucuklar içerisinde gelişerek küçük bağırsak dokucukları geliştirdiğini gözlemiş. Her bir kuyucukta bulunan tek bir hücreye ait yapıları kültür koşullarında izleme olanağı sağlayan bu yeni teknoloji, Dr. Allbritton ve ekibinin sonradan sisteme eklediği bir özellikle araştırmacıya istediği zaman manyetik hâle getirilmiş kuyucukları kültür ortamından ayrılabilme ve genetik analizler için doku parçalarından DNA izolasyonu yapılabilme olanağı sağlamakta.

Araştırmacılara, bağırsak kök hücre biyolojisini daha iyi anlamak ve her bir hücreyi diğerinden farklı kılan özelliklerinin incelemesine olanak sağlayan bu teknoloji yardımıyla niş kavramını ele alarak, hücrelerin etrafındaki diğer hücrelerle olan ilişkilerini araştırmak da mümkün. Bu oldukça önemli bir özellik, çünkü gelişkin bir bağırsaktaki kök hücreler, epitel hücreleri, immün sistem hücreleri, kas hücreleri ve sinir hücreleriyle çevrelenmiş hâldedir. Tek hücre kültür teknolojisi farklı türdeki hücrelerin



Mikroçip dizisi (Sol). Çip üzerindeki 15000 mikro kuyucuktan bır bölümünün yakından görünüşü (Orta). Her bir kuyucuk içindeki mini bağırsak dokuları "sal"lar üzerinde taşınabilir. Tek bir hücreden gelişen mini bağırsak dokuları (Sağ).

aynı ortamda kültür edilmesiyle hücre-hücre ilişkisini daha ayrıntılı olarak inceleme fırsatı tanıyor. Örneğin, Paneth hücreleri olarak adlandırılan bir tür salgı epiteli hücrelerinin bağırsak kök hücrelerin gelişimine katkı sağladığı bilinmekte. Dr. Magness ve ekibi, bu teknolojiyi kullanarak daha fazla Paneth hücresinin bulunduğu bir ortamda kök hücrelerin daha iyi gelişebileceği hipotezini test etmek istediklerinde bir sürprizle karşılaştılar. Paneth hücrelerinin sayısının fazla olması kök hücre gelişimi etkilemedi. Fakat, sonuçları daha ayrıntılı olarak incelediklerinde Paneth hücreleriyle bağlantı içerisinde olan kök hücrelerin, bağlantı kurmayanlara göre hayatta kalma şansının daha fazla olduğunu gözlemleyen ekip sonuçlarını Nature Cell Biology'de yayınladılar.

Bu teknoloji kullanılarak geriye dönük çalışmalar yapılabileceğini ve literatürdeki bazı hipotezlerin test edilebilir hâle geldiğini belirten ekip, daha önceden yapılması mümkün görünmeyen deneyleri şimdi yapabilme olanağına sahip olduklarını belirtmekte. Bu yöntemin en önemli getirisi, bağırsak sisteminin gelişimini daha ayrıntılı olarak inceleyip yüksek çözünürlükte veri analizi olanağı sağlaması.

Araştırmacılar, bu teknolojinin sadece bağırsak dokuları üzerinde değil aynı zamanda meme, pankreas ya da vücudun her hangi bir bölgesinden izole edilen hücrelerin analizine de olanak sağlayabileceğini belirtiyor. Gelecekte, tek hücreye özgü ilaçların geliştirilmesiyle hedefe yönelik tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkacağına inanılan tek hücre teknolojisi, bütün bir organizmanın, parçalarına ayrılarak analizi ve elde edilen verilen birleştirilerek hastalıkları ve biyolojinin sırlarını daha iyi anlayabilmemize olanak sağlayacağa benziyor.

Literatürden Seçmeler

Alp Can

Kök Hücrelerden Salgılanan Ekzozomlar Hasarlı Kalbin Kendini Onarmasını Uyarmakta.

On yıldan fazla bir süre önce hücrelerin birbiriyle iletişim kurması için küçük salgı keseciklerini salgıladıkları keşfedildi. Günümüzdeyse A.B.D.'deki Temple Üniversitesi Kök Hücre Tedavisi Programı kapsamında Translasyonel Tıp Merkezinden **Dr. Raj Kishore** ve bir grup araştırmacı hücreler arası iletişimi sağlayan bu kesecikleri kullanarak hasarlanmış kalbin kendi kendini onarmasını sağladıklarını gösterdi. Söz konusu araştırma kalp araştırmalarının yayınlandığı lider dergilerden birisi olan Circulation Research'ün 19 Haziran sayısında kapak konusu oldu [Circ Res 19; 117: 52-64, 2015]. Çalışmada bu kez embriyonik kök hücrelerin kendisi değil ekzozomları kullanıldı.

Ekzozomları konu alan çalışmaların geçmişi çok kısa. 2011 yılında sadece 52 olan makale sayısı günümüzde 7500'ü geçmiş durumda. Ancak bunlardan sadece 12-13 tanesi kalp hasarıyla ilgili. Dr. Kishore'un bu son makalesi bu alana yapmış olduğu üçüncü katkı oluyor. Bu çalışmada Dr. Kishore ve ekibi farede kalp krizi modeli kullanmış. Kalp krizi geçirmiş farelere embriyonik kök hücrelerden ve kontrol amacıyla fibroblastlardan elde edilen ekzozomlar enjekte edilmiş. Sonuçta embriyonik kök hücre kaynaklı ekzozomaları alan farelerde kalp işlevlerinde artış ve skar dokusunda küçülme gözlenmiş. Bu grupta ayrıca skar dokusunun çevresinde daha fazla sayıda yeni kılcal damar oluşumu gözlenmiş; bu da iyileşmekte olan kalbe daha çok oksijen pompalanmış olması anlamına geliyor. Bu grubun kalplerinde kalbin yerleşik kök hücresilerine de daha fazla sayıda rastlanmış.

Daha sonra ekzozomdaki bu işten sorumlu molekülü ortaya çıkarmaya gayret eden araştırmacılar ekzozomalarda sık bulunan ve bir gen düzenleyici molekül olan miR-294'ün de tek başına yukarıda özetlenen iyileştirici etkileri ortaya çıkarabildiğini saptamışlar. Ancak Dr. Kishore yine de temkinli konuşmakta; ekzozomlarda daha birçok molekül olduğunu, kardiyotrofik etkilerin hangisinden kaynaklandığının henüz tam olarak kesinlik kazanmadığı ileri sürmekte.

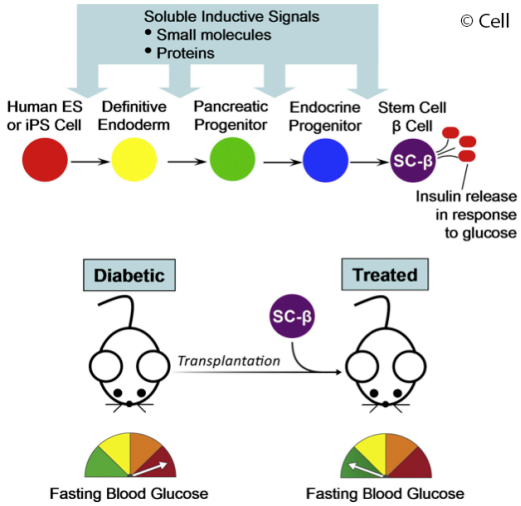
Öyle gözükmekte ki, yakın gelecekte hücre ürünleri olan ekzozomlar ve bunların içerdiği mikro RNA'lar ile yapılacak büyük hayvan çalışmaları ve sonunda insandaki klinik çalışmalar durumun tam olarak anlaşılmasına ışık tutacak. Söz konusu yöntem işe yararsa pluripotent kök hücrelerin tedavide kullanımında en çok korkulan teratom oluşum riski de böylece belki bir nebze ortadan kalkmış olacak.

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Çiğdem Şahin

Is Making Human β cells from Stem Cells Possible for the Treatment of Type-1 Diabetes?

Type-1 diabetes (T1D) is an endocrine disorder and is characterized by β–cell deficiency and dysfunction due to autoimmune attack on β cells. β cells play an important role in the production of insulin, a hormone that regulates glucose metabolism. Therefore, this disease is also called insulin-dependent diabetes. Several factors such as genetics and environment might trigger T1D. Interestingly, T1D commonly occurs in children, but it may also occur in adults of any age. Traditionally, it has been managed by multiple times injections of insulin in a day or a continuous infusion through a pump, so this management allows the patients to continue their lives. However, this treatment does not cure the disease and T1D patients also carry potential risks for hypoglycemia and hyperglycemia as well as increased risk for life-threatening complications, including nephropathy, retinopathy and neuropathy.



β cells transplantation for diabetics [Cell 159: 428-39, 2014]

To tackle these problems, a group of researchers known as "**the Edmonton group**" from University of Alberta in Canada improved an approach in 1999 to treat T1D by transplanting human pancreatic islets from cadavers into the patients. Despite success of the protocol, there are two main problems, including the lack of donors and the use of immunosuppressive therapies. First, the amount of insulin secretion from β cells has been decreasing dramatically after the transplantation, so new islet cells require to be transplanted into the patients, again. Generally, each patient requires minimum two donors to produce enough islets. This situation leads to limited use of this procedure in treatment of T1D patients. Second, the patients must use immunosuppressive drugs to prevent rejection of the beta cell islets in the body after the transplantation. As a result, replacing islet cells in diabetics is a successful way to beat the disease, however the lack of donor tissue and use of immunosuppressive drugs cause limitations in the use of the procedure as a common treatment method in the medical field [N Engl J Med. 355; 1318-30, 2006].

Another important solution is using stem cells for diabetic modeling both in vitro and in vivo, as well as the discovery of new compounds in pharmaceutical fields to improve β cell function. Recently Dr. **D. Melton** and his research group from Harvard University focus on generating human beta cells from human pluripotent stem cells (hPSCs) in vitro. For this purpose, they analyzed the genes and cells that form the pancreas and used the information of transcription factors and intercellular signaling molecules (growth factors) to direct differentiation of multi-potent stem cells toward the β-cell fate. In the next step, without genetic modification, mono-hormonal insulin-producing cells were generated in large number of beta cells while using the research system.

Consequently, using of the stem cells as an alternative source of β cells creates new opportunities in the treatment of diabetes even though they are still associated with remarkable challenges, such as pancreatic carcinoma or pancreatic neuroendocrine cancer. In the future, these challenges can be decreased with bioengineered stem cells and stem cell–derived human β cells (SC-β cells) can have significant outcomes in clinical trial of diabetes [Cell 159: 428-39, 2014].

Kök Hücre Biyolojisi

Birol Ay

İskelet Kaslarımızdaki Kök Hücreler.

İskelet kası kök hücrelerinin en bilineni, normal koşullarda etkin olmayan ve kas liflerinin hemen yanı başına yerleşmiş **satellit (uydu)** hücrelerdir. Bu kök hücreler, kaslarda darbeden ve ya spor yaralanmalarından dolayı meydana gelen hasarlarda, erişkin kas hücrelerinden (**miyosit**) gelen hasar sinyalleri sayesinde hiç zaman kaybetmeden etkin hale gelerek çoğalır ve kas liflerini onarırlar. Satellit hücrelerinin miyositlerce etkinleştirilip miyoblastlara (kas öncüsü hücreler) dönüşünceye kadar **Pax7** ve **CD34** proteinlerini ifade ettikleri, miyoblastlara farklılaştıktan sonra kas lifi yapısına katılana kadarki süredeyse iskelet kası oluşumunda görevli proteinler olan **myogenin** ve **MyoD**'yi ifade ettikleri bilinmektedir. Burada ilginç olan nokta, satellit hücrelerinin kan yapıcı kök hücrelere özgü bir belirteç olan CD34'ü farklılaşmasının bir sonraki basamağı olan miyoblastlara dönüşene kadar ifade etmesidir [J Histochem Cytochem 54, 1177; 2006]. Bu durum, satellit hücrelerinin kasa özgü bir hücre olmasına rağmen, embriyonik dönemde köken aldığı kemik iliğinden hâlâ izler taşıdığı şeklinde yorumlanabilir.

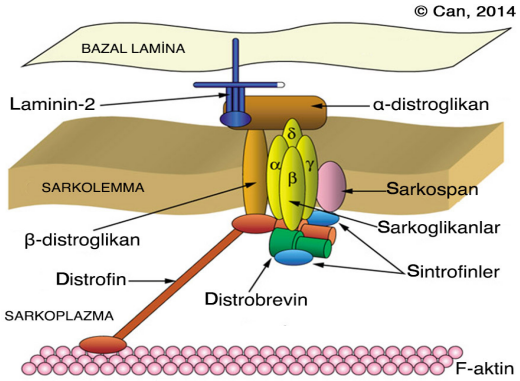
İskelet kaslarımızdaki diğer bir kök hücre türü ise adını sıkça duyduğumuz **mezenkimal kök hücreler** (MKH)'dir. Artık günümüzde, neredeyse her dokunun kendi içerisinde dokuya özgü hücrelerden daha az farklılaşmış MKH'lerin bulunduğunu biliyor ve tanımlamalarını bilimsel yayınlardan okuyoruz. Kas dokusunda ilginç olan bir nokta bu hücrelerin satellit hücrelerini uyararak onların etkin hale gelmelerini, çoğalmalarını ve kas oluşumunda görev almalarını sağlamasıdır. Kas dokusunda bulunan MKH'lerin bu hücreleri uyarırken hangi faktörleri kullandıkları ve kendilerinin de farklılaşarak satellit hücrelere dönüşüp dönüşmedikleri ise hâlâ aydınlatılmayı beklemektedir [Front Physiol 5, 68; 2014].

Ancak, iskelet kası yenilenmesi her insanda yukarıda özetlendiği şekilde olağan bir biçimde gerçekleşememektedir. Örneğin, **amyotrofik lateral skleroz** (ALS) diye bilinen ve kaslara beyinden gelen sinyalleri ulaştıran motor nöronlarda hasarla seyreden bu hastalıkta, satellit hücrelerin miyoblastlara farklılaşıp kas liflerine kaynaşmasında (miyogenez) bozukluklar olduğu saptanmıştır. Kalıtımsal **Duchenne muskuler distrofi** (DMD) hastalığında ise **distrofin** denen ve kas liflerini bir arada tutan ve miyositler arasındaki sinyal yolaklarında görevli protein (*Şekil*) kas hücreleri tarafından sentezlenememektedir ve kas lifleri sürekli olarak dejenerasyona uğramaktadır. Bu durum da vücut tarafından satellit hücrelerinin sürekli etkinleşmesine ve yeni lifler oluşturmaya zorlanmasına sebep olmaktadır. Sonuç olarak, DMD'li hastalarda satellit hücrelerinin yenilenme potansiyeli azalmakta ve kaslarda güçsüzlük meydana gelmektedir. Bu hastalığın tedavisi için distrofin geninin kas kök hücrelerine verilerek kas içerisinde distrofin proteininin üretiminin amaçlandığı çalışmalar olsa da bu hastalık için henüz bir tedavi yöntemi öngörülememektedir.

Bunların dışında, kas kök hücreleri adlarını sıkça duyduğumuz obezite ve diyabet (tip 1-2) hastalıklarından da olumsuz yönde etkilenmektedir. Diyabetik kişilerde, özellikle tip 2 diyabet hastalarında, hastalığın ilerlemesiyle beraber kaslardaki satellit hücrelerinin büyüme ve çoğalma kapasiteleri azalmaktadır. Bu durum, kaslarda kütle kaybına ve kas liflerinin boyutunun küçülmesine sebep olmaktadır. Bilindiği üzere, tip-2 diyabetik kişilerin alt ekstremitelerindeki kas kütleleri hasta olmayan kişilere oranla daha zayıf olduğu için bu kişilerin bacakları zamanla incelir.

Diğer yaygın bir hastalık olan obezitede ise durum çok da farklı değildir. Obez olan kemirgen deney hayvanlarıyla yapılan deneylerde obezite nedeniyle bozulan çeşitli sinyal yolaklarının (örn; leptin sinyal yolağı) miyoblastların çoğalmasını ve farklılaşmasını azalttığı ve bu hücreleri apopitoza götürdüğü bilinmektedir [Front Physiol 6, 141; 2015].

Özetle, kas kök hücreleri her ne kadar bazı hastalıklarda çoğalma ve kasları güçlü tutma yeteneklerini kaybetseler de onlar fizyolojik koşullarda her zaman kaslarımızın içerisinde ve bizi güçlü tutmaya çalışıyorlar.



Pluripotent Hücreler

Emin Türkay Korgun

Trofoblast Kök Hücreleri. Parkinson Hastalığı ve Kardiyomiyopati için Yeni bir Umut Kaynağı mı?

Trofoblast kök hücreleri (TKH); erken embriyo dönemindeki trofoektodermi oluşturan pluripotent hücrelerdir ve plasentayı oluşturan hücrelere kaynaklık yaparlar. TKH ilk kez fare blastosistlerinden Tanaka ve ark. [Science 282: 2072–2075, 1998] tarafından elde edilirken trofoblast öncüsü hücreler insan plasentasından ilk kez 2011 yılında Genbacev ve ark. tarafından elde edilmiştir [Cell Stem Cell 29: 1427-36, 2011]. TKH, uygun in vitro koşullarda fare plasentasında bulunan tüm hücre tiplerine dönüşürler. En önemli sorulardan birisi insan trofoblast kök hücrelerinin, insan plasenta kaynaklı mezenkimal kök hücrelerden farklı olup olmadığıdır. TKH genetik, biyolojik ve immün fenotip özellikleri nedeniyle plasenta kaynaklı mezenkimal kök hücrelerden farklıdır [PLoS One 7: e52491 2012]. İnsan trofoblast kök hücreleri hem trofoektoderm hem de iç hücre kitlesi belirteçlerini ifade etmekte. Lee ve ark'nın yaptığı çalışmaya göre insanda trofoblast progenitör hücreler trofoektoderme özgü olan CDX2, FGFR-2, EOMES ve BMP4 genlerini ifade ederlerken plasentadaki mezenkimal hücreler bu genleri ifade etmezler. Ayrıca iç hücre kitlesine özgü olan Oct4, Nanog, FGF4 ve Sox2 trofoblast kök hücrelerinde de ifade edilir. Akım sitometri ile yapılan çalışmalar sonucunda insan trofoblast kök hücrelerinin % 97,9 Oct4, %95 Sox2, %98,7 Nanog ve % 94 Cdx2 içerdiği belirlenmiştir. Bu sonuçlar insan TKH'nin oldukça homojen bir popülasyon içerdiğini göstermekte. Gerekli uyarımlar yapılırsa bu hücreler osteoblast, kondrosit, miyosit ve adipositlere farklılaşabilirler.

İnsan TKH Parkinson hastalığı ve diğer nörodejeneratif hastalıkların tedavisi için bir pluripotent kök hücre kaynağı olma potansiyeline sahip olduğu düşünülmekte. Retinoik asitin insan TKH'yi dopaminerjik nöral kök hücre (tNSCs) yönünde farklılaşmaya uyardığı belirlenmiş olup Parkinson hastalığının sıçan modelinde bu hücrelerin transplantasyonunun büyük ölçüde dopaminerjik nigrastriatal yolağını yenilediği; fonksiyonel olarak hem akut hem de kronik Parkinson hastalığında motor nöron eksikliğini azalttığı saptanmış durumda.

Fetal projenitör hücreler ve plasenta kaynaklı hücreler gebelik esnasında annenin kan dolaşımına katılıp annenin organlarına yerleşebilir. Araştırmacılar, erkek fetüs kaynaklı hücrelerin varlıklarını, kardiyomiyopatisi olan iki kadın hastada önceki gebeliklerinden yıllar sonra saptanmışlar [J Heart Lung Transplant 24: 2179 –2183, 2005]. Yapılan bir çalışmada dişi gebe farelerde deneysel olarak miyokard hasarı oluşturulduğunda bu hasarın fetüs kaynaklı hücrelerin, maternal dolaşım aracılığıyla hasar bölgesine göçünü uyardığı ve kardiyak hücrelere farklılaşmayı tetiklediği saptanmış durumda [Circ Res 110: 82-93 2012]. Fetüs kaynaklı hücreler annenin kalbinden izole edilip klonal çoğalması sağlanmış ve in vitro olarak kardiyomiyositlere farklılaştığı belirlenmiş durumda. Kalbe göç eden hücrelerin büyük bölümü trofoblast kök hücrelerin belirteci olan Cdx2 içermekte. Ayrıca bu hücrelerde trofoblast progenitör hücre belirteçleri olan Eomes ve Cdx2'nin varlığı da yüksek oranda bulunmuş. Kalbe yerleşen bu hücrelerin kardiyomiyositlere, düz kas hücrelerine ve endotel hücrelerine dönüşebilme özelliğine sahip olduğu saptanmış. Miyokard hasarı oluştuktan üç hafta sonra fetüs kökenli hücrelerin %50'sinin α-aktin içerdiği belirlenmiş olup fetal kaynaklı hücrelerin kardiyomiyositlere farklılaştığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak; trofoblast kök hücrelerinin kalbin rejenerasyonunda yüksek potansiyelli, alışılmışın dışında bir hücre tipi olabileceği sonucuna varmak mümkün gözükmektedir.

Kongreler, Sempozyumlar

Merve Alpay

Kök Hücre Alanındaki Son Gelişmeler Boston'da Mercek Altına Alındı...

GTCBio (*Global Technology Community*) sponsorluğunda Amerika Birleşik Devletlerinin Boston kentinde 27-29 Nisan 2015 tarihlerinde 12. düzenlenen **Kök Hücre Araştırmaları ve Rejeneratif Tıp Konferansı** kök hücre alanındaki birçok gelişmenin ışığında gerçekleşti.

Üç gün süresince kök hücrenin davranışları, özellikleri ve tedavideki yerlerine değinilen konferansa dünyanın çeşitli ülkelerinden gelen kök hücre uzmanları katıldılar. Yapılan çalışmalarla elde edilen yeni gelişmeler ve yöntemler bu bölgede bulunan özellikle Harvard ve Yale Üniversitelerinden gelen bilim adamları tarafından aktarıldı. Ayrıca embriyonik kök hücre kullanımının klinik faz çalışmalarına yönelik etik problemler gündeme taşındı. Bunlar arasında dikkati çeken Kinexum Firmasının başkanı ve yönetim kurulu başkanı olan Dr. **G.A. Fleming**'in diyabet için kullandıkları hücre tedavi şekilleri, VC-01 gibi yüksek entegre olan grafit hücrelerinin kapsül yöntemiyle gerçekleştirdiği çalışmalardı. Ayrıca Stanford Üniversitesinden bir grup araştırmacı hücredeki transkripsiyon faktörlerinin programlanmasıyla insülin direncini değiştirme üzerine ilgili bilgi aktardı.

Pek çok hastalığın tedavisinde etkin rol oynayan kök hücrelerden türetilen kardiyomiyosit hücreleriyle pankreasın beta hücrelerinin yerine konması yöntemiyle diyabetik kardiyomiyopati tedavisinin yapıldığı kanıtlarıyla aktarıldı. İngiltere'den nörodejeneratif hastalıklar üzerine çalışan Dr. **K.P. Bhatia**, yaptığı araştırmalarda yetişkin insan kan hücrelerinden alınan örneklerin nöronlara dönüşmesini konu alan çalışmalarından söz etti. Bhatia'ya göre, özellikle tip 2 diyabet olan kişilerin laboratuvarda üretilen kendi nöronlarından yararlanabileceği üzerinde durdu. Daha ileri noktada, bu tür olgularda sinir hasarı veya nöropati gelişmesi riski olup olmadığını tahmin etmek mümkün olacaktır. Dr. Bhatia ve araştırmacı grubu yalnızca taze kandan değil dondurulmuş kandan da nöron elde edebildiklerini gösterdi.

Riken Enstitüsünden oftalmoloji uzmanı Dr. **M. Takahashi**, bir süre önce uyarılmış pluripotent kök (uPK) hücrelerini retina pigment epiteli hücrelerinin yenilemesinde kullanmıştı. Dr. Takahashi somatik hücre uyarımıyla elde ettikleri uPK hücre kolonilerini geliştirilen kişiselleştirilmiş hücre terapisiyle körlük, retina dejenerasyonu ve yaşa bağlı makula distrofisi olan hastalar için uyguladıklarına ilişkin bilgiler sundu. Kullandıkları kök hücrelerinde epitel-mezenkim geçişi sayesinde 42. günde pigmentasyon görülmesiyle %99 retina pigment epiteli belirteçlerinde pozitiflik gösterdiklerini belirtti. Bilimsel araştırmaların yanı sıra endüstriden gelen yöneticiler plasenta ve kordon kanı kök hücre bankalarında uygulanan hücre ve gen terapisi yöntemlerine ilişkin bilgiler paylaştı. Ex-vivo kan plaketi üretilen NY Kan Merkezi'nin direktörü olan Dr. **B. Mitchell**, bir kordon kanı ünitesinin bir milyon kök hücre içerdiğini, kök hücreden elde edilen kan plaketlerinin olgunlaşma dönemine ve bu hücrelerin nişlerinin kullanımı ilişkin bilgiler verdi. Kanser tedavileri üzerine yapılan çalışmaları aktaran bir grup, araştırma sonuçlarıyla ilişkili olarak klinik terapilerde kullanım düzeylerini gündeme getirdi. Son yıllarda dikkati çeken ZFN (*zinc finger nuclease*) gen terapisiyle hematopoetik hücreler elde edildiğini vurgu yapan araştırmacılar modifiye edilen bu domainlerin gen modifikasyonu ile hücrelerde %17 oranında CD34 pozitif hücreye rastlandığını aktardı.

Üzerinde durulan diğer bir hücresel tedavi seçeneği ise omurilik yaralanmalarıydı. Asterias Firmasının başkanı olan Dr. **K. Spink** ve ekibinin yaptığı çalışmalara göre travma sonrası kullanılan PLGE nöron ve kök hücreler GDNF redüksiyonunu sağlayarak hücrelerin farklılaşmasına neden olmakta. Böylelikle kök hücrelerin nöron hücreleriyle doğrudan moleküler iletişimi sağlanmakta. Aynı firmanın Ar-Ge direktörü Dr. **J.S. Lebkowski** insan embriyonik kök hücrelerinden köken alan oligodendrosit progenitörlerinin (AST-OPC1) faz 1 klinik araştırmalarının tamamlandığını duyurdu.

Pfizer firmasının direktörü Dr. **B. Smith**'in açıklamaları, kanser ve klinik çalışmaları yapılan Parkinson hastalığı ve iskemik inme gibi hastalıklarda, son yıllarda hücresel terapi yöntemlerinin geleneksel tedavi yöntemleri ile karşılaştırıldığında tercih edilmeye başlandığı, pluripotent kök hücrelerin rejeneratif hastalıklarda başarıyla uygulandığını doğruladı.

KONGRE, SEMPOZYUM ve KURSLAR

Hücre Kültürü ve Kök Hücre Kursu
20 Temmuz - 14 Ağustos 2015 - İstanbul

EMK 2015. 22. Türk Elektron Mikroskopi Derneği Kongresi
2-5 Eylül 2015 - İstanbul

2015 4th TERMIS World Congress
8-11 Eylül 2015 - Boston, A.B.D.

NHLBI Symposium on Cardiovascular Regenerative Medicine
29-30 Eylül 2015 - Bethesda, A.B.D.

International Istanbul Technical University Molecular Biology and Genetics Student Congress'15
2-5 Ekim 2015 - İstanbul

Kanser ve Kanser Kök Hücresi Kontrolü Çalıştayı
8-10 Ekim 2015 - Manisa

2nd International Congress on Stem Cell and Cellular Therapies
15-18 Ekim 2015 - Antalya
Özet Gönderme Son Tarihi: 15 Haziran 2015

TÜBA- Current Approaches in Stem Cell Therapies
20 Ekim 2015 - Ankara

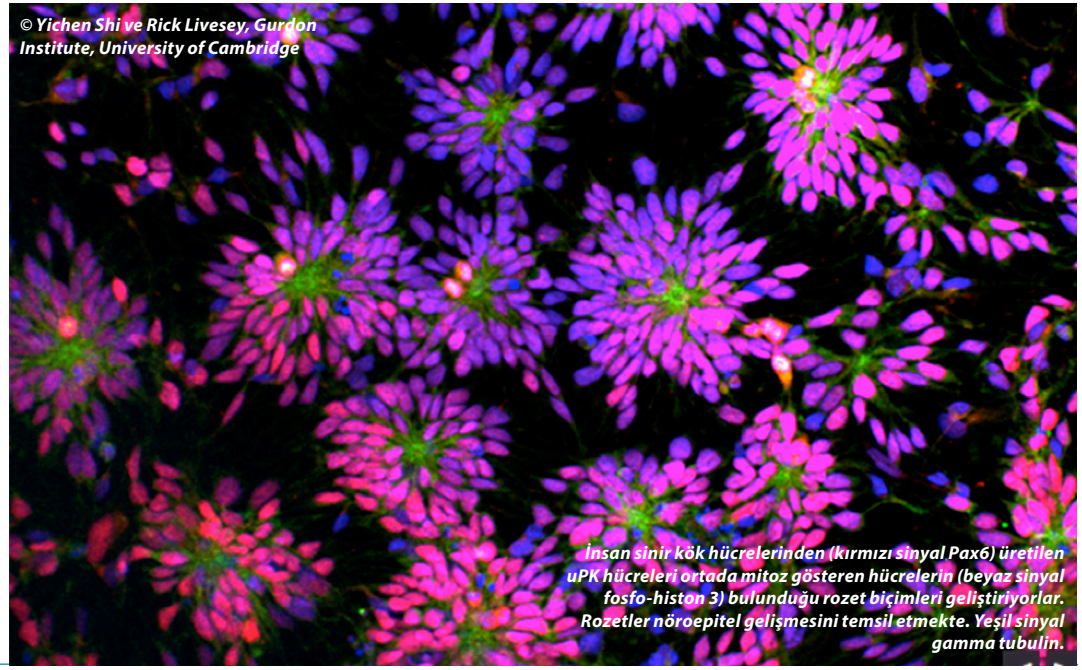
East and West Asia Biomaterials Symposium (EWAB)
21 Ekim 2015 -Antalya

BIOMED 2015
22-23 Ekim 2015 - Antalya

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

Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 8 (Temmuz-Ağustos 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)*
Uz.Bio. Hakan Coşkun (Instituto de Neurociencias CSICUMH, Alicante, Spain)
Çiğdem Şahin (Department of Pharmaceutical Sciences The Leslie Dan Faculty of Pharmacy, University of Toronto)
Dr. Medine Hasçuhadar (Enfeksiyon Hast. Ve Klinik Mik. Uzmanı, TÜRKÖK Birim Sorumlusu)
Dr. Merve Alpay (Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyo kimya AD, Düzce)
Birol Ay (University of Toronto, Institute of Biomaterials and Biomedical Engineering, Toronto, Kanada)
Prof.Dr. Emin Türkay Korgun (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Antalya)

AYIN FOTOĞRAFI



© Yichen Shi ve Rick Livesey, Gurdon Institute, University of Cambridge

İnsan sinir kök hücrelerinden (kırmızı sinyal Pax6) üretilen uPK hücreleri ortada mitoz gösteren hücrelerin (beyaz sinyal fosfo-histon 3) bulunduğu rozet biçimleri geliştiriyorlar. Rozetler nöroepitel gelişmesini temsil etmekte. Yeşil sinyal gamma tubulin.