ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

DORA destekleriyle... dorabiologics.com

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 60
Ekim-Kasım-Aralık 2026

Editör'den

Alp Can

KHB 60. Sayıya Ulaştı...

Kök Hücre Bülteni'nin 60. sayısıyla tekrar merhaba.

Bilimin sürdürülebilirliğinin yalnızca deneysel başarılarla değil; bilimsel paylaşım kültürü ve genç araştırmacıların heyecanıyla mümkün olduğunu düşünüyorum.

Kök Hücre Bülteni'ni on iki yılı aşkın bir süre önce hazırlamaya başlarken temel düşüncemiz aslında oldukça yalındı: Kök hücre ve hücre biyolojisinde baş döndürücü bir hızla üretilen bilimsel bilgiyi izlemek, önemli gelişmeleri seçmek, onları anlaşılır bir dille aktarmak ve bunu özellikle genç araştırmacıların da söz sahibi olduğu ortak bir platformda gerçekleştirmek. **1 Haziran 2014**'te yayın hayatına başlayan **Kök Hücre Bülteni**, yalnızca elektronik ortamda ve ücretsiz olarak okuyucularına ulaştı.

Aradan 12 yılı aşkın bir zaman geçti ve **60 sayı** yayınlandı. Bu süre boyunca **Kök Hücre Bülteni**'ni kesintisiz ve düzenli yayımlamaya büyük özen gösterdik. İlk yıllarda daha sık buluştuk; daha sonra yılda dört sayı düzenine geçtik. 25. sayıda geriye dönüp ilk yıllarımıza baktık, 50. sayıda ise 10. yaşımızı kutladık. Bugün geriye baktığımda, bu sayıları yalnızca arka arkaya dizilmiş 60 yayın olarak değil, kök hücre biliminin son on yılı aşkın sürede geçirdiği olağanüstü dönüşümün küçük bir kaydı olarak görüyorum.

İlk sayılarımızda pluripotent kök hücreler, yeniden programlama, hücresel farklılaşma, hematopoetik ve mezenkimal kök hücreler, rejeneratif tıp ve hücre tedavileri ağırlıktaydı. Sonra CRISPR ve genom düzenleme hayatımıza girdi; kök hücrelerden kardiyomiyosit, nöron ve başka özelleşmiş hücrelerin elde edilmesini, klinik denemelerin umutlarını ve sınırlarını tartışmaya başladık. Organoidler, blastoidler, embriyo modelleri, ekzozomlar, epigenetik düzenleme, germ hücreleri ve yaşlanma biyolojisi giderek sayfalarımızda daha fazla yer buldu. Son yıllarda bunlara yapay zekâ, kişiselleştirilmiş hücresel tedaviler ve hücre kimliğinin moleküler düzeyde nasıl kurulduğunu anlamaya yönelik yeni yaklaşımlar eklendi. **Kök Hücre Bülteni**'nin konu dizinine bugün bakıldığında, aslında çağdaş hücre ve gelişim biyolojisinin son on iki yıllık serüveninin izlerini görmek mümkün.

Ama **Kök Hücre Bülteni** hiçbir zaman yalnızca bilimsel makalelerin özetlendiği bir yayın olsun istemedik. Kongreleri, sempozyumları, yeni kitapları ve bilim dünyasındaki tartışmaları aktardık. Bilimsel başarılara sevindik; zaman zaman kaybettiğimiz hocalarımızın ardından üzüntümüzü paylaştık. COVID-19 salgını sırasında laboratuvarların, kongrelerin ve bilimsel iletişimin nasıl değiştiğini birlikte yaşadık; "yeni normal"i ve webinar çağını sayfalarımıza taşıdık. Cumhuriyetimizin 100. yılına da, ülkemizi derinden yaralayan depreme de kayıtsız kalmadık. Bilimi, onu üreten insanların ve içinde yaşadığımız toplumun dışında görmedik.

Belki de benim için Kök Hücre Bülteni'nin en değerli taraflarından biri genç araştırmacılara alan açıyor olması. "Genç Gözlemler" başlığı altında kimi zaman ilk bilimsel toplantısını anlatan, kimi zaman yeni bir araştırmayı yorumlayan, kimi zaman kendi bilim yolculuğunu paylaşan genç arkadaşlarımızın yazılarına yer verdik. Yıllar içinde bültene seksenin üzerinde yazar katkı verdi. Bazıları ilk yazılarını burada yayımladı; daha sonra doktora çalışmalarını tamamladılar, kendi laboratuvarlarına ve araştırma alanlarına yöneldiler. Bir bilimsel yayının kalıcılığının yalnızca kaç kez okunduğuyla değil, kaç genç insana yazma, düşünme, eleştirme ve paylaşma cesareti verdiğiyle de ölçülmesi gerektiğini düşünüyorum.

Bültenin biçimi de bizimle birlikte değişti. Başlangıçta klasik bir elektronik bülten görünümündeyken zaman içinde görselliği daha güçlü, güncel yayıncılık olanaklarını kullanan bir yapıya kavuştu. Yapay zekânın bilimsel üretim ve yayıncılığa girmesiyle onu yalnızca konu olarak ele almakla kalmadık, **Kök Hücre Bülteni**'nin hazırlanmasında da denedik ve tartıştık. 60. sayıya geldiğimizde yaşlanmanın hücresel mekanizmalarından CRISPR teknolojisine, embriyo modellerinden proteinlerin hücre içindeki konumuna kadar oldukça geniş bir bilimsel alanı aynı sayı içerisinde konuşabilir hale gelmiştik.

Bununla birlikte, her uzun soluklu çalışmada olduğu gibi, bir noktada durup hem yapılanlara hem de bundan sonrasına bakmak gerekiyor.

On iki yılı aşkın süre boyunca belirli aralıklarla yeni bir sayıyı hazırlamak; yazıları istemek, okumak, düzeltmek, görselleri seçmek, yeni bir bilimsel gelişmenin heyecanını paylaşmak yaşamımızın düzenli bir parçası haline geldi. Kök Hücre Bülteni'nin her yeni sayısında yalnızca bilimsel içerik değil, o dönemin insanları, öğrencileri, çalışma arkadaşları, sevinçleri ve bazen kayıpları da vardı. Bu nedenle arşivimizde duran 60 sayı benim için bir yayın koleksiyonundan biraz daha fazlasını ifade ediyor.

Başta yazılarıyla, yorumlarıyla ve görselleriyle bültene katkıda bulunan tüm meslektaşlarıma ve genç araştırmacılara; yıllar boyunca teknik ve maddi destek sağlayanlara ve elbette **Kök Hücre Bülteni**'yi açıp okuyan, öğrencilerine öneren, yazılarımızı paylaşan bütün okuyucularımıza teşekkür ediyorum. Bir bilimsel yayın için on iki yılı aşan düzenli bir yaşam küçümsenecek bir süre değil. Bunu birlikte gerçekleştirdik.

Her zamanki gibi son olarak Ayın Fotoğrafı'na yer vererek bültenimizi sonlandırdık. **KHB**'nin 61. sayısında buluşuncaya kadar mutlu ve sağlıklı kalın…

Haberler

Ezel Erkan

Hücresel Yaşlanma Hastalıkları Onbeş Yıl Öncesinden Haber Verebilir!

Nature Medicine dergisinde yayımlanan yeni bir araştırma, biyolojik yaşlanmanın bütün hücrelerde aynı hızda gerçekleşmediğini ve belirli hücre tiplerindeki yaşlanmanın çeşitli hastalıkların ortaya çıkışını yıllar öncesinden öngörebileceğini gösterdi [Ding ve ark, 2026]. Stanford Üniversitesi ve Birleşik Krallık Demans Araştırma Enstitüsü araştırmacılarının öncülüğünde gerçekleştirilen çalışmada, 60.542 kişiye ait kan plazması örneklerinde 7.000'den fazla protein incelendi. Tek hücreli RNA dizileme verileri ve makine öğrenmesi yöntemleri kullanılarak 40'tan fazla hücre tipinin biyolojik yaşını tahmin eden modeller geliştirildi. Araştırmanın dikkat çekici sonuçları, belirli hücre tiplerindeki hızlanmış yaşlanma ile hastalık riskleri arasındaki güçlü ilişkileri ortaya koydu.

Alzheimer hastalığı: İki APOE4 aleli taşıyan bireylerde astrositlerin hızlanmış yaşlanması, Alzheimer gelişme riskinin üç katına çıkmasıyla ilişkilendirildi.

Amyotrofik lateral skleroz (ALS): İskelet kası hücrelerinde ileri düzeyde yaşlanma gösteren bireylerde ALS gelişme riski 12,7 kat daha yüksek bulundu.

Akciğer kanseri: Sigara kullanan bireylerde solunum epiteli hücrelerinin hızlanmış yaşlanması, akciğer kanseri riskinde %58'lik ek artışla ilişkilendirildi.

Diyabet: Miyeloid hücrelerin biyolojik yaşı, kan şekeri henüz normal düzeyde olan ancak diyabet gelişme riski yüksek bireylerin belirlenmesini sağladı.

Çalışmada, sağlıklı bireylerin yaklaşık %20–25'inde tek bir hücre tipinde, %1–3'ünde ise en az 10 hücre tipinde hızlanmış yaşlanma saptandı.Bu bulgular, biyolojik yaşlanmanın hücresel düzeyde değerlendirilmesinin, hastalık risklerinin klinik belirtiler ortaya çıkmadan yıllar önce belirlenmesine yardımcı olabileceğini gösteriyor. Geliştirilen yaklaşım, gelecekte kişiye özgü koruyucu tıp uygulamaları ve erken tanı stratejileri açısından önemli bir potansiyel taşıyor.

Bu çalışmanın daha geniş özetine **KHB**'nin 61. sayısında yer vereceğiz.

Hematoloji-Onkoloji

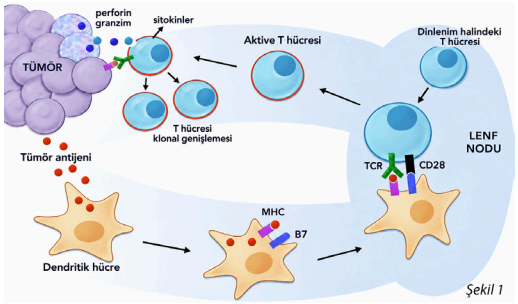
Kanseri Başlangıçta Durdurmak Mümkün mü?

Ali Ünal

Vücudumuzu, her türlü yabancı ve zararlı hücrelerden ve mikroorganizmalardan koruyan immün sistemin (savunma sisteminin) en önemli hücreleri olan plazma hücrelerinin genetiğinin değişmesi ve kontrolsüz çoğalmaya başlaması, yani kanser hücresine dönüşmesi ile oluşan **multipl miyelom** (**MM**) hastalığını, ilerlemeden durdurmak mümkün olabilir mi? Daha doğrusu, uyuyan miyelom (MGUS) safhasındaki hastalığı tedavi etmek mümkün olabilir mi?

Türkçe karşılığı "Önemi belirsiz monoklonal gammopati" olan MGUS (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*)'tan MM gelişiminde, tümör mikro çevresini araştıran bir doktora teziyle başlayan araştırmamız, mikro çevreye yönelmiş T lenfosit alt guruplarının tespiti ve bu hücrelerin kansere karşı savaşta nasıl rol alabileceği düşüncesine götürmüştü. Böylece, MM sürecine doğru ilerlemeden, "hastalığı MGUS ve Smaldering miyelom safhasında durdurmak mümkün olacak mıdır" sorusuna yanıt arıyoruz [Ünal A. 2024].

Doktora tezimizde, tümör mikro çevresinde kanser hücresi oranıyla T lenfosit alt gruplarının varlığını ve oranını inceledik. Ayrıca, malign plazma hücre sayısıyla mikro çevrede bulunan T lenfosit alt guruplarının değiştiğini gösterdik. TH17 hücrelerinin ve T_{Reg} hücrelerinin tümör hücrelerini koruduğunu ve immün sistemi baskıladığını biliyoruz [Braga ve ark, 2012].

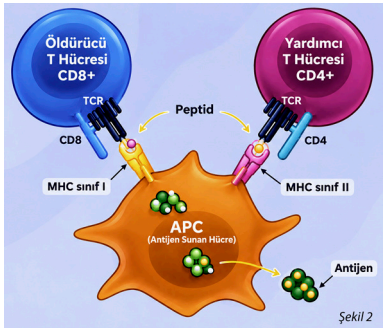


Şekil 1

Belki de en önemlisi, plazma hücresi artışıyla T_8 lenfositlerin artışının birlikte görülmesi olmuştur. Bu durum, kanserle savaşta en önemli hücremizin T_8 lenfositler olduğunu göstermiştir (Ünal A. 2025).

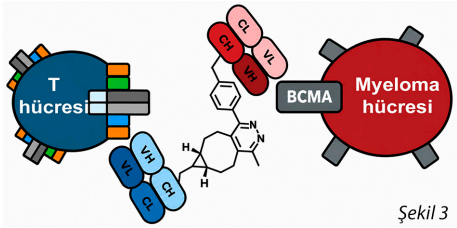
Kanser biliminde, öncelikle tümör ile nasıl savaşılacağı ve nasıl ortadan kaldırılabileceği üzerinde çalışılmaktadır. Halbuki, tümör mikro çevresinde kanser hücrelerinin gelişimi ve değişimi konusunda yapılacak çalışmaların daha önemli olduğu aşikardır. Daha doğrusu, bir noktada başlayan tümör gelişiminin başlangıçtaki özelliğiyle aktif yayılmacı kansere kadar gelişen süreci anlamak ve buna karşı önlem almak ve bu dönemde kanser gelişimini durdurmak mümkün olacaktır. Tümör mikro çevresindeki kansere dönüşmekte olan hücrelerle savaşmak, belki de gelişmiş ve yayılmış olan kanseri tedavi etmekten çok daha kolay olacaktır [Ludwig ve ark., 1983; Wahlin ve ark, 1985; Farhood ve ark, 2019].

Bu tür kanserlerin en çarpıcı örneği kanser hücresine dönüşmüş plazma hücreleridir. MGUS dediğimiz erken ve uyuyan evreden, Smaldering miyelom dediğimiz uyanmakta olan evreye ve sonuçta aktif miyelom dediğimiz ileri hastalık gelişim evresine kadar geçen 2-10 yıllık süreçte, bu hastalığı tespit etmek, önlemek ve tedavi etmek mümkün olacaktır? Bu konuda, organizmada, savaşan hücreler olan T lenfositlere ve NK hücrelerine ve makrofaj dediğimiz fagositoz yapan hücrelere görev düşmektedir. Bu savaşan hücreleri, tümör mikro çevresine yönlendirmek, kanser hücresine dönüşen hücreleri tanıtmak ve onları ortadan kaldırmak mümkün olacaktır [Dhodapkar ve Richter., 2011; Paijens ve ark., 2021].



Şekil 2

Yıllardır, tümör mikro çevresindeki kanser hücreleriyle bu mikro çevreye yönelen savaşan T hücreleri kullanarak kanserle mücadele etmeye çalışıyoruz. Tümöre yönelmiş T lenfositleri kültür ortamında çoğaltarak tekrar kanser hastasına vererek tedavi etmeye çalışmak bunların başında gelmektedir. [Farhood ve ark., 2019] (*Şekil 1*).



Şekil 3

Bir diğer tedavi yöntemi ise kanser aşısıdır. Kanser hücrelerinin antijenlerine karşı uyarılmış antijen sunan hücreleri (dendritik hücreleri) kullanarak T lenfositleri aktive etmek, kanser hücresine karşı daha güçlü yanıt vermelerini sağlamak ve onları ortadan kaldırmak amacıyla yapılan bir hücresel tedavi yöntemidir [Ünal ve ark., 2003; Ovalı ve ark., 2007; Ünal ve ark., 2011; Ünal ve ark., 2016] (*Şekil 2*). Bu yöntem, birçok merkezde, MM hastalarını tedavi etmek için otolog kök hücre nakliyle, konsolidasyon amacıyla uygulanmaktadır. Ayrıca, miyelom hücrelerinin yüzeyindeki CD38 ve BCMA antijenlerini tanıyan monoklonal antikorları kullanarak, daha hastalığın başlangıcında, kanserleşmiş hücreleri ortadan kaldırmak mümkün olacaktır.

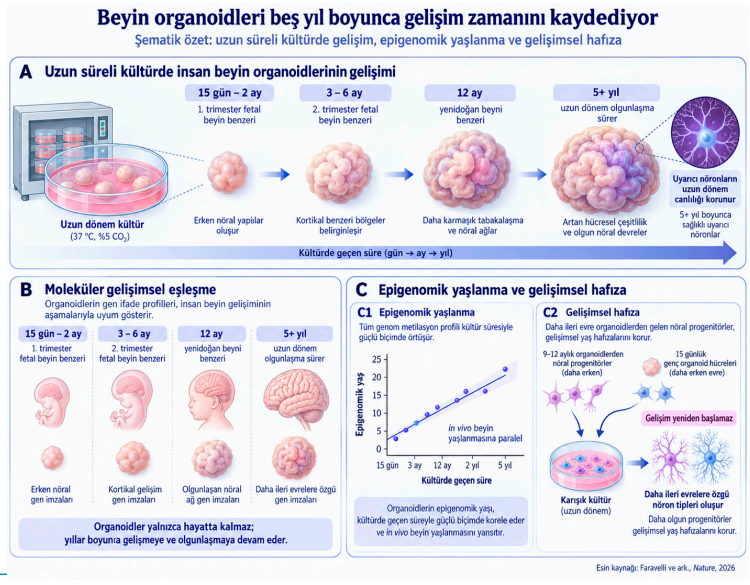
Kanser tedavisinde yeni bir çağa giriyoruz. Kemoterapisiz tedavi (monoklonal antikor tedavisi, hedefe yönelik ilaçlarla tedavi ve hücresel tedavi) çağına girmiş bulunmaktayız. Tümör mikro çevresindeki savaşan T lenfositleri, kanser hücresine karşı silahlandırarak yapılan CAR-T Hücre (Kimerik antijen reseptörü yüklenmiş T lenfosit) tedavisi, çağımızda kansere karşı yapılan mücadelede, en etkili savaş yöntemi olarak yerini alacaktır [Raje ve ark. 2019] (*Şekil 3*).

Pluripotent Kök Hücreler

Beyin Organoidleri Beş Yıl Boyunca Gelişim Zamanını Kaydediyorlar…

İrem İnanç

Harvard Üniversitesi'nden **Dr. Paola Arlotta ve ark.**, insan beyin gelişimini laboratuvar ortamında uzun süreli olarak modelleyebilmek amacıyla insan beyin organoidlerini beş yılı aşkın süre kültürde tutmayı başardı. **Nature**'da yayımlanan çalışmada [Faravelli ve ark., Nature, 2026], kültür koşullarının optimize edilmesiyle özellikle uyarıcı nöronların uzun dönem canlılığı korunurken, organoidlerin yalnızca hayatta kalmadığı, yıllar boyunca gelişmeye ve olgunlaşmaya devam ettiği gösterildi. Gen ekspresyonu analizleri, 15 günlük–2 aylık organoidlerin fetal beynin ilk trimesterine, 3–6 aylık organoidlerin ikinci trimesterine, 12 aylık organoidlerin ise yenidoğan beynine benzer moleküler özellikler sergilediğini ortaya koydu. Araştırmacılar ayrıca tüm genom metilasyon profillemesiyle organoidlerin epigenomik yaşının kültürde geçirilen süreyle güçlü biçimde örtüştüğünü ve in vivo beyin yaşlanmasına paralel ilerlediğini belirledi. Çalışmanın dikkat çekici bulgularından biri de hücrelerin gelişimsel yaşlarına ilişkin bir "hafıza" taşıdığının gösterilmesi oldu. 9–12 aylık organoidlerden elde edilen nöral progenitörler, 15 günlük genç organoid hücreleriyle bir araya getirildiklerinde gelişimsel süreçlerini baştan başlatmak yerine, daha ileri evrelerde görülen nöron tiplerini üretmeyi sürdürdü. Bu sonuçlar, insan beyin organoidlerinin gelişimsel zamanın ilerleyişini hücresel ve moleküler düzeyde kaydedebildiğini ortaya koyarken; şizofreni ve otizm spektrum bozukluğu gibi etkileri beyin gelişiminin daha ileri dönemlerinde belirginleşen nörogelişimsel ve psikiyatrik hastalıkların modellenmesi ve potansiyel tedavilerin araştırılması için de önemli bir deneysel platform sunmakta.



Haber-Yorum

Alp Can

Yetersiz Çalışan İnsan Kalbinin Yeniden Kaslandırılması...

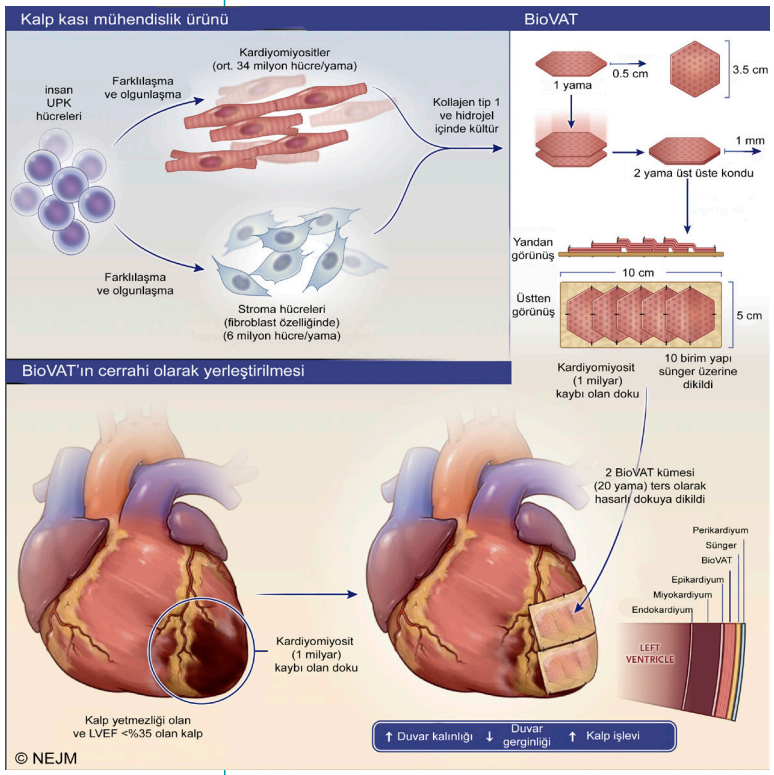
Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği, dünya genelinde milyonlarca hasta için ilerleyici ve nihayetinde ölümcül bir durum olmayı sürdürmektedir. Güncel tedaviler sağkalımı uzatıp semptomları azaltsa da temel patolojik zemini, yani kardiyomiyositlerin geri dönüşümsüz kaybını ve bunların yerini fibrotik skarın almasını ortadan kaldırmaz. İleri kalp yetersizliği olan hastalar, özellikle iskemik kalp yetersizliği bulunanlar, bir milyara varan sayıda kardiyomiyosit kaybedebilir; ileri kalp yetersizliğinde yıllık mortalite yaklaşık %50'dir. Kalp yetersizliğinin herhangi bir şiddet derecesinde, kalbin kas dokusunu yenileyememesi ve genişlemiş, yetersiz çalışan kalbin fizyolojik stresiyle birlikte beş yıllık mortalitenin yaklaşık %50'ye ulaşmasına yol açar [Savarese ve ark, 2023]. Kaybedilen hücrelerin yerine yenilerini koyma, başka bir deyişle insan kalbini gerçek anlamda yeniden kaslandırma düşüncesi, onlarca yıldır rejeneratif tıbbın temel hedeflerinden biri olmuştur. Kardiyak rejenerasyon için günümüzde geliştirilen başlıca yaklaşımlar, rezidüel kardiyomiyositlerde hücre bölünmesini yeniden etkinleştirmeyi [Bois ve ark, 2025], kalpteki rezidüel fibroblastları uyarılmış kardiyomiyositlere yeniden programlamayı [Qian ve ark, 2012] ve pluripotent kök hücrelerden türetilmiş kardiyomiyositlerin transplantasyonunu [Chong ve ark, 2014] içerir. Bu yaklaşımların her biri daha fazla kontraktil birim oluşturmayı amaçlamaktadır.

Ventriküler Destek Dokusunun Mühendisliği

Yakın zamanda (Mayıs, 2026) **Zimmermann ve ark. The New England Journal of Medicine** dergisinde, kök hücrelerden türetilmiş **biyolojik ventriküler destek dokusunun** (**BioVAT**) yetersiz çalışan insan kalplerinin epikardiyal yüzeyine nakledildiği faz 1-2 çalışmasının ara sonuçlarını bildirdiler [Zimmermann, 2026]. Bu çalışma, 12 yıla yayılan translasyonel bir süreci ileri taşımakta olup insan uyarılmış pluripotent kök hücrelerinin (iUPK hücreler) elde edilmesinden, kardiyomiyositlere yönlendirilmiş farklılaştırmaya, kontraktil miyokard dokusunun mühendisliğine ve son olarak ileri kalp yetersizliği olan bir hastaya implantasyona kadar uzanan bir süreci kapsamakta.

Preklinik çalışmalar, bu tür mühendislik ürünü dokunun nakil sonrasında canlı kalabildiğini, konak hücrelerce vaskülarize edildiğini ve belirli ölçüde yapısal olarak konağın miyokardıyla bütünleşebildiğini göstermekte. Ancak büyük hayvan modellerinde tekrarlayan bir problem ortaya çıkmış durumda. Muhtemelen elektriksel olarak yeterince olgunlaşmamayı ve greft ile konak arasındaki bağlantının eksikliğini yansıtan, engraftmanla ilişkili ventriküler aritmiler rapor edilmişti [Romagnuolo ve ark, 2019]. Bu gözlemler, mevcut çalışmanın temkinli doz artırma tasarımına yön verdi.

BioVAT, her biri yaklaşık 34 milyon iUPK hücre kökenli kardiyomiyosit ile kolajen içine gömülü 6 milyon stromal hücre içeren altıgen biçimli mühendislik ürünü kalp kası yamalarından oluşuyor. Bu birimler, minimal invaziv torakotomi yoluyla kalbin hipokinetik bir bölgesi üzerine epikardiyal olarak dikiliyor (***Şekil***). Bu yapı, kavramsal olarak mekanik bir pompa gibi değil, biyolojik açıdan aktif bir kontraktil tabaka; yani bir destek cihazından çok bir "destek dokusu" olarak işlev görüyor.



Bu stratejinin mekanistik iki gerekçesi şöyle öne sürülmüş durumda. Birincisi, incelmiş ventrikül duvarına kontraktil miyokard eklenmesi sistolik performansı doğrudan artırabilir. Etkili bir katkı için engraftman, hizalanma, elektriksel bağlantı ve konak miyokardıyla senkron kasılma gerekir; ancak skarlı ve yeniden şekillenmiş bir ventrikülde bunların hiçbiri kolay değildir. İkincisi, bölgesel duvar kalınlığının artırılması Laplace yasasına göre duvar stresini azaltır. Bu yasada duvar stresi, boşluğun yarıçapı ve basıncıyla doğru, duvar kalınlığıyla ters orantılıdır. İleri kalp yetersizliğinde ventrikül dilatasyonu ve duvar incelmesi, duvar stresini artırarak aktive olmuş kardiyak fibroblastların başlattığı olumsuz yeniden şekillenmeyi sürdürür. Duvar kalınlığındaki ılımlı artışlar bile duvar stresini azaltabilir ve zaman içinde tersine yeniden şekillenmeye olanak sağlayabilir. Bu nedenle BioVAT, gerçek yama bütünleşmesinin yokluğunda güç olabilecek kontraktil kuvvete katkı sağlamasa bile, duvar stresini ve fibrozise bağlı kardiyak işlevlerin kötüleşmesini sınırlayabilir.

Ara değerlendirmede, test edilen en yüksek dozu (20 mühendislik ürünü kalp kası yaması) alan hastalarda, hedef duvar kalınlığı üç ayda ortalama 4,5 mm artmış. Buna sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda 3,9 yüzde puanlık artış ve Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Genel Özet Skoru'nda 6,7 puanlık iyileşme eşlik etmiş (skorlar 0 ile 100 arasında değişir ve yüksek skor daha iyi sağlık durumunu gösterir). Bu değişiklikler büyüklük bakımından sınırlı olsa da önerilen etki mekanizmasıyla biyolojik olarak uyumludur.

Özellikle kardiyak görüntüleme, transplantasyon bölgesinde fokal kalınlaşma olduğunu göstermiş durumda; bu bulgunun yalnızca global yeniden şekillenmeden çok doku birikimiyle uyumlu olarak değerlendirilmekte. Küçük bir hasta alt grubundaki uzun dönemli veriler, yapısal ve işlevsel etkilerin sürdüğünü düşündürmekte; ancak hasta sayıları hâlâ çok az. Üç ölüm meydana gelmiş ve hiçbirinin greftle doğrudan ilişkili olduğu düşünülmemiş. Üç hastada ventriküler taşikardi gelişmiş. Bu bulgu, büyük hayvan modellerinde ve erken faz insan çalışmalarında kardiyomiyosit transplantasyonuyla elde edilen önceki deneyimlerle uyumlu gözüküyor; ancak bu olayların greftlerle ilişkili olmaması da mümkün. Ventriküler fibrilasyon bildirilmemiş. Bu çalışmada kullanılan greft allojeneik olduğundan hastalara sistemik immünosüpresyon uygulanmış. Bir hastada böbrek işlev bozukluğu nedeniyle immünosüpresyon kesilmiş.

Sırada Ne Var?

Bu gözlemler rejeneratif kardiyolojideki temel bir problemi vurgulamakta: kalıcı engraftman gereksinimi ile uzun süreli immünosüpresyonun riskleri arasındaki denge. Gelecekteki uygulamalarda bu problemi azaltmak için hipoimmünojenik hücre dizileri, gen düzenlenmiş yapılar veya nihayetinde hastaya özgü iUPK hücrelerin üretilmesi kullanılabilir. Zimmermann ve ark.'nın çalışması küçük, açık etiketli ve kontrol grubu olmayan bir çalışma; birincil izlem süresi de kısa. Bu tip ileri hastalık grubundaki riskler (ölüm ve nakil) de yorumlamayı güçleştirmekte. Bundan sonraki yol; daha büyük çalışmalar, daha uzun izlem ve aritmik ile immünolojik risklerin dikkatle değerlendirilmesini gerektirmekte. Yarar görme olasılığı en yüksek hasta alt gruplarının tanımlanması gerekecektir. Bunlar yeterli canlı doku zeminine sahip, fakat aynı zamanda yapısal güçlendirmeye olanak tanıyacak kadar skarı bulunan hastalar olabilir.

Bu çalışmanın bilimsel önemi uygulanabilirliğinin göstermesidir. Araştırmacılar, kök hücrelerden türetilmiş geniş ölçekli miyokard dokusunun klinik kalite koşullarında üretilebildiğini, cerrahi olarak nakledilebildiğini ve ileri kalp yetersizliği olan hastalarda multimodal görüntüleme ile elektrofizyolojik çalışmalar kullanılarak izlenebildiğini göstermiştir. Bu kayda değer başarı, söz konusu ürünün ve diğer kardiyak hücre transplantasyonu biçimlerinin tedavi etkinliğine ilişkin ileri çalışmaların önünü açmaktadır.

Kardiyak rejenerasyon, onlarca yıldır ümitler ile daha gerçekçi sonuçlar arasında gidip gelmiştir. Zimmermann ve ark. alanı somut bir hedefe, kaybedilmiş miyokardın canlı ve kontraktil dokuyla değiştirilmesine bir adım daha yaklaştırmaktadır. BioVAT'ın ileri kalp yetersizliği tedavisini sonunda dönüştürüp dönüştürmeyeceği belirsizliğini korumaktadır. Ancak bu çabayı destekleyen bilimin bir beklentiden klinik deneye olgunlaştığı açıktır.

Kök Hücre Biyolojisi

Ömer Eriş

Yaşlanan Hücrede Bozulan Protein Dengesi...

Hücreler, görevlerini sürdürebilmek için proteinlerini yaşam boyunca üretir, denetler ve yeniler. Yeni sentezlenen bir proteinin uygun biçimde katlanması, çalışacağı bölgeye ulaşması ve gerektiğinde parçalanması gerekir. Bu süreçlerin birlikte düzenlenmesi, protein homeostazı ya da proteostaz olarak adlandırılır. Organellerin kendilerine özgü yapıları, bu görevler için uygun koşulların oluşturulmasına yardımcı olur. Bu nedenle bir organelin biçimindeki veya protein bileşimindeki değişiklik, içinde yürütülen biyokimyasal işlemler açısından da anlam taşır. Yaş ilerledikçe hasarlı proteinlerin birikmesi organellerin işleyişini bozabilir; organellerdeki aksaklıklar da bu birikimi artırabilir. **Dr. Nabawi ve ark.**'nın 2026 yılında **The FEBS Journal**'da yayımlanan derlemesi [Nabawi ve ark, 2026], bu karşılıklı ilişkinin hücrenin yapısal ve işlevsel bütünlüğünü nasıl etkilediğini ele alıyor.

ER'deki işlevsel değişimlere yapısal yeniden düzenlenmeler eşlik edebilir. Yaşlılık ile bazı nöronlarda granüllü ER'nin paralel sisterna düzeninin bozulduğu gözlenir. Örneğin stres sırasında artan protein yükünü karşılamak üzere genişleyen ER, stres ortadan kalktığında yeniden küçülebilir. Bu toparlanma sırasında ER-faji adı verilen seçici otofaji süreçleri, organelin artık gereksinim duyulmayan bölgelerinin uzaklaştırılmasına katkı sağlar. ER-faji ile uzaklaştırılan bölgelerin ribozomdan zengin granüllü ER'ye ait olması ise salgı proteinlerinin üretim kapasitesini azaltabilir. Dolayısıyla ER miktarındaki azalmanın işlevsel anlamı, hangi bölgelerin ve hangi koşullarda uzaklaştırıldığına bağlıdır. ER-faji hakkında daha fazla bilgi edinmek için **KHB**'nin 2026 yılı 58. sayısında yer alan "Yaşlanmayla Birlikte ER'nin Şekli Bozuluyor!" başlıklı yazımıza göz atabilirsiniz.

Golgi'nin yönlendirdiği yükler arasında lizozomal yıkım enzimleri bulunur. Lizozomlar, proteinleri ve otofajiyle taşınan organel bileşenlerini yıkarak yapı taşlarının yeniden kullanılmasını sağlar. Açığa çıkan aminoasitler, besin durumunu algılayan sinyal yollarını etkileyerek yıkım ve yeni bileşen üretiminin metabolik koşullara göre düzenlenmesine katkıda bulunur. Bu geri dönüşüm, lizozom zarındaki proton pompalarının koruduğu asidik iç ortama bağlıdır. Yaşla birlikte bazı hücrelerde asitliğin azalması, otofajiyle taşınan içeriğin de yıkımını yavaşlatarak hasarlı materyalin birikmesine yol açabilir. Lizozomların sayı ve boyutlarında bu birikime eşlik eden artış, yıkım kapasitesinin yükseldiği anlamına gelmez. Yıkımın bu şekilde aksaması, birikmiş yükünü hücre bölünmesiyle seyreltemeyen uzun ömürlü nöronlarda özellikle önem taşır.

Lizozomal işlev kaybı, demirin hücre içindeki kullanılabilirliğini azaltarak mitokondriyonların demire bağımlı enerji üretimini aksatabilir. Bu süreçlerin sürdürülmesi, gerekli proteinlerin sağlanmasına ve korunmasına da bağlıdır. Mitokondriyonlar kendi DNA'larını taşısa da proteinlerinin büyük çoğunluğu çekirdek DNA'sında kodlanır ve sitozolde sentezlenir. Bu proteinlerin dış zardan geçişinde dış mitokondriyal zar translokazı (*translocase of the outer mitochondrial membrane, TOM*) kompleksi temel rol oynar. Geçiş sonrası proteinler görev yapacakları bölgelere yönlendirilir. Bazıları zarlar arası boşlukta kalırken, iç zara veya matrikse yönlendirilenlerin taşınmasına iç zar translokazları ve şaperonlar katılır. Protein alımının aksaması, katlanmasını henüz tamamlamamış öncüllerin sitozolde birikip kümelenmesine yol açarak sitozolik proteostazı da zorlayabilir.

Mitokondriyonda şaperonlar proteinlerin katlanmasını desteklerken, proteazlar onarılamayanları parçalar; bu denetim hem yeni alınan hem de görev sırasında hasarlanan proteinleri kapsar. Katlanma ve yıkım kapasitesi yetersiz kaldığında mitokondriyal katlanmamış protein yanıtı (*mitochondrial unfolded protein response, mtUPR*) etkinleşebilir. Düzenleyicileri türler arasında farklılık gösteren bu yanıt, şaperon ve proteazları kodlayan nükleer genlerin ifadesini artırarak organelin toparlanmasına katkıda bulunur. Mitokondriyal proteostazın korunması, bu denetimin protein üretimi ve taşınmasıyla uyum içinde yürütülmesine bağlıdır.

Protein üretimi ve kalite kontrolünde, RNA ve proteinlerin etkileşimleriyle oluşan zarsız bölmeler de rol oynar. Çekirdekçik, ribozom üretiminin yanında, stres altında bazı yanlış katlanmış proteinleri geçici olarak tutarak stres sonrasında yeniden işlev kazanmalarını destekler. Stres granülleri ise protein sentezi yavaşladığında belirli RNA'ları ve bunlara bağlanan proteinleri bir araya getirir.

Protein dengesinin korunmasında hücresel bölmeler arasındaki ilişkiler de belirleyicidir. ER'de işlenen proteinlerin Golgi'ye, burada ayrıştırılan yıkım enzimlerinin ise lizozomlara taşınması, protein üretimi ile hücre içi yıkımın birbirine nasıl bağlandığını gösterir. Lizozomal işlev kaybı, demirin hücre içindeki kullanılabilirliğini azaltarak mitokondriyal enerji üretimini de aksatabilir. ER–mitokondriyon temaslarında gerçekleşen kalsiyum ve lipid aktarımı da organeller arasındaki bu işlevsel bağımlılığın bir başka örneğidir. Dolayısıyla yaşlanmada bir organelde başlayan aksama, diğer bölmelerin çalışmasını da etkileyerek hücrenin proteinleri işleme ve uzaklaştırma kapasitesini zayıflatabilir.

Yaşlanmada görülen yapısal değişiklikler, hücre tipine, stresin süresine ve diğer bölmelerin durumuna göre koruyucu bir uyumu veya derinleşen bir işlev kaybını yansıtabilir. Organel proteostazını bu bütünlük içinde anlamak, yaşlanan hücrede hangi savunmaların desteklenebileceğini ve hangi bozuklukların hedeflenebileceğini belirleyerek hücresel işlevleri korumaya yönelik araştırmalara yön verebilir.

Genç Gözlemler

Ezgi Çelik

Embriyo Uterusa Tutunmadan Önce Onunla Konuşuyor mu?

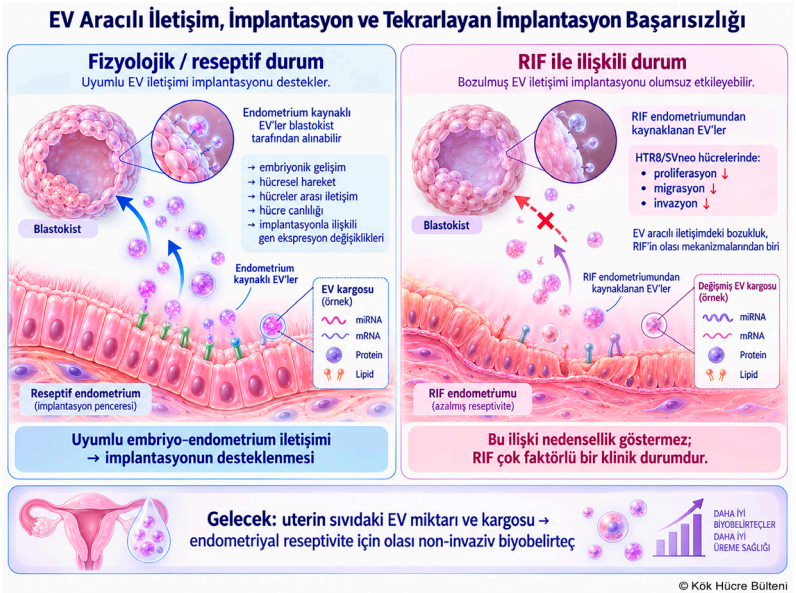
Embriyo–Endometrium İletişiminde Ekstrasellüler Veziküllerin Rolü

Bir embriyonun uterusa ulaşması, gebeliğin başlaması için gerekli olsa da tek başına yeterli değildir. Gelişimini sürdüren blastokistin, aynı zamanda kendisini kabul etmeye hazır bir endometriumla karşılaşması gerekiyor. Bu nedenle implantasyon, yalnızca embriyonun endometrium yüzeyine tutunmasından ibaret olmayan, embriyo ve endometrium arasında karşılıklı ve moleküler düzeyde iletişim gerektiren karmaşık bir süreç [Sui ve ark., 2023]. Başarılı implantasyon için gelişim potansiyeli olan bir blastokistin bulunmasının yanında, endometriumun doğru zamanda "embriyoyu kabul eder" hale gelmesi de gerekiyor; buna "endometriyal reseptivite" adı veriliyor.

Endometrium, menstrual döngü boyunca hormonların etkisiyle sürekli değişen dinamik bir dokudur. Özellikle "implantasyon penceresi" olarak adlandırılan sınırlı dönemde endometrium, embriyonun yerleşmesine uygun özellikler kazanır. Bu süreçte stromal hücrelerin desidualizasyonu, endometriyum stromasının yeniden yapılanması, damarlarda meydana gelen değişimler ve immün düzenleme gibi birçok olay birlikte gerçekleşir. Bu nedenle endometrial reseptivite, tek bir molekülün etkisinden çok birbiriyle ilişkili çok sayıda biyolojik sürecin sonucudur [Sui ve ark., 2023].

Embriyo ve Endometrium Birbirleriyle Nasıl Haberleşiyor?

Pekala, embriyo, kendisi için uygun endometriumu nasıl "tanıyor"? Endometrium implantasyon sırasında embriyoya yalnızca fiziksel bir yüzey mi sağlıyor? Bu iletişimde östrojen ve progesteron gibi hormonların yanı sıra sitokinler, büyüme faktörleri



© Kök Hücre Bülteni

ve çeşitli sinyal molekülleri rol oynuyor. Ancak son yıllarda bu iletişim ağına daha küçük ve dikkat çekici yapılar eklenmiştir; ekstrasellüler veziküller (EV'ler). EV'ler hücreler tarafından çevreye salınan, lipid çift tabakasıyla çevrili yapılardır. Protein, lipid ve çeşitli nükleik asitleri taşıyabilir ve başka hücreler tarafından alındıklarında hedef hücrenin davranışını ve yanıtını değiştirebilirler. Bu nedenle EV'ler yalnızca hücrelerin dışarı bıraktığı atıklar değil, biyolojik bilgi taşıyan küçük "mesaj paketleri" olarak değerlendirilmektedir. Ekzozomlar EV'lerin belirli biyogenez özellikleriyle tanımlanan bir alt grubudur; ancak farklı EV alt tiplerini yalnızca izolasyon yöntemleriyle kesin biçimde ayırmak her zaman mümkün değildir.

Endometrium Embriyoya Mesaj Gönderiyor!

Embriyo–endometrium iletişiminin en dikkat çekici örneklerinden biri mikroRNA'lar üzerinden gerçekleşmekte. MikroRNA'lar, gen ifadesinin düzenlenmesinde görev alan küçük RNA molekülleridir. Bunların EV'lerin içerisinde taşınması, hücrelerin genetik bilgiyi başka hücrelere aktarabilmesini mümkün kılar. Bu konuda en dikkat çekici örneklerden biri miR-30d'dir. Vilella ve ark [Vilella ve ark., 2015] implantasyon penceresi sırasında insan endometrium epitelinde bazı mikroRNA'ların düzeylerinin değiştiğini ve bunların endometrial sıvıya salındığını gösterdi. Özellikle hsa-miR-30d'nin ekzozomla ilişkili olarak salgılandığı ve preimplantasyon embriyolar tarafından alınabildiği bulundu. Araştırmacılar, miR-30d'nin embriyolarda adezyonla ilişkili Itgb3, Itga7 ve Cdh5 genlerinin ifadesini etkilediğini ve miR-30d uygulanan embriyolarda adezyonun arttığını gösterdi. Bu bulgu, endometriumun embriyo için yalnızca uygun bir yüzey oluşturmadığını bize gösteren önemli kanıtlardan biridir.

Daha sonraki çalışmalar ise bu mesajın nasıl paketlendiğine ilişkin yeni bir ayrıntı ortaya koydu. Balaguer ve ark. [Balaguer ve ark., 2018] RNA-bağlayıcı protein olan hnRNPC1'in, miR-30d'nin endometrium kaynaklı ekzozomlara yüklenmesinde rol oynayabileceğini gösterdi. hnRNPC1'in baskılanması, endometrial hücrelerde ve ekzozomlarda miR-30d düzeylerinin azalmasıyla ve embriyo adezyonunun düşmesiyle ilişkili bulundu. Böylece yalnızca "hangi mesajın gönderildiği" değil, bu mesajın hücre tarafından nasıl seçilip vezikül içerisine yerleştirildiğinin de önemli olduğu ortaya çıktı.

Embriyo da Endometriuma Mesaj Gönderiyor mu?

Yapılan çalışmalarda, iletişimin yalnızca endometriumdan embriyoya doğru olmadığına ilişkin bulgular da içermekte. Giacomini ve ark [Giacomini ve ark., 2017] kültüre edilen insan embriyolarının bulunduğu ortamda EV'lerin bulunduğunu gösterdi. Embriyo kaynaklı bu EV'ler CD9, CD63 ve ALIX gibi EV belirteçlerini taşıyordu ve özellikle HLA-G molekülü açısından zenginleşmişti. Ayrıca floresanla işaretlenen embriyo kaynaklı EV'lerin insan endometrium epiteli ve stroma hücreleri tarafından alınabildiği de gösterildi. Bu bulgu, embriyonun da endometriumla vezikül aracılı iletişim kurabileceğini düşündürmekte. HLA-G'nin bu EV'lerde bulunması özellikle dikkat çekici; çünkü HLA-G, maternal-fetal arayüzde immün yanıtın düzenlenmesiyle ilişkilendirilen moleküllerden birisi. Embriyo kaynaklı EV'lerin HLA-G ve çeşitli düzenleyici RNA'ları taşıyabilmesi, embriyonun endometriumu ve immün hücrelerin davranışını etkileyebileceği fikrini desteklemekte [Giacomini ve ark., 2017; Kurian & Modi, 2019]. **Dolayısıyla embriyo–endometrium iletişiminde yalnızca "anne embriyoya sinyal gönderiyor" şeklinde düşünmek yeterli değildir. Burada endometriumdan embriyoya ve embriyodan endometriuma doğru çift yönlü bir iletişim söz konusu olabilir.**

Bu Haberleşme Bozulursa Ne Olur?

Eğer EV'ler embriyo ile endometrium arasındaki iletişimde rol oynuyorsa, bu iletişimdeki bozukluklar implantasyon başarısızlığıyla ilişkili olabilir mi? Tekrarlayan implantasyon başarısızlığı (RIF), uygun gelişim potansiyeline sahip embriyoların tekrarlayan transferlerine rağmen başarılı implantasyonun gerçekleşmemesiyle ilişkili karmaşık bir klinik durumdur. RIF'in yalnızca embriyo kaynaklı olmadığı; endometrial reseptivite, immün yanıt, uterustan salgılanan faktörler ve moleküler iletişim gibi birçok faktörün birlikte rol oynayabileceği düşünülmekte Liu ve ark. [Liu et al., JARG 2021] RIF hastalarından elde edilen endometrium kaynaklı EV'leri fertil kadınlardan elde edilen EV'lerle karşılaştırdı. RIF grubundan elde edilen EV'lerin trofoblast benzeri HTR8/SVneo hücreleri tarafından alındığında bu hücrelerin proliferasyon, migrasyon ve invazyon özelliklerini azalttığı gösterildi. Bu sonuçlar, RIF durumunda endometrial EV'lerin trofoblast davranışını etkileyebilecek farklı özellikler taşıyabileceğini düşündürmekte. Ancak bu bulgular EV'deki olası bozuklukların RIF'in tek nedeni olduğunu göstermemekte. Daha çok, EV aracılı iletişimin implantasyon başarısızlığının altında yatan karmaşık mekanizmalardan biri olabileceğine işaret etmektedir.

En Yeni Bulgular Ne Söylüyor?

Bu alandaki önemli gelişmelerden biri 2025 yılında yayımlanan bir insan çalışmasıdır. Segura-Benítez ve ark. [Segura-Benítez et al., Human Reprod 2025] insanda endometriyum kaynaklı hücrelerden elde edilen EV'lerin insan blastokistleri tarafından alınmasının ardından embriyoların transkriptomunda meydana gelen değişiklikleri araştırdı. EV maruziyetinin embriyonik gelişim, hücresel hareket, hücreler arası iletişim, hücre canlılığı ve implantasyonla ilişkili çeşitli biyolojik süreçlerle bağlantılı gen ekspresyon değişiklikleri oluşturduğu gösterildi. Bu çalışma, önceki bulguları önemli bir noktaya taşımaktadır. Endometrial EV'ler yalnızca embriyoya ulaşan küçük taşıyıcılar olmayabilir; taşıdıkları moleküler kargolar aracılığıyla blastokistin biyolojik durumunu ve gen ekspresyonunu etkileyebilen aktif iletişim araçları olabilir.

Buradan geleceğe yönelik önemli bir soru ortaya çıkmaktadır: Uterus sıvısındaki EV'lerin miktarı ve taşıdığı moleküller, endometriumun implantasyona ne düzeyde hazır olduğunu gösterebilir mi? EV'lerin ve taşıdıkları miRNA veya proteinlerin endometrial reseptivite ile güvenilir biçimde ilişkilendirilebilmesi durumunda, bu yapılar gelecekte invaziv olmayan biyobelirteçler olarak araştırılabilir. Ancak bunun klinik kullanıma dönüşebilmesi için EV popülasyonlarının, kargolarının ve biyolojik etkilerinin daha ayrıntılı biçimde tanımlanması gerekmektedir. Belki de başarılı bir implantasyonun sırrı yalnızca "doğru embriyoyu" veya "doğru endometriumu" bulmak değildir. Belki de asıl önemli olan, embriyo ile endometriumun doğru zamanda birbirlerine doğru mesajı gönderebilmesidir.

Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 60 (Ekim-Kasım-Aralık 2026)

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;** (yazıların geliş sırasına göre)*

Prof.Dr. Ali Ünal (Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji AD ve Kemik İliği Nakli Merkezi, Kayseri)
Dr. İrem İnanç (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD)
Özge Çelik (Başkent Üniversitesi Fen Fakültesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik AD)
Dr. Ömer Eriş (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)
Uzm. Bio. Ezel Erken (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD)

AYIN FOTOĞRAFI

Fare embriyosu fibroblastlarının kültüründe yara iyileşmesinde önemli rol oynayan ve bol miktarda bulunan bir protein olan kolajenin üretimi.

© Joe McKellar, Evident Image of the Year 2026