

TÜRK KÖK BÜLTEN

Kök Hücre Bağışı

Hayvanlarda Kök Hücre Uygulamaları

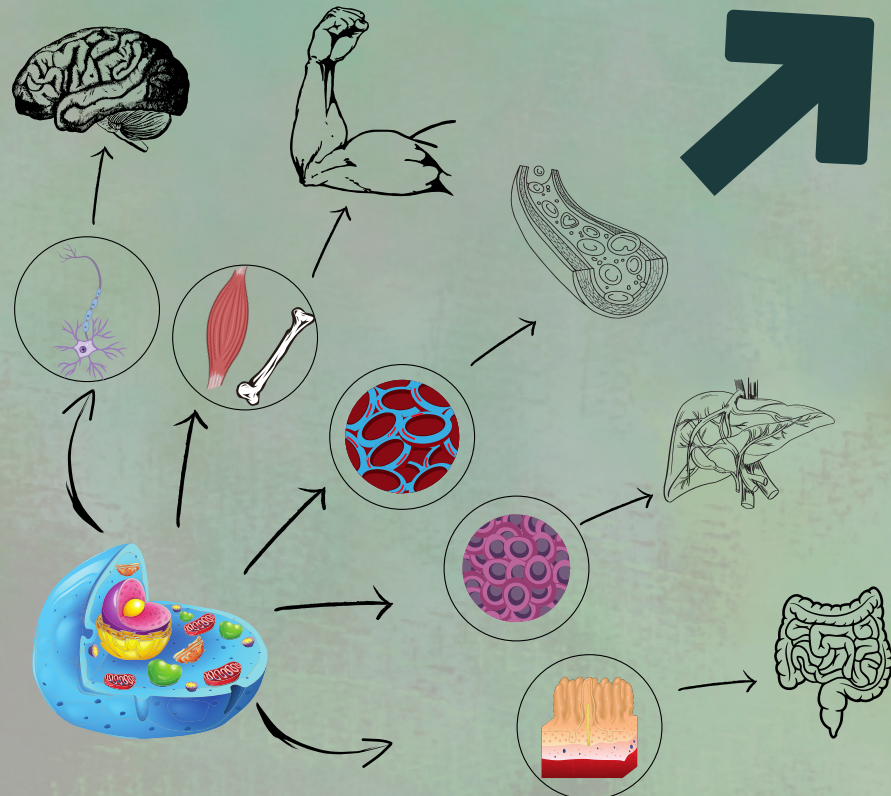
Sağlıklı Bir Dünya İçin Yapay Et

Hastalıkların Tedavisinde Kök Hücre Kullanımı

Telomaz enziminin Kanserle ve Yaşlanmayla ilişkisi

Kök Hücrenin Estetikteki Rolü

Merkezi Sinir Sistemi ve Kök Hücre Naklinde Nörit Büyüme Faktörlerinin Rolü



TÜRKKÖK BÜLTEN 2023 SAYI:1



www.turkkok.net

İçindekiler

• Önsöz.....	4
• TÜRKKÖK Kimdir ?.....	5
• Birlikte İlerlediğimiz Topluluklar.....	6
• Yönetim Kurulu ve Koordinatörlüklerimiz.....	7
• Kök Hücre Bağışı Nedir , Nasıl Yapılır ?.....	8
• Kök Hücre Bağış Etkinliklerinden Kareler.....	9
• 06.02.2023	10
• Sağlıklı Bir Dünya İçin Yapay Et.....	12
• Merkezi Sinir Sistemi ve Kök Hücre Naklinde Nörit Büyüme Faktörlerinin Rolü.....	14
• Telomerez enziminin Kanslerle ve Yaşlanmayla İlişkisi.....	15
• Hayvanlarda Kök Hücre Uygulamaları	15
• Kök Hücrenin Estetikteki Rolü.....	16
• Hastalıkların Tedavisinde Kök Hücre Kullanımı (Çeviri Özeti).....	17
• ANTKÖK -Bebeklerde Beyin Hastalıklarına Yeni Yaklaşım , Burun Damlası İle Tedavi.....	24
• ABANTKÖK- Kök Hücre ve Etik.....	25
• ERKÖK- Kök Hücre Transplantasyonu Öncesi Hedefe Yönelik Gen Tedavisi.....	26
• GRÜKÖK-Tasarlanmış Reseptör Hedefli Kök Hücrenin Beyne Metastaz Yapan Meme Kanslerinde Terapötik Kullanımı.....	28
• DEÜKÖK-Serebral Organoidler ve Nörodejeneratif Hastalıkların Tedavisinde Kök Hücre Temelli Tedaviler.....	29
• GAÜNKÖK-Gelecekte Hastalıklarla Savaşta Yeni Bir Yöntem.....	30
• PAMUKKÖK - Pluripotent Kök hücrelerden Sinir Hücrelerine Farklılaşma Yöntemleri.....	31
• 1 Kitap 1 film 1 albüm.....	33
• Sıkça Sorulan Sorular	34
• Emegi Geçenler	35

TÜRKKÖK Sosyal medya hesaplarının hepsine QR kodu okutarak ulaşabilirsiniz.



Prof. Dr. Osman İLHAN

KÖKTEN ÇÖZÜM DERNEĞİ Onursal Başkanı



Ülkemizde nüfus hızla artmakta, aynı zamanda da yaşlanmaktadır. Dünyada yaşlı toplum tanımı WHO'a göre toplumdaki 65 yaş üstündeki insan sayısının %10' ugeçmesidir. Dünya geneline baktığımızda Türkiye orta sıralardadır. Sağlıkta dönüşüm programları, hastanın doktora ulaşabilmesi ve erişilen hizmetin ücretsiz olması Türkiye'de ölümleri azaltmakta, buna karşılık da hızla yaşlanmaktayız. Bilindiği üzere yaşlandıkça hastalıklar, organ yetmezlikleri ve kanser artmaktadır. Öncelikle sağlıklı yaşlanmaya yönelik altyapılar geliştirilmelidir. Özellikle organ yetmezliklerinin tedavisinde kullanılmaya hazır hücre ve doku bankacılığı yapılmalıdır. Doğal yaşlılığın yanı sıra sigara, hava kirliliği, yanlış beslenme, obezite ve stres onkojenezi artırmaktadır. Bir başka deyişle kansere yol açacak olan genetik mutasyonların ortaya çıkmasını hızlandırmaktadır.

Yıllar önce kemik iliğinde bulunan hematopoetik kök hücrenin sadece kan yaptığı düşünülürken şimdi bu hücrelerin başka dokulara da dönüştüğü ortaya konmuştur. Ayrıca kemik iliğindeki hücrelerdeki klonal değişimlerin de, aterosklerotik kalp hastalıkları, pulmoner emboli gibi hastalıklara yol açtığı, bu hastalıklara öncülük ettiği gösterilmiştir. Tıp dünyasındaki bugüne kadar olan tüm tedaviler kürden ziyade palyatif amaçlıdır. Özellikle kanserde hastaların büyük çoğunluğu tedaviye cevap vermelerine rağmen bir müddet sonra nüks olduğu, kanserin tekrarladığı görülmüştür. Yapılan araştırmalar sonucunda "kansere kök hücresi" kavramı ortaya çıkmaktadır. Bu gelişmeler ışığında kuratif tedavilerin hücresele tedavi ve immünoterapi ile yapılacağı ortaya çıkmıştır. Bu nedenle Türkiye'de 2008 yılında Hücresele Tedavi ve Rejeneratif Tıp Derneği ve 2015 yılında Kök Hücre Vakfı benim başkanlığında kurulmuştur. Buradaki amaç, hastaların tedavisinde kökten çözüme gitmek için hücresele tedavi yöntemlerinin geliştirilmesidir. Antkök 2010 yılında, Türkkök 2011 yılında kurularak tıp fakültesi öğrencileri düzeyinde farkındalık yaratılmıştır. Kurumsallaşmak amacıyla da Kökten Çözüm Derneği kurulması taraflarca uygun bulunmuştur. Uzun süren akademik hayatımda önce ülkemizde daha sonra uluslararası düzeyde hastalıkların tanı ve tedavisi ve sağlıklı yaşam için asıl tedavinin hücresele tedavi olduğu görüşümün bu dernek vasıtasıyla bir bayrak yarışına döneceğini ummaktayım. Özellikle dünyada yaşayan 300 milyondan fazla, Türk dünyasında hücresele bazda ortak payda oluşturmak en büyük idealimdir. Kısa zamanda hücresele tedavinin hak ettiği yerde olacağı görüşündeyim. Kemerleri bağlayalım.

Prof. Dr. Osman İLHAN
Kökten Çözüm Derneği Onursal Başkanı

İnt. Dr. Melek BEKTAŞ

TÜRKKÖK Yönetim Kurulu Başkanı



14 Mayıs 2011 tarihinde, Türkiye'de her türlü branştan kök hücreyle ilgilenen tüm öğrencilerin bir araya gelebileceği ortak bir çatı oluşturmak amacıyla kurulan Türkiye Ulusal Kök Hücre Öğrenci Konseyi kısaca TÜRKKÖK'ün 3 yıldır başkanımı. Danışman hocamız ve onursal başkanımız, sayın Prof. Dr. Osman İlhan'ın önderliğinde 12 yıldır Türkiye'de öncelikle tıp fakültesi öğrencilerinin kök hücre farkındalıklarını arttırmak üzere bilimsel ve sosyal çalışmalar organize ediyoruz

Henüz öğrencilik yıllarımda kariyer planlarımızı adım adım oluşturma sürecindeyken, ülkesine fayda sağlamak idealinde olan ben ve ekip arkadaşlarım olarak, bugüne kadar 10'dan fazla tıp fakültesinde kök hücre topluluğu ve 20'den fazla üniversitede temsilcilikler kurulmasında öncü rol aldık. İleriye yönelik hedeflerimizle, öncelikle ülkemizde sonrasında uluslararası düzeyde öğrencilerde kök hücre farkındalığı oluşturulması en büyük amacımız. Bu sayede başta kanser olmak üzere birçok hastalığın tedavisinde kökten çözüm sağlanmasında primer rol oynayacağımıza inanıyoruz. Bu düşünceyle, kurumsallaşma yolunda bu yıl Kökten Çözüm Derneği'ni kurduğumuzu da bu bülten aracılığıyla duyurmaktan mutluluk duyuyorum.

Ekip olarak yaptığımız ve planladığımız tüm çalışmaların temelinde, amaçlarımız, ülkemizdeki sağlık turizmimize katkıda bulunmaya da hizmet etmektedir. Ekip arkadaşlarımızla hazırladığımız bu bültenin önemli bir amacı da, siz değerli okuyucularım, çıktığımız bu yolculukta farklı açılardan bizlerle birlikte yolda olmanız. Herkese keyifli okumalar dilerim.

İnt. Dr. Melek BEKTAŞ
Türkiye Ulusal Kök Hücre Öğrenci Konseyi Başkanı
Kökten Çözüm Derneği Başkanı

TÜRKKÖK Kimdir?

Tıbbın geleceğindeki vazgeçilmez bir bilimi oluşturacak olan kök hücre, birçok bilim dalının ilgi alanına giriyor olup en önemlisi hedeflenmiş tedavinin vazgeçilmezi olacaktır.

Bu bağlamda kök hücre çalışmalarına destek olunmasının gerekliliği ve önemine inanmış olan Prof. Dr. Osman İlhan'ın yol göstericiliği ve önderliğinde 3 Haziran 2010 tarihinde Türkiye'de ilk defa kök hücre ile ilgilenen bilimsel öğrenci topluluğu olarak Ankara Tıp Kök Hücre Topluluğu kısaca ANTKÖK kurulmuştur.

14 Mayıs 2011 tarihinde ise ANTKÖK'ün yol göstericiliği, Ankara, Hacettepe, Gazi, Ege, GATA, Erciyes, İstanbul, Düzce ve Yeditepe olmak üzere 9 üniversitenin kuruculuğu ve HTRTD'nin desteğiyle; Türkiye'de her türlü branştan kök hücreyle ilgilenen tüm öğrencilerin bir araya gelebileceği ortak bir çatı oluşturmak amacıyla Türkiye Ulusal Kök Hücre Öğrenci Konseyi kısaca TÜRKKÖK kurulmuştur.

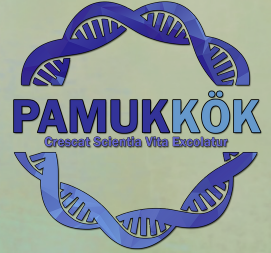
Konseyimiz; 23 Eylül 2011 tarihinde, Geriatrik Hematoloji Derneği'nin düzenlediği 1. Geriatrik Hematoloji Kongresi'ne paralel şekilde, Ankara Üniversitesi ev sahipliğinde ve yaklaşık 250 kişinin katılımıyla ilk sempozyumunu; 17-19 Şubat 2012 tarihinde, Pamukkale Üniversitesi iş birliği ile gerçekleştirdiği Kanser Kök Hücre Sempozyumu'na paralel şekilde, Pamukkale Üniversitesi ev sahipliğinde ve yaklaşık 100 kişinin katılımıyla ikinci sempozyumunu organize etmiş ve 13 Mayıs 2012 tarihinde, İstanbul Üniversitesi iş birliği ve ev sahipliğinde, 150' si yurt dışından olmak üzere yaklaşık 400 kişinin katılımıyla Türkiye ve Dünya'da bir ilk olan 1. Uluslararası Kök Hücre Öğrenci Kongresi'ni organize ederek öncü bir konsey olma özelliğine sahip olmuştur. Konseyin bu şekilde başlayan faaliyetleri, kongreler, sempozyumlar ve yurt içi yaz stajları ana başlıklar altında günümüze kadar devam etmiştir.

Konseyimiz; kısa vadede ulusumuzda kök hücre bilincini arttırarak ve öğrenci arkadaşlarımızın bu alanda çalışmalarını destekleyecek etkinliklerde bulunarak uzun vadede ülkemizin, kök hücre alanında önde gelen ülkelerden birisi olmasına katkıda bulunmayı hedeflemektedir. Bu hedefler doğrultusunda, üye kök hücre toplulukları ile birlikte günümüzde aktif olarak çalışmalarını yürütmektedir.



www.turkkok.net

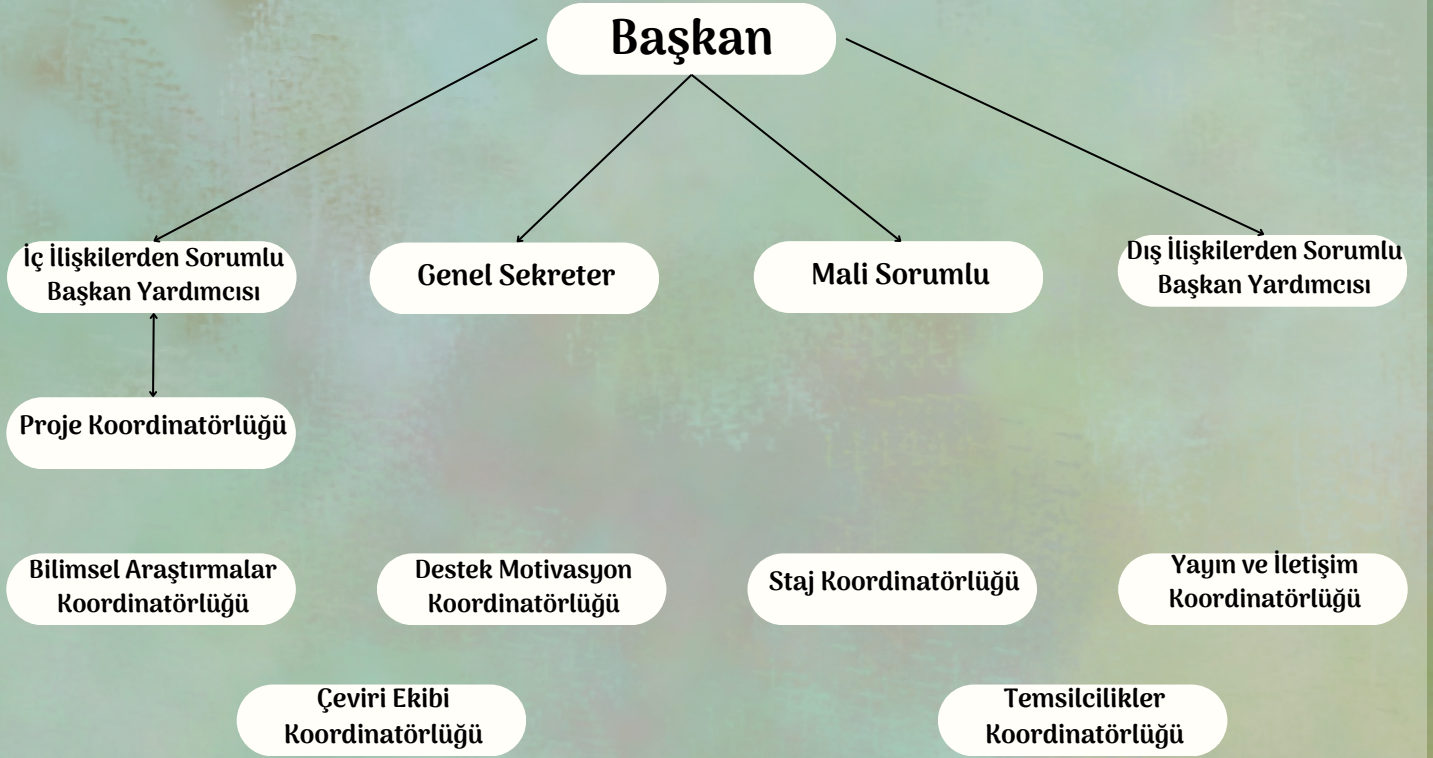
Birlikte İlerlediğimiz



Topluluklar

www.turkkok.net

TÜRKKÖK Ulusal Öğrenci Konseyi Yönetim Kurulu



Koordinatörlükler

1.Proje Koordinatörlüğü:

TÜRKKÖK'ün ulusal ve uluslararası alanda hem bilimsel alandaki hem de sosyal sorumluluk alanındaki çalışmalarına yönelik proje koordine eder, bünyesindeki öğrencileri bu alanda fark yaratmaya yönelik motive eder.

2.Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü:

Toplulukların etkileşim halinde bulunabilecekleri bilimsel bir ortam yaratarak kök hücre ile ilgili gelişmeleri öncel olarak takip eder ,makaleler yayımlar , bilgilendirici sunumlar sempozyumlar kongreler düzenler.

3.Destek ve Motivasyon Koordinatörlüğü:

Türkiye'nin dört bir yanındaki fakültelerde kök hücre topluluklarının kurulmasına öncülük eder ve aktif faaliyet göstermelerine yardımcı olur .

4.Staj Koordinatörlüğü :

Üyelerimiz için ulusal ve uluslararası staj olanakları araştırır.

5.Yayın ve İletişim Koordinatörlüğü :

TÜRKKÖK'ü sosyal medya hesaplarında temsil eder, websitesi ile kök hücre alanındaki çalışmalarını bir araya getirir. Topluluklar arası iletişimi sağlar.

6.Çeviri Koordinatörlüğü :

TÜRKKÖK Bilimsel Çalışmalar Koordinatörlüğü ile birlikte çalışarak, ulusal yayımların yanı sıra uluslararası yayımları da takip edebilmemiz için çeviriler yaparak, misyonumuzu gerçekleştirme yolunda destek sağlar

7.Temsilcilikler Koordinatörlüğü :

TÜRKKÖK bünyesinde kök hücre öğrenci topluluğumuz bulunmayan fakültelerdeki öğrencilerde kök hücre farkındalığı oluşturmak üzere, duyurularımızdan, etkinliklerimizden ve projelerimizden haberdar eder.

Kök Hücre Bağışı Nedir, Nasıl Yapılır?

KÖK HÜCRE BAĞIŞI

Kök hücre, yaşam boyu kendi kendine yenilenme ve farklı, olgun hücrelere dönüşme potansiyeline sahip hücrelerdir. Kök hücreler, gerektiği zaman kendilerinden sonraki hücrelere farklılaşarak hücrelerin gelişimini, olgunlaşmasını ve çoğalmasını sağlarlar. Ayrıca kök hücreler, barındırdıkları bu özellikler sayesinde çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılırlar.

Günümüzde tedavide en çok erişkin kök hücrelerden olan hematopoetik kök hücreler kullanılmaktadır. Tüm kan hücrelerine farklılaşabilen hematopoetik kök hücreler; kemik iliği, kan ve göbek kordonundan elde edilirler. Elde edilen kök hücreler damar yolu ile verildiğinde kemik iliğine yerleşir ve hematopoezi (kan hücrelerinin oluşumu) başlatır.

Tedavi sürecinin en önemli parçası nakledilecek hücrelerin bağışçıdan elde edilmesidir. Şimdi kök hücrelerin elde edilmesi ve bağışçı olma aşamalarına yakından bakalım:

Bağışçı olmak isteyen bir kişi;

- 1- 18-50 yaş aralığında olmalıdır.
- 2- Sağlıklı olmalıdır (Hepatit B, Hepatit C ve Sifiliz hastalığı geçirmemiş olan, kronik hastalığı bulunmayan, kanser, HIV tanısı almamış olan kişiler)

Kök hücre bağışçısı olmak için;

Başvuru sonrası bilgilendirme görüşmesi yapılır. Eğer bağışı kabul ederseniz, Gönüllü Kök Hücre Bağışçısı Bilgilendirme ve Onam Formu doldurulup imzalanarak bağışı resmi yolla onaylamanız istenir. Ardından kan grubunun belirlenmesi, enfeksiyöz hastalıklar açısından değerlendirilmesi ve doku tiplendirme testlerinin yapılması için 3 tüp kan örneği alınır.

Testler sonucu enfeksiyon ajanı tespit edilirse bağışçı olamazsınız ve bu konuda bilgilendirilirsiniz. Eğer enfeksiyon hastalıkları açısından test sonucunuz negatif ise kan örneğiniz HLA (insan lökosit antijeni) doku tiplendirilmesi yapılması için TÜRKÖK Doku Tiplendirme Laboratuvarı'na gönderilir ve test sonuçları Kemik İliği Bankası'na aktarılır.

Periferik kök hücre veya kemik iliği nakli bekleyen hastalar için bağışçı adayı olmak istiyorsanız ülkemizde ve dünyada nakil olmayı bekleyen herhangi bir hasta için sizin verileriniz değerlendirilir.

Eşleşme ve Nakil Süreci:

- 1- Bilgilendirme Görüşmesi
- 2- Doku Uyum Doğrulama Testi
- 3- Sağlık Muayenesi ve Tetkikler
- 4- Zaman Planlaması

(Nakil sürecinin sonuna kadar her aşamada nakilden vazgeçme hakkınız vardır. Ancak hasta nakil için tedaviye başladıktan sonra kararınızdan vazgeçerseniz, hastada hayati tehlike oluşabilir.)

Bağış Yöntemleri:

En sık tercih edilen yöntem olan periferik kök hücre toplama yöntemi, damar yoluyla kanımızın aforez cihazına alınıp kök hücrelerin izole edilerek kanın kalan kısmının damar yoluyla size tekrar verilmesidir.

Bir diğer yöntem de ameliyathane ortamında özel bir iğne ile pelvis kemiğinde ilerleyerek kök hücrelerin toplanmasıdır.

Bağış sürecinde ve sonrasında bağışçının ve hastanın kişisel bilgilerinin korunması TÜRKÖK tarafından taahhüt edilir. Gizlilik için verilmiş olan bu söz, hem bağışçiyı hem de hastayı istenmeyen tanıtım, temaslar, bağışa zorlama ya da para teklif edilmesi gibi durumlardan korumak içindir.

(Kök hücre bağışı ve süreç hakkında daha detaylı bilgi edinmek için TÜRKÖK ve Türk Kızılayı'nın internet sitelerini ziyaret edebilirsiniz.)

Teşekkürler.

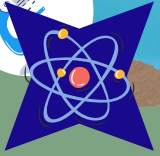
TÜRKÖK Websitesine QR kodu okutarak ulaşabilirsiniz.



Kök Hücre Bağış Etkinliğimizden Kareler



GAÜNKÖK
Bilimsel Araştırma ve Kök Hücre Topululuğu



KAHRAMANMARAŞ DEPREMİ

(6 Şubat 2023 / Saat 4.17)

06 Şubat saat 04.17'de Boğaziçi Üniversitesi Kandilli Rasathanesi ve Deprem Araştırma Enstitüsü (KRDAE) verilerine göre Sofalaca-Şehitkamil/Gaziantep merkez üssü olan ve AFAD'ın verilerine göre ise merkez üssü Pazarcık-Kahramanmaraş olan 7,7 Mw ($\pm 0,1$) büyüklüğünde bir deprem meydana geldi. Bu depremden yaklaşık 9 saat sonrasında 7.6 Mw büyüklüğünde, Elbistan-Kahramanmaraş'ta ikinci bir deprem daha meydana geldi. Bu deprem, Türkiye ve Suriye'nin yanı sıra Lübnan, Kıbrıs, Irak, İsrail, Ürdün, İran ve Mısır'ın da yer aldığı geniş bir coğrafyada hissedildi.

AFAD'ın açıklamasında, "İlk depremin etkili olduğu süre 65, ikinci depremin etkili olduğu süre 45 saniye. İki depremle bölge yaklaşık 2 dakika boyunca çok ciddi şekilde sarsıldı." denildi. 6 Şubat günü meydana gelen ilk deprem Anadolu topraklarında gerçekleşen en büyük ikinci deprem iken ikinci deprem Türkiye'de meydana gelen depremler arasında en büyük üçüncü deprem olarak kayıtlara geçmiştir. Depremler sonucunda Türkiye'de resmî rakamlara göre en az 48.448[16] Suriye'de ise en az 8.476[17] kişi hayatını kaybetti ve toplam 129 binden fazla insan ise yaralandı. Türkiye Hükümeti, deprem bölgesi için en yüksek acil durum olan 4. seviye alarm ilan edildiğini açıkladı.

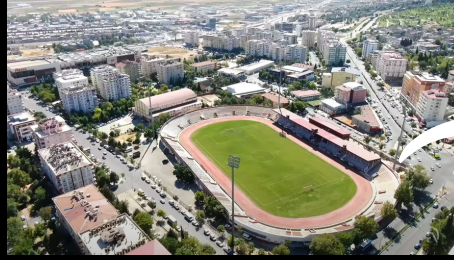
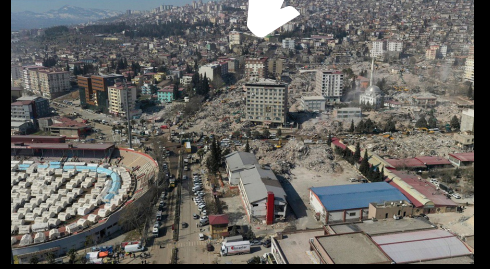
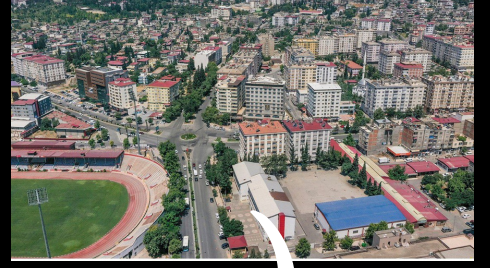
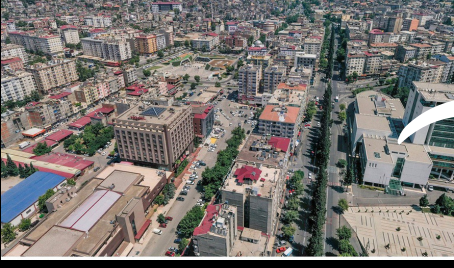
DEPREM İÇİN ALINMASI GEREKEN ÖNLEMLER

Yerleşim bölgeleri titizlikle belirlenmelidir. Kaygan ve ovalık bölgeler iskana açılmamalıdır. Konutlar gevşek toprağa sahip meyilli arazilere yapılmamalıdır.

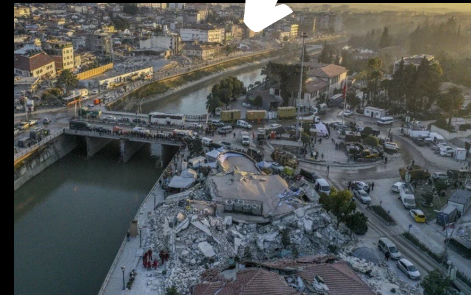
Yapı Tekniğine ve İnşaat Yönetmeliğine uygun binalar yapılmalı.

Devrilebilecek ağır eşyalar ve dolaplar mutlaka birbirine ve duvara sabitlenmelidir.

Otopark yapmak veya mağaza/ev büyütme için kolonlar keesilmemelidir.



**Deprem değil
ihmalkârlık
öldürür!**



SAĞLIKLI BİR DÜNYA İÇİN YAPAY ET

Her yıl artmaya devam eden dünya nüfusu ile birlikte mevcut gıda üretimi gün geçtikçe yetersiz kalmaya başlamaktadır. Dolayısıyla geleneksel yöntemin artan ihtiyaca cevap veremeyeceği ve üretim maliyetinin de daha da yükseleceği öngörülmektedir. Ek olarak geleneksel hayvancılığa dayalı et üretimi pek çok olumsuz sonuçları doğurmaktadır bu nedenle sürdürülebilir ve daha güvenli gıda üretimi yöntemlerine odaklanılması kaçınılmaz olmuştur. Bunların başında yapay et gelmektedir. Yapay et, çevresel yük ve hayvan refahı ile ilgili pek çok konuda geleneksel ete kıyasla avantajlar sağlamaktadır.

YAPAY ET

Yapay et, gıda amaçlı yetiştirilen bazı hayvanlardan alınan kök hücrelerinin gerekli şartlara sahip (besin öğeleri, enerji kaynakları, büyüme faktörleri vb.) bir biyoreaktörde geliştirilmeleri ve farklılaşmaları ile önce yenilebilir olgun kas hücrelerine ve devamında ise daha büyük kas dokularına dönüştürülmesi sonucu elde edilen ürüne verilen addır

1912	Alexis Carrel'in canlı civciv kalp kası parçasını petri kabında büyütmesi
1943	Rene Bariavel'in "Ravage" isimli romanında restoranlarda yapay et üretimine yer vermesi
1950'li yıllar	Willem van Eelen'in et ürünleri üretimi için doku kültürü kullanımını fikrini ortaya atması
1999	Willem van Eelen tarafından kültür ve kök hücre konseptinin patentinin alınması
2002	SymbioticA tarafından kurbağadan kas biyopsilerinin elde edilmesi ve geliştirilmesi
2002	Benjaminson vd. tarafından akvaryum balığından elde edilen kas dokusunun geliştirilmesi
2008	Norveç'te yapay et sempozyumunun yapılması
2011	İsveç'te yapay et çalıştayının düzenlenmesi
2013	Dr. Mark Post tarafından dünyanın ilk in vitro et bızlı burgerinin üretimi
2015	İlk in vitro bızlı burgerin fiyatının 80 \$/ kg'a düşürülmesi

Tablo 2. Yaov etin tarihsel gelişimi

Dünyada çok sayıda kültürlenmiş et şirketleri bulunmaktadır. ABD'de Memphis Meat firması hayvan hücrelerinden dana, tavuk ve ördek eti üretmeyi başarmıştır. Rus Deneysel Veterinerlik Enstitüsü ise 2017'de ilk kültür etini üretmeyi başarmıştır. Bir ay içinde bir tüpte küçük parçalar halinde 10 g et üretilmiştir. Enstitü, yapay etin hızlı ve ucuz üretimi için 2025-2030 yılları arasında büyük biyolojik reaktörlerin dizayn edileceğini tahmin etmektedir.

KÖK HÜCRELER, HÜCRE KÜLTÜRÜ VE DOKU MÜHENDİSLİĞİ

Yapay et üretimi için esas iskelet kas dokusu; indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC'ler), mezenkimal kök hücreler (MSC'ler) veya uydu hücreler (SC'ler) yani kas kök hücreleri tarafından oluşturulmaktadır. Yapay et üretimi için uygulanan süreç iki aşamada ele alınmaktadır. Bunlardan ilki yani çoğalma aşaması başlangıç hücresinden maksimum hücre sayısını elde etmeye dayalıdır. Farklılaşma ve olgunlaşma aşaması olarak bilinen ikinci aşama ise maksimum protein elde etmeye dayalıdır. Sonrasında uydu hücrelerin kök hücre davranışını korumak için kök hücre nişini mümkün olduğunca yakın bir şekilde yeniden oluşturmak gerekmektedir. Yeterli hücre ürettikten sonraki hedef onları iskelet kası hücrelerine ayırmak ve maksimum protein üretimine yani hipertrofiye uğratmaktır. Sonrasında hücreler erken evre iskelet kası belirteçlerini ifade etmeye başlayacaktır. İskelet kası hücreleri de dahil olmak üzere çoğu mezenkimal hücre, bir kolajen veya kolajen/matrigel jeli ile sıkı bir lif içinde gerilim oluşturacaktır. Oluşan statik gerilim, biyo-yapay kas denilen kasın protein üretimini arttırmaktadır. Etkili bir iskelet kası hücre kültürü ve mevcut teknoloji ile yapay et üretimi mümkündür.

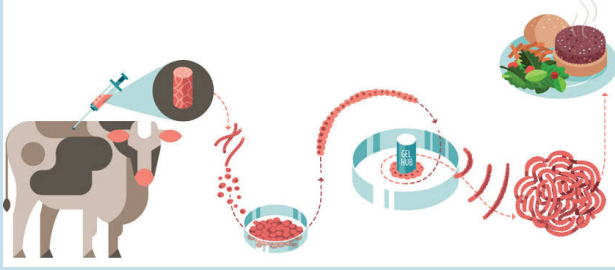
Kas kök hücreleri (uydu hücreleri), kas dokusunun yenilenmesinden sorumludurlar. Güvenilir bir in vitro et üretimi için kas kök hücre fizyolojisinin derinlemesine anlaşılması gerekir. Kas kök hücreleri, kas biyopsisi yoluyla ve kesilen hayvanlardan izole edilebilir. Kas kök hücreleri kas lifleri üzerinde yer aldığından, bu hücrelerin başarılı izolasyonları için kas dokusundan verimli bir şekilde ayrılması çok önemlidir. Genel olarak tripsin, pronaz, dispaz ve kollajenaz gibi proteazlar, makas ve et kıyma makinesi ile fiziksel ayrışmayı takiben kas kök hücrelerinin saflaştırılması için kullanılmaktadır. Enzimatik ayrışmadan sonra ise, lif parçaları, doku artıkları ve bağ dokuları, daha sonraki işlemler için kas kök hücre içeren hücrelerden ayrılmalıdır. Genel olarak, ayrışmış dokular bir hücre süzgecinden veya 20 ila 40 um gözeneklere sahip naylon ağdan süzülür, daha sonra kalıntıları çıkarmak için yaklaşık 300 g'lık düşük bir g-kuvvetinde santrifüjlenir. Diferansiyel santrifüjlemenin ortaya çıkan süpernatantı somatik hücreler, kan hücreleri, stromal hücreler ve kas kök hücreleri gibi çeşitli hücre tiplerini içerir. Bu nedenle, yüksek oranda saflaştırılmış bir kas kök hücre popülasyonu elde etmek için ayrışma adımını takiben hücre sınıflandırması yapmak esastır.

In vitro kas kök hücre kültürleri, ECM, sinyal molekülleri (hormonlar ve sitokinler), metabolitler ve fiziksel ortamlar (sıcaklık, pH ve nem) dahil olmak üzere in vivo kök hücre nişlerini taklit ederek elde edilebilir. In vitro kültür ortamı büyüme ortamı, hücre substratları ve kuluçka içermektedir. Hücre büyüme ortamı genellikle bazal ortam, serum ve hücre sinyal moleküllerini içerir. Bazal ortam, tıpkı in vivo vücut sıvıları gibi, pH ve ozmotik basıncın tamponlanmasında ve ayrıca hücrelerin in vitro olarak beslenmesinde rol alır. Yüksek serum konsantrasyonunda kültürlendiğinde kas kök hücre büyümesinin kolaylaştırıldığı ve spontan miyojenik farklılaşmanın baskılandığı kanıtlanmıştır. Hormonlar ve büyüme faktörlerinin yanı sıra besinler de hücre büyümesi ve bakımı için gereklidir. In vitro hücre kültürleri için vücuda benzer bir fiziksel ortam oluşturmak temel bir kriterdir.



HÜCRELERİN FARKLILAŞMASI VE OLGUNLAŞMASI AŞAMASI

Yapay et üretim prosesinin birinci aşaması (çoğalma) hücre kültürü kapları ve şişelerinde gerçekleştirildikten sonra ürün hücrenin çoğalmasına bağlı olarak verimi arttırmak ve kontrollü koşullar sağlamak üzere biyoreaktörlere aktarılmalıdır. Tam in vitro kas dokusu oluşum süreci için gerekli olan yapı iskelesi malzemesi türü canlı hücrelerin in vivo ortamını taklit eden üç boyutlu (3D) bir yapıdır - hücre dışı matris (ECM). Bu malzeme mekanik destek sağlar ve hatta doku yapısının potansiyel vaskülarizasyonunu sağlayabilir. Bu nedenle iskele, hücresel tarımın temel bileşenlerinden birini temsil eder. İskele malzemeleri, hücre bağlanması ve büyümesi için bir yüzey oluşturarak hücre genişlemesini ve farklılaşmasını destekleyen entegre bir ağ sağlar. Bu gözenekli ağ, hücre metabolik fonksiyonlarını sürdürmek ve nekrozu önlemek için oksijen ve besinlerin akışının yanı sıra atıkların uzaklaştırılmasına izin vererek orta difüzyonu en üst düzeye çıkarır. Yapay et için 3D biyobaskı teknolojisi ise uygun bir biyomateryal olup aynı anda basılabilir ve basılan hücreler için iskele görevi görür. Ayrıca yapay et üretimini izlemek için sensör sistemlerinin uygulanması, kontrol ve kültürlenme sürecinin optimize edilmesine, ortam kullanımından tasarruf edilmesine ve bütün için genel maliyet azalmasına olanak sağlayabileceğinden, bu biyolojik süreç üretim ölçeğinde son derece faydalı olabilir.



GIDA GÜVENLİĞİ VE İNSAN SAĞLIĞI

Yüzyıllardır birçok hastalığa neden olan gıda patojenlerinin yaklaşık %22'si et kaynaklıdır. Epidemiyolojik açıdan incelendiğinde, birçok hastalık endüstriyel hayvancılık sistemleri ve tarım sektöründeki gelişmelerle ilişkilendirilmektedir. Yapay et üretiminin halk sağlığı ve gıda güvenliği bakımından hem olumlu hem de olumsuz olarak sonuçlar doğurabileceği düşünülmektedir. Yapay et üretim süreci ile etin mikrobiyolojik yükü ve bu mikroorganizmalardan kaynaklı bulaşma ve hastalık riskleri de azaltılabilecektir. Her ne kadar yapay et destekçileri yapay etin hayvan olmadan üretileceği için herhangi bir mikroorganizma içermeyeceğini savunsalar da, yüksek oranda hücre çoğalması potansiyel kanser hücrelerinin çoğalmasını uyandırabilir. Dahası, hücre kültürü için gerekli olan bütün kimyasal ürünlerin (hormonlar, besin maddeleri, vb.) gıda tüketim içeriğinde güvenli olduğu garanti edilmemiştir.



TEKNOLOJİK ENGELLER VE MALİYET

Geleneksel üretimde besin maddeleri ve oksijen kan damarları ile her bir hücreye ulaştırılırken, yapay et üretiminde ise bu fonksiyonu biyoreaktörler gerçekleştirmektedir. Geniş ölçüde üretim için geniş kapasitede biyoreaktöre ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak kök hücrelerin kültürlendiği ortamlar bazı besin maddelerini içerirken bazılarını ihtiyaç duyulan seviyede içermemektedir. Tadın geleneksel ete en yakın halini elde etmek için yağ hücreleri de hücre kültürüne ilave edilmelidir. Et, kas dokudan gelişmesine rağmen, hayvan kesildikten sonra oksijen alımı durduğunda birçok biyokimyasal değişim meydana gelir ve metabolik reaksiyon oluşur bu nedenle et kesilip birkaç gün bekledikten sonra tüketilmelidir. Bu temel proses yapay et üretiminde dikkate alınmamıştır ve bu prosesin kültürlenmiş kas dokusunu geleneksel olarak üretilmiş ete çevirecek şekilde yapay ette oluşup oluşamayacağı belirsizdir. İlk üretilmiş biftek gerçek bir ete değil hamburger benzemiştir. Yapay hamburger üretmek, biftek üretmekten çok daha kolaydır. Son zamanlarda, benzer yapıda gerçek bir biftek yapmak için üç boyutlu yazıcıların kullanımı ile ilgili çalışmalar mevcuttur; fakat hala yeterince düşük bir fiyatta üretimi gerçekleştirilememektedir. Standart hücre kültürü ve mühendislik teknikleri geliştikçe, yapay etin maliyetinde düşüşler olacaktır

SONUÇ;

Sonuç olarak geleneksel et endüstrisi değişen bir pazarla karşı karşıyadır. Yapay et teknolojileri, canlı bir hayvandan biyopsi alınarak ve bu kas parçasının, çoğalma yeteneğine sahip olan, dönüştürebilen kök hücreler aracılığıyla besin ve büyüme faktörlerinin sağlandığı uygun bir kültür ortamında üretilmektedir. Bu süreç boyunca hücreler, laboratuvarında yetiştirilen etin gelişimini sağlamak için uygun koşullarda tutulmaktadır. Dolayısıyla tüketicilerin çevresel sürdürülebilirlik, sağlık sorunları ve hayvan refahı gibi değişen taleplerini karşılamak için çığır açan teknikler ve teknolojiler kullanılmaktadır. Önümüzdeki on yıl içerisinde yapay etin restoran menülerinde ve marketlerde yer alacağı tahmin edilmektedir.

Makalenin orijinal ve uzun haline QR kodu okutarak ulaşabilirsiniz.



MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ VE KÖK HÜCRE NAKLİNDE NÖRİT BÜYÜME İNHİBİTÖRLERİNİN ROLÜ

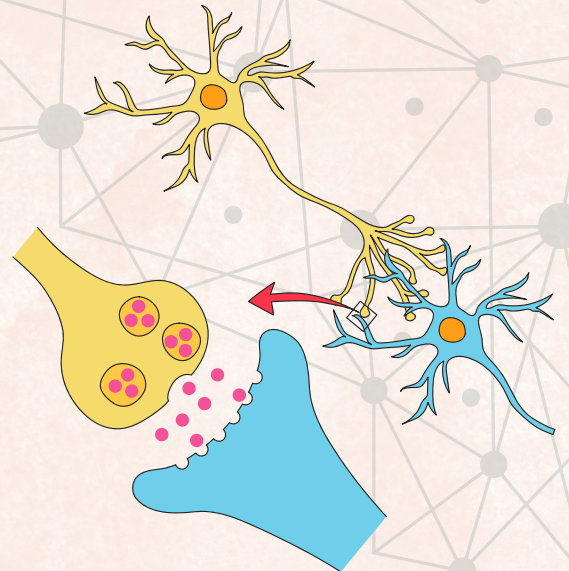
Zihinsel engelliliğe veya tam bir felce yol açan merkezi sinir sistemine zarar veren feci bir kaza, bazılarımız için ölümden daha kötü bir kadedir. İnsanlar basitçe omuriliğini ya da beynini yenileyemeyeceği için bunun bir çaresi yok değil mi, yoksa var mı? Nöronların yenileyebilen bir organizma düşünenecek olsaydık, aklımıza gelen ilk şey muhtemelen suda yaşayan semenderler olurdu. Aslında kendimizden başka bir yere bakmamıza gerek yok, şaşırtıcı değil mi?

Periferik sinir sistemimiz, bir periferik sinir lifinin aksonu hasar gördüğünde, somada hasar olmadığı sürece kendini yenileme yeteneğine sahiptir. Bir periferik sinir lifinin aksonu parçalara ayrılırsa, soma ile bağlantısı olmayan kısımlar, bir zamanlar innerve ettikleri dokuya kadar dejenere olur, bu olaya Wallerian dejenerasyonu denir. Soma ile bağlantısı olmayan kısım dejenere olurken, soma ile bağlantısı olan kısım da retrograd dejenere denilen dejenerasyondan payını aldığı için dokunulmamış diyemeyiz. Aksonal hasarda sinir hücresinde görülen ilk değişiklikler somada olur ve buna kromatoliz denir, rejenerasyon ilerledikçe soma şişer ve çekirdek periferlere kayar. Wallerian dejenerasyonundan sonra, rejenerasyonun sonraki aşamaları, oligodendrositlerle yer değiştirdikleri için merkezi sinir sisteminde görülmeyen Schwann hücrelerinin proliferasyonu ile belirlenir. Santral sinir sisteminde nöronal aksonlar dejenere olduğunda aksonal rejenerasyon olmaz, gliosis olur. Periferik sinir sisteminin Schwann hücre kılıfı, merkezi sinir sisteminde nakledildiğinde, nöronal aksonların tıpkı periferik sinir sisteminde olduğu gibi yenilenebildiği görüldü. Öyleyse, başından beri ana failimiz oligodendrositler miydi? Öyle olsa bile, nöral kök hücreler neden aşırı miktarda glial hücre oluşturmak yerine fonksiyonel sinir hücrelerine farklılaşmasın?

Nöroloji ve kök hücreler konusundaki bilgilerimiz son yıllarda giderek artsa da, nöral kök hücrelerin neye dönüşebileceklerine dair seçimlerini belirleyen mekanizma henüz tam olarak aydınlatılmadı. Bu yazıda, merkezi sinir sistemindeki akson büyüme inhibitörlerine ilişkin mevcut anlayışımızın merkeziyi oluşturacak kadar önemli olan bir konuya değineceğiz: Nogo-A.

Nogo-A, MSS'nin önemli bir akson büyüme inhibitörüdür ve esas olarak oligodendrositlerde ifade edilir, ancak aynı zamanda büyük miktarda veriye göre Nogo-A'nın sadece oligodendrositlerle sınırlı olmadığını, aynı zamanda spinal motor nöronları, medulla spinalis dorsal kök ganglionları, sempatik nöronlar, retina ganglion hücreleri, neokorteks, hipokampus, purkinje nöronları, fibroblastlar, makrofajlar, miyoblastlar tarafından da ifade edildiğini biliyoruz. Nogo-A, retikülün 4 (RTN4, NOGO olarak da bilinir) geninin bir ürünüdür ve bu gen sadece Nogo-A'nın üretiminden değil, aynı zamanda diğer iki izoformu Nogo-B ve Nogo-C'nin de üretiminden sorumludur. Nogo-A ve bahsettiğimiz izoformları adlarından da anlaşılabilir gibi MSS'nin nörit büyüme inhibitörleridir (Neurite outgrowth inhibitor)

.Nogo-A, endoplazmik retikulumda ve ayrıca miyelin kılıfının yüzeyinde de lokalizedir. Nogo-A nörit akson rejenerasyonunu engelleyen önemli bir alana sahiptir: Nogo-66. Nogo-66, hücre dışı yüzeyde ifade edilir ve iki hidrofobik alan arasında yer alan hücre dışı bir ilmeğdir. Nogo-66, etkisini göstermek için retikülün 4 reseptörü olarak da adlandırılan Nogo reseptörüne (NgR) bağlanır. NgR, 'lösinden zengin tekrar proteinleri' ailesine ait olan bir glikosilfosfatidilinositol (GPI) bağlantılı proteindir. P75NTR (nörotropin reseptörü p75), LINGO-1 (lösinden zengin tekrar ve immüno globin benzeri alan içeren protein 1) içeren üçlü bir reseptör kompleksi oluşturarak sinyali iletir. Nogo-A'nın Nogo-66 alanının sinir aksonlarında NgR'ye bağlanması, büyüme konisinin yıkılmasına neden olur. Omurilik yaralanmalarından sonra aksonal rejenerasyonun inhibisyonu, NgR'nin tek etkisi değildir; bununla birlikte, aynı zamanda fizyolojik bir role de hizmet eder. Tavuk embriyolarının gelişimi esnasında komissural aksonların yol bulabilmesi için hem NgR1 hem de NgR3 gereklidir. NgR1 veya NgR3 kaybının aksonların orta hat bölgesinde durmasına neden olduğu ve bunun tavuk embriyosunda omurilik gelişimi esnasında çaprazlama sonrası aksonların rostral dönüşünü bozduğu bulunmuştur. NgR'lerin gelişimde fizyolojik etkileri olmasına rağmen, hayatımızın sonraki aşamalarında omurilik yaralanması olduğunda bizden yana olmadığı apaçık ortada, bu nedenle omurilik rejenerasyonunu yürütmek için bu reseptörü antagonize etme girişimleri vardır (IN-1 kullanımı gibi). Antikor tedavisine yönelik stratejiler şu anda geliştirilme aşamasındadır ve bu amaç için bir aşı geliştirmeye yönelik çalışmalar da bulunmaktadır. Ayrıca, rejenerasyonu teşvik etmek için nörotrofinlerin uygulanmasıyla periferik sinir parçaları veya schwann hücre köprüleri kullanılarak embriyonik kök hücrelerin veya daha matür hücrelerin nakledilmesi için yürütülen çalışmalar da vardır. Bu alandaki araştırmalar mevcut halleriyle çok umut verici olsalar da, transplante edilen kök hücrelerin nörolojik fonksiyonu geri kazandırabilmeleri için hem başarılı bir şekilde farklılaşmalarının hem de farklılaşırken operasyonel bağlantılarının kurulmasının gerekmesi ve farklılaşmamış kök hücrelerin transplantasyon sonrası kontrolsüz bırakıldıklarında teratokarsinom oluşturma eğilimlerinin olması gibi birçok sorunla karşı karşıya kalmaktadırlar. Yazan: Umut KÖLENİŞ



TELOMER VE TELOMERAZ ENZİMİNİN KANSERLE VE YAŞLANMAYLA İLGİSİ

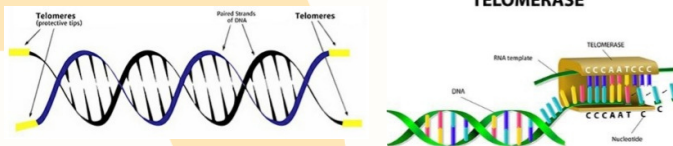
Hücre replikasyonu, telomerlerin korunması ile ve vakaların büyük çoğunluğunda ters transkriptaz telomerazın yeniden aktivasyonu ile ilişkilidir. Telomer/telomeraz makinesini hedeflemek, yeni ve potansiyel olarak geniş spektrumlu bir antikanser terapötik stratejisi sunar, çünkü telomeraz, insan kanserlerinin büyük çoğunluğunda yapısal olarak aşırı eksprese edilir. Telomerler, insan kromozomlarının uçlarında bulunan koruyucu başlıklardır ve Telomerler, kromozom uçlarını programlanmamış DNA onarımı ve bozulmasından korur. Telomerler, bir dizi özel proteine bağlı tekrarlayan DNA'dan (TTAGGG tekrarları) oluşan heterokromatik alanlardır. Telomer tekrarlarının uzunluğu ve telomer bağlayıcı proteinlerin bütünlüğü, telomer koruması için önemlidir. Ayrıca, telomer uzunluğu ve bütünlüğü, bir dizi epigenetik modifikasyon tarafından düzenlenir, böylece telomer fonksiyonunun daha yüksek dereceli kontrolüne işaret eder. Telomer/telomeraz sistemi, hücrenin proliferatif aktivitesine müdahale etmek için iki olasılık sunar: (1) telomeraz aktivitesini inhibe ederek telomer bakımının inhibisyonu; (2) kalıntı telomeraz enzimini aktive etmek veya telomeraz ekspresyonunu indüklemek.

Önceki yaklaşım, habis hücrelerin sınırsız çoğalma potansiyelini ortadan kaldıracak şekilde, telomeraz aktivasyonu, dejeneratif hastalıkların tedavisinde kullanılabilir. DNA kopyalama makinesi, kromozomların en ucundaki DNA'yı tam olarak kopyalayamaz; bu nedenle, replikasyon döngülerinin her biri sırasında yaklaşık 50-200 nükleotid kaybolur ve bu da telomer uzunluğunda kademeli bir azalmaya neden olur. Normal insan hücrelerinde birbirini izleyen her hücre bölünmesiyle telomerler kısalırken, tümörlerde insan telomeraz ters transkriptaz (hTERT) tarafından sürekli olarak uzarlar. Telomeraz kanserlerin %80-95'inde aşırı eksprese edilir ve çok düşük seviyelerde bulunur veya normal hücrelerde neredeyse saptanamaz.

Telomerler kısa olduğunda, hücreler replikatif yaşlanma adı verilen geri dönüşü olmayan bir büyüme durdurma durumuna girerler. Çoğu durumda hücreler kanser olmadan önce yaşlanır, bu nedenle kısa telomerlerin neden olduğu büyüme durması güçlü bir kanser karşıtı mekanizma olabilir. Telomeraz, kanser hücresi büyümesinde çok önemli bir rol oynadığından, antikanser terapötikleri için ideal bir hedef olarak hizmet edebilir. Telomerazın inhibisyonu, telomeraz pozitif tümörlerde hücre yaşlanması ve apoptoz ile sonuçlanan telomer uzunluğunun azalmasına neden olabilir. Küçük molekül inhibitörleri, antisens oligonükleotitler, immünoterapiler ve gen terapileri dahil olmak üzere çeşitli telomeraz inhibisyon stratejileri gözden geçirilmiştir. hTERT veya ribonükleoprotein alt birimi hTERT'yi hedefleme.

Telomer ve telomeraz düzeneğini hedefleyen G-dörtlü stabilizatörler, tankiraz ve HSP90 inhibitörleri ve T-oligo yaklaşımı da kapsamaktadır. Bu incelemeye dayanarak, terapötikleri hedefleyen en umut verici mevcut telomerazlar, antisens oligonükleotid inhibitörü GRN163L ve dendritik hücreler (GRVAC1), hTERT peptidi (GV1001) veya kriptik peptidler (Vx-001) kullanan immünoterapilerdir. Bu ajanların çoğu, çeşitli tümörleri olan hastalarda faz I ve II klinik deneylerine girmiş ve tümör hücresi büyümesinde azalma, genel hastalık sağkalımında artış, ileri evre tümörlerde hastalık stabilizasyonu ve tam/kısmi yanıtlarla kanıtlandığı üzere iyi yanıt oranları göstermiştir. Çoğu terapötik, standart terapilerle birlikte kullanıldığında daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu konu üzerine yapılan bir çalışma olarak arttırılmış kanser direncine sahip farelerde telomeraz ekspresyonunu zorlayarak telomerazın yaşlanma karşıtı aktivitesinin gösterildiği çalışmalar sonucunda telomerler normal uzunlukta olsa bile telomer disfonksiyonunun, erken doku dejenerasyonu, kromozomal anormalliklerin kazanılması ve neoplastik lezyonların başlaması gibi problemler ortaya çıkarmıştır. Telomerazın neden olduğu telomer uzunluğu manipülasyonlarının doku mühendisliğinde ve kanser dahil genetik hastalıkların altında yatan moleküler mekanizmaların incelenmesinde faydalı olabileceğini gösterir.

Hazırlayan/Derleyen: Osman Tümer KAYAN



HAYVANLARDA KÖK HÜCRE UYGULAMALARI

İnsan tıbbında özellikle son 10 yılda giderek artan bir oranda kullanılmaya başlanan kök hücre tedavisi, 2017 yılından itibaren veteriner hekimlikte de uygulanmakta. Günümüzde veteriner hekimlik alanında çalışmalar genellikle araştırma tabanlı olarak deney hayvanlarında yapılmaktadır. Kullanılan hayvanların insanlardan biyomekanik ve biyolojik olarak farklılıkları bir takım problemleri de beraberinde getirmektedir. Mezenkimal kök hücre uygulamaları, hayvanlarda lokal enjeksiyon ya da damar içi yolla sistemik olarak gerçekleştirilir. Uygulama steril olarak hazırlanan kök hücre solüsyonunun bir veteriner hekim tarafından lokal ya da sistemik olarak verilmesiyle yapılır. Şimdiye değin kedi, köpek ve atlarda başarılı sonuçlar alınmıştır. Kök hücreler klinik veteriner hekimlikte yaygın olarak atlar ve köpeklerde iskelet ve kas yaralanmalarında kullanılmaktadır. Bunun dışında karaciğer hasarı, diyabet, miyokardiyal enfarktüs, retina hastalıkları, kemik iliği hastalıkları gibi birçok hastalıkta kullanılmaktadır.

Elde Edilme Yöntemleri

Mezenkimal kök hücreler atlarda kemik iliği, kordon kanı ve yağ dokudan elde edilmişlerdir. Bu dokulara ek olarak amniyondan da mezenkimal kök hücre elde edilmiş ve kondrositlere farklılaşması sağlanmıştır. Atlarda kordon kanından mezenkimal kök hücresi, doğum sırasında non-invaziv kordon kanı alınması sonrasında izole edilebilir. Kemik iliği sternum ya da tuber koksadan sedasyon altında veya anestezi halindeki attan operatif yolla toplanabilir. Atlarda kök hücre kaynağı olarak periferik kan da kullanılabilir. Köpeklerde pankreastan, progenitor hücre kümesi potansiyeli olan, küçük hücreler elde edilmiştir. Hasar görmüş köpek kalbinden, kardiyak kök hücrelerin izole edilmesiyle, kardiyak enfarktüslerde kök hücre tedavisi ile iyileşme sürecinin hızlanacağı saptanmıştır. Kemik iliği toplanması işlemi köpeklerde proksimal humerus, proksimal femur ya da tuber koksadan yapılabilmektedir. Koyunlarda kordon kanı, invaziv olarak, cerrahi yöntemle intrauterin olarak toplanmıştır. İneklerde iliak krestten toplanan kemik iliğinden elde edilen mezenkimal kök hücreler viroloji denemelerinde kullanılmak üzere osteositlere farklılaştırılmışlardır. İneklerde kordon kanından alınan örnekler çok sayıda kültüre edildikten sonra, kemik iliğinden elde edilen mezenkimal kök hücrelere benzer hücreler elde edilmiştir.

Tedavide Kullanımı

Veteriner hekimlikte sağaltım amaçlı kök hücre uygulaması, ilk kez atlarda suspansör ligamentin dezmitisinin tedavisinde uygulanmıştır. Bu uygulama, sternumdan alınan saf kemik iliği aspiratının yüksek dozda, direkt hasarlı ligamente uygulanması şeklindedir. Atlar ve köpeklerde mezenkimal kök hücrelere dayalı tedavi yaklaşımı daha çok tendo, ligament veya kırık-dak-kemik hasarlarında kullanılmaktadır. Koroner ülser ve retinal ayrılma olgularında, atların periferik kanından elde edilen kök hücreler, direkt lezyon bölgesine veya intravenöz yolla uygulanmaktadır. Domuzlarda uyarılmış pluripotent kök hücreler, retinal kök hücre transplantasyonunda kullanılmışlar ve başarılı bir şekilde rot fotoreseptör tabakasına farklılaşmışlardır. Köpeklerde, kemik ve kemik iliği hastalıklarında kullanılan embriyonik kök hücreler, hematopoietik progenitor hücrelere farklılaşmışlardır. Sonuç olarak; kök hücrenin elde edilmesi, nakli ve sağaltım amaçlı kullanımı günümüzün güncel alanlarından biridir. Ancak, özellikle veteriner hekimlikte kök hücre daha çok deneysel çalışmalarla sınırlı olup, pratikte henüz yeterince uygulama alanı bulamamıştır. Bununla birlikte, yakın gelecekte, veteriner hekimlikte birçok hastalığın tedavisinde kök hücrenin önemli bir uygulama alanına sahip olacağı düşünülmektedir.



KÖK HÜCRENİN ESTETİKTEKİ ROLÜ

Kök hücre alanındaki gelişmeler kök hücrenin farklı tıbbi dallarda faydalı olabileceğini göstermektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar sayesinde estetik cerrahide kök hücrelerin kullanım alanı genişlemiştir. Çalışmalar özellikle mezenkimal ve adipoz doku kaynaklı kök hücrelere odaklanmıştır.

Mezenkimal kök hücreler (MKH) kemik iliğinden elde edilen multipotent kök hücrelerdir. Güncel anlamda ilk defa Pittenger ve ark. tarafından 1999 yılında tanımlanmıştır. Kendini yenileyebilme ve farklılaşma yetenekleri sayesinde hücre odaklı terapide önemli bir konumdadır. In vitro koşullarda kemik, yağ ve kıkırdağa dönüştürülebilirler. MKH'ler tipik olarak adiposit, osteoblast, kondrosit, hepatosit, nöron benzeri hücreler ve pankreatik hücrelere farklılaşabilirler. Ayrıca oral ve maksillofasiyal cerrahide dokuların tamirinde gelişmeler göstermiştir. Riccardo d'Aquino ve ark. 2009 yılında yürüttüğü bir çalışmada mandibular kemik defektinin onarımında 20 yaş dişlerinden elde edilen dental pulpa kaynaklı MKH kullanılmıştır. Çalışmanın sonunda kemik rejenerasyonunun arttığı ve herhangi bir komplikasyon oluşmadığı gözlemlenmiştir. Benzer bir şekilde Wang ve ark. fareler üzerinde yaptıkları bir deney sonucunda MKH'lerin kalvarial defekt ve mandibular yaraların tamirini kolaylaştırdığını göstermişlerdir. Liang Xue ve ark. 2013 yılında farelerdeki yanıkların iyileştirilmesinde kemik iliği kökenli MKH'nin etkisini incelemişlerdir. Deney için fareleri anestezi altına alıp 90 derecelik suya 3 saniye geçirilerek ölümcül olmayacak bir yara oluşturulmuştur. Fareler iki gruba ayrıldıktan sonra bir grubun yarasına kemik iliği kökenli mezenkimal kök hücre enjekte edilmiştir. Deney sonucunda kök hücre enjekte edilmiş farelerdeki yaraların daha hızlı iyileştiği görülmüştür. Üstelik farelerde herhangi bir tümör ya da patolojik değişiklik gözlemlenmemiştir.

Mezenkimal kök hücrelerin bir alt tipi adipoz doku kökenli kök hücrelerdir (ADKKH). Bu kök hücreler yağ dokunun damarca zengin stromal bölgesinden (stromal vascular fraction) elde edilirler. Ölü ve hasarlı hücrelerin değiştirilmesinde, onarılmasında ve rejenerasyonunda rol oynarlar. Bu nedenle rejeneratif tıpta kullanılmaya en uygun kök hücre olarak görülmektedir. ADKKH'ler mezodermal kökenli olsalar da ektodermal, endodermal ve mezodermal kökenli hücrelere dönüşme yeteneğine sahiptirler.

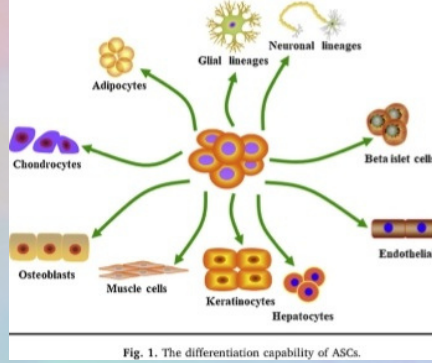


Fig. 1. The differentiation capability of ASCs.

Şekil 1.: Adipoz kökenli kök hücrelerin farklılaşma kapasitesi (Si Z. et al., 2019)

Kök hücrelerin yaralanmış ortama infiltratör lökositlerden salınan pro-inflamatuar sitokinlerin (interleukin-1 β (IL- 1 β), TNF- α , interferon- γ ve nitrik oksit sentetaz (nitric oxide synthase) salınımını azaltıp, anti-inflamatuar sitokinlerin (IL- 1beta, IL-10, bFGF, TGF- β ve antipitotik gen Bcl-2) salınımını arttırdığı gözlemlenmiştir. Özellikle TGF- β mezenkimal hücrelerin doku hasarı üzerindeki etkilerinin yönetilmesinde ve çevre yağ dokudaki kök hücrelerin aktifleşip ortama gelmesinde rol oynar. Yapılan bir çalışmada hayvanların yara izlerine ADKKH enjekte edildiğinde izin küçüldüğü ve renginde düzelmeler olduğu keşfedilmiştir. Buna ek olarak ADKKH'ın yağ doku transplantasyonunda da etkili olabileceği düşünülmektedir.

Otolog yağ doku transplantasyonları plastik cerrahide rekonstrüktif ve estetik amaçla sıklıkla kullanılan bir tekniktir ama transplante edilen yağ dokunun %40-70 oranında atrofiye uğramasından dolayı tekrarlanan seanslara ihtiyaç duyulur. Yoshimura ve arkadaşlarının YYDKKH'ler ile zenginleştirilmiş yağ transferi uyguladıkları klinik çalışmada, sonuçlarının klasik lipoenjeksiyonlara göre daha başarılı olduğu, yağ birikimini arttırdığı, seans sayısını azalttığı tespit edilmiştir. Benzer bir şekilde Matsumoto 2006 yılında hücre yardımcı lipotransferin ADKKH ile yürütülmesini önermiştir. Bu sayede nakledilen yağın sağlam kalma ihtimalinin artacağı ve kist oluşumu gibi yan etkilerin ortadan kalkacağı düşünülmüştür. Hücre yardımcı lipotransfer; göğüs büyütme, yüzü şekillendirme vb. ameliyatlarda çok kullanılan bir tekniktir. Geçmiş yıllarda yapılan bazı çalışmalar MKH'nin meme kanseri hücrelerinin metataz potansiyelini arttırabileceğini göstermiştir. Fakat ADKKH'ler ve kanser hücreleri arasındaki etkileşim henüz tamamlanmamıştır. Kıkırdak üzerine yapılan hayvan deneylerinde ADKKH'lerin hiyalin kıkırdak dokudaki hasarı iyileştirdiği kanıtlanmıştır.

Sonuç olarak bugüne kadar yapılan çalışmalar sayesinde ileride estetikte ve daha birçok farklı alanda kök hücrenin önemli bir rol oynayabileceğini görmekteyiz. Henüz klinik araştırmalar kök hücrenin insan üzerindeki etkilerini tam belirleyememiş olsa da tedavi aşamasında ve cerrahi müdahaleleri iyileştirmede umut vadettiği göz ardı edilemez.

Derleyen: Özün Gökçe Bayramlık



Hastalıkların Tedavisinde Kök Hücre Kullanımı

Kök hücre teknolojisindeki son gelişmeler henüz tedavi edilmemiş hastalıklardan ve çeşitli rahatsızlıklardan muzdarip hastalar için yeni bir kapıyı aralamaktadır.

İnsan pluripotent kök hücreleri ve multipotent mezenkimal kök hücreler dahil olmak üzere kök hücre temelli tedavi rejeneratif tıpta son zamanlarda ortaya çıkan kilit bir oyuncudur. Bu hücreler kendi kendini yenileyebilen 3 germ tabakası da dahil olmak üzere insan vücudunun çeşitli hücresel fenotiplerine dönüşebilen hücrelerdir.

Multipotent mezenkimal kök hücreler ise ISCT (hücre ve gen tedavisi derneği)'ne göre kendini yenileme yeteneğine sahip (in vitroda sınırlı) ve mezenkimal türlere farklılaşma potansiyeli olan multipotent progenitör hücrelerdir.

Bu araştırma nörolojik bozukluklar, pulmoner işlev bozuklukları, metabolik/ endokrin ilişkili hastalıklar, üreme bozuklukları, deri yanıkları ve kardiyovasküler durumlar gibi insan hastalıklarının tedavisinde kullanılan kemik iliğinden, adipoz dokudan, ya da umbilikal korddan elde edilen hPSCs yada MSCs nin son klinik uygulamalarına güncelleme sağlamaktadır. Nihai hedef ise rejeneratif tıpta klinik uygulamalardaki translayon çalışmalarını kolaylaştırmaktır. Araştırmada tartışılan mekanizmalar bize BM-MSCLerin beyin ve spinal kord yaralanmalarında, üreme bozukluklarının tedavilerinde ayrıca cilt yenilenmesi, pulmoner hastalıklar ve akut respiratuar distres bozukluğunun tedavisinde potansiyel olarak iyi bir aday olduklarını gösteriyor.

Kök hücreye dayalı tedavi nihai hedefi endojen kök hücre popülasyonunun uyarılması, modülasyonu ve düzenlenmesi yoluyla vücut onarım mekanizmasını güçlendirmek aynı zamanda hücreleri doku homeostazı ve rejenerasyonuna doğru yönlendirmek olan rejeneratif tıbbın önemli bir dalıdır. Kök hücre tedavisi hücrelerin kendilerini yenileme ve farklılaşma gibi benzersiz özelliklerini kullanan yeni bir terapötik yaklaşımdır. Bu yaklaşım hastaya sağlıklı ve tam fonksiyonlu eksojen hücreler vererek hasarlı hücre ve dokuları yenilemek veya bunları yenileriyle değiştirmeyi içerir. Hücre bazlı tedavilerde kök hücreler otolog (kendi kendine tedavi) hastanın kendi hücrelerini kullandığı veya allojenik kaynak yani sağlıklı donörlerden alınarak elde edilebilir.

Çevirinin orijinal haline ulaşmak için QR kodu okutabilirsiniz.

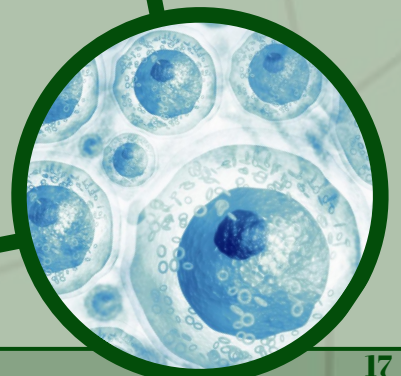
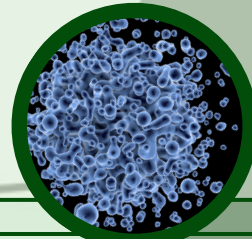
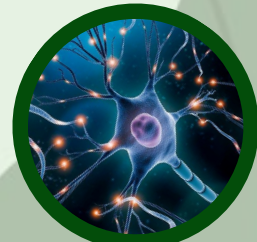


KÖK HÜCRENİN TARİHÇESİ

Kök hücre terimi 1868 de ünlü Alman biyolog Ernst Haeckel tarafından döllenen yumurtanın organizmanın tüm hücrelerini meydana getirme özelliği betimlemek için kullanıldı. Kök hücre temelli tedavinin tarihi 1888 de İki alman zoolog Theodor Heinrich Boveri ve Valentin Haecker tarafından embriyoda daha özel hücrelere farklılaşabilen hücre popülasyonunu tanımlamak için kök hücre tanımı yapıldığında başladı. 1902 yılında Kemik iliği araştırmaları üzerinde çalışan histolog Franz Ernst Christian Neumann ve Alexander Alexandrowitsch Maximov hematopoez olarak da bilinen kan hücrelerinin olgunlaşma sürecinde ortak progenitör hücrelerin rol aldığını gösterdiler. Bu çalışmadan sonra Maximov daha sonra Ernst Haeckel tarafından çoğalma ve farklılaşmalarına göre kök hücre olarak anlandırılacak olan poliblast kavramını önerdi. Maximov kemik iliğinden elde edilen hematopoetik popülasyonu tanımladı. 1939 Aplastik Anemi teşhisi konan hastaya insan kemik iliği naklinin yapılmasıyla ilk vaka raporu yayınlandı. Yirmi yıl sonra, 1958 de Fransız onkolog George tarafından ilk kök hücre nakli yapıldı. Yirmi yıl sonra, 1958'de, ilk kök hücre nakli Fransız bir onkolog olan George Mathe tarafından kazara radyasyona maruz kalmış altı nükleer araştırmacıyı kemik iliği hücreleri kullanarak tedavi etmesiyle gerçekleşti. (12) George Mathe daha sonra 1963'te yaptığı bir çalışmada ilk defa lösemili bir hastaya kemik iliği nakli yaparak bilim çevrelerine bu konuda ışık tuttu. İlk allojenik hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) 1957'de Dr. E. Donnall Thomas öncülüğünde gerçekleştirildi. (13) Bahsedilen çalışmada altı hastanın tamamı kaybedildi ve sadece iki hastada geçici başarı gözlemlendi, bunun sebebi de o zamanda kemik iliği naklinin muhtemel komplikasyonları ve gerekli miktarlar hakkındaki bitkisinin yetersiz olmasıydı. 1969'da Dr. E. Donnall Thomas Amerika'da ilk kemik iliği naklini gerçekleştirdi fakat buna rağmen allojenik tedavinin etkisi sınırlı kaldı. 1972 yılında siklosporin (immünsüpresif ilaç) keşfedildi. (14) Sonrasında allojenik nakil tekniğinin akut myeloid lösemi ve aplastik anemi hastalıkları ile ilgili ilk başarıları 16 yaşında bir kız hastada kaydedildi. (15) 1960'lardan 1970'lere kadar, Friendenstein ve arkadaşları tarafından kemik iliği aspiratları üzerine yapılan bir dizi çalışma osteojenik farklılaşma ve kemik iliği kökenli hücrelerin ufak bir alt popülasyonu arasında bir ilişki olduğunu gösterdi. (16)

Daha sonra bu hücrelerin hematopoetik hücre popülasyonundan ayırt edilebildiği ve doku kültürü kaplarında adheren hücrelere yakın hızda çoğalabildiği kanıtlandı. Friendenstein'in takımının başka bir önemli keşfi ise bu hücrelerin kemik iliği süspanse bir kültür olarak ekildiği zaman koloni oluşturabilen birimler halinde bir araya gelip osteoblastlara, adipositlere ve kondrositlere farklılaşabilme yeteneğini buldu. Bu hücrelerin çeşitli hücre tiplerine farklılaşabilme özelliğine işaret eden bulgular elde ettiler. (17) 1991'de sonraki bölümde bahsedilecek insan embriyonik kök hücrelerinin (hESC ler) keşfi ile birlikte daha önceden stromal kök hücreler veya "osteojenik" kök hücreler olarak bilinen hücreler için "mezenkimal kök hücreler" terimi ilk defa Caplan tarafından tanımlanmıştır ve günümüze kadar yoğun bir şekilde kullanılmıştır. (18) 60 yıl önce kemik iliği nakli ile başlayan kök hücre tedavisinin yolculuğu yıllar içinde gelişerek daha önce tedavisi mümkün olmayan çok sayıda hastalığın tedavisi için rejeneratif tıp alanında yeni bir terapötik ajan haline gelmesini sağladı. Bahsedilen hastalıklara örnek olarak nörolojik bozukluklar, pulmoner disfonksiyonlar, metabolik/endokrin sebepli hastalıklar, üreme bozuklukları, cilt yanıkları ve kardiyovasküler bozukluklar örnek verilebilir. Bu hastalıklardan derlemenin sonraki kısımlarında daha detaylı bahsedilecektir.

Bu makalede kök hücre tedavisinin farklı tipleri açıklanmış; tanımlarına ve klinik uygulama alanlarına yer verilmiştir. Makale "hedeflenmiş tedavi" konusunda bir literatür portföyü içermektedir ve doku kökeninin MSC etkinliğine katkıda bulunup bulunamaması konusunda görüş belirtmiştir. Klinik uygulamalar ve yaklaşımlar, alanlara göre ayrılmıştır.



KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Kardiyovasküler hastalıklar konusunda pek çok klinik ve pre-klinik çalışma kök hücre temelli tedavi için umut vaat etmektedir. Tedavinin onay alabilmesi ve yaygın kullanıma geçmesi için ikna edici, stabil ve net verilere henüz ulaşılamamıştır. Tedavinin özellikle hedeflenen Myokard Enfarktüsü gibi durumlarda etkisini beklediği gibi rejenerasyon üzerinden değil, immün modülasyon üzerinden gösterdiği gözlenmiştir. Kullanılan yöntemlerin, ölçüm biçimlerinin kalibrasyonu ve tedavinin rafine edilmesi ile gelecekte daha erişilebilir ve güvenilir tedavilere ulaşılması amaçlanmaktadır.

GASTROİNTESTİNAL SİSTEM HASTALIKLARI

Gastrointestinal Sistem Hastalıkları arasında IBD(İnflamatuvar bağırsak hastalığı) tipi hastalıklardan Crohn Hastalığı ve Ülseratif Kolit, bu alanda en çok sayıda hayatı etkileyen hastalıklardan ikisidir ve kök hücre tedavisinin bu alanda hedeflediği hastalıklar arasındadırlar. CD tedavisinde hematopoetik kök hücre ve MSC bazlı olarak iki yaklaşım bulunur ve uluslararası bir komite tarafından 1995 yılında yayınlanmış bir bildiriye dayanarak 4 kritere bağlı olarak insan kök hücre kullanımı tercih edilebilir.

- İmmünoşüpresif tedavi direnç
- Görüntüleme sonucunda semptomların devamlılığının saptanması
- Başvuran hastanın endikasyon riski yüksek ve acil bir cerrahi işleme girmesi(refrakter kolon hastalığı veya kısa bağırsak sendromu vb.)
- Dirençli perianal lezyon tedavisinde kalıcı implant kullanımının hasta tarafından reddi

Özellikle CD tedavisi konusunda olmak üzere genel olarak kök hücre tedavisi konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır. örnek olarak 2015'te yapılan büyük bir kohort çalışması olan ASTIC(Crohn Hastalığı Uluslararası Otolog Kök Hücre Nakli) çalışmasının sonucunda kök hücre tedavisinin standart yöntem üzerinde istatistiksel olarak anlam ifade eden bir yararı bulunmadığı belirtilmiş ve kök hücre tedavilerinin yaygınlaşmaması gerektiği önerilmiştir fakat farklı bir araştırmacı grubu tarafından yapılan klinik ölçümler sonucunda hastaların tedavi yüzünden gelişen durumlarının yanında önemli klinik gelişmelere de rastlanmıştır. Kök hücre tedavisinin önemli bir toksisite riski de taşıdığını unutmamak gerekir fakat bu durumda bile belirli şartlar altında ve yakın hasta takibi ile birlikte kök hücre tedavilerinin fayda sağlayabileceği alanlar olduğu ve gelecekte daha çok klinik önem kazanacağı düşünülmektedir.

KARACİĞER HASTALIKLARI

Karaciğer, insan vücudundaki en büyük hayati organ olmakla birlikte detoksifikasyon, depolama,metabolizma ve sindirimi desteklemek başta olmak üzere çok sayıda fonksiyona sahiptir. Karaciğerin disfonksiyonuna bağlı olarak siroz,kanser, karaciğer yağlanması, karaciğer yetmezliği akla gelen ve oluşabilecek önemli durumlardır. Günümüzde medikal tedavinin yetersiz kaldığı şiddetli karaciğer hastalıklarında tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir fakat karaciğer naklinin de uygun ve gönüllü donör sayısının kısıtlı olması gibi sorunları bulunmaktadır. Kök hücre tedavisinin uygun bir alternatif olması için çalışmalar devam etmekte ve HSC,MSC,hPSC ve karaciğer progenitor hücreleri ile ilişkilendirilmektedir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalarda genel olarak kısa dönemde iyileşme gözlemlendiği fakat uzun süreli etki için birden fazla kez kök hücre uygulaması yapılması gerektiği sonucuna varılmıştır. Genel bir literatür incelemesi potansiyel terapötik kullanıma ve tedavinin güvenilir olabileceğine işaret etmektedir fakat daha geniş çapta randomize kontrollü çalışmaların yapılması gereklidir.

Siroz, karaciğer nakli gerektiren ve nakil yapılmadığı sürece ölümlü sonuçlanacak karaciğer hastalıklarının son hali olarak kabul edilir.MSC'ler başta olmak üzere kök hücre tedavisi siroza potansiyel bir çözüm olabileceklerini gösteren sonuçlar vermektedir.

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) genetik faktörlerden ve yaşam biçiminden kaynaklanan en yaygın hastalıktır ve ağır karaciğer hastalığına ve artmış kardiyovasküler riske neden olur. NAFLD gizli bir düşmandır çünkü çoğu hasta uzun bir süre boyunca asemptomatiktir ve rutin hayatları etkilenmez. Preklinik çalışmalar kök hücre uygulamasının NAFLD modellerinde karaciğer işlevini arttırabilğini gösterse de ancak sınırlı sayıda çalışma insanlar üzerinde yapılmıştır.

Otoimmün Karaciğer Hastalığı(ALD) ağır bir karaciğer hastalığıdır ve herhangi bir uyarıcı T hücresi aracılı karaciğer otoantijenlerine karşı immün cevap uyardığında meydana gelir, hastalık bu durum sonucunda siroza veya karsinoma evrilebilir. HSTC ve kemik iliği nakli şuan için olumlu veriler elde edilen ve umut vaat eden iki yaklaşımdır.

Özetleyecek olursak karaciğer hastalıkları konusunda kök hücre tedavisi güvenli bir alternatif olarak görülmektedir fakat bu alanda yapılan çalışmaların azlığından dolayı tedavinin genel kullanıma geçmesinin önünde birkaç engel bulunmaktadır

- Kök Hücre kaynağı ve dozu
- Uygulama rotası
- Müdahale zamanı

-Takip sürecinde klinik değerlendirmeler

Bu engellerin daha çok çalışma ve yeni yaklaşımlar sayesinde üstesinden gelinmesi durumunda kök hücre terapisi karaciğer hastalıkları için ana akım bir tedavi olarak kullanılabilir ve doktorlar tarafından önerilebilir.

ARTRİT

Artrit, eklemlerde ağrı ve iltihaplanmalara neden olan kıkırdak kondisyonlarını tarif etmek için kullanılan bir terimdir. En sık görülen türü kıkırdakın mekanik aşınmasına ve zayıf iyileşmeye bağlı oluşan Osteoartrit(OA) dir. OA, uzun süreli ve konvansiyonel tedaviler tarafından tamamen çözümlenmesinde zorluk yaşanan ve tamamen tedavi edilmediği halde hastada sürekli bir ağrı ve rehabilitasyon ihtiyacı doğurduğundan dolayı alternatif bir yaklaşım olarak kök hücre tedavisi önerilmiş ve rejeneratif tıp alanında büyük ilgi görmüştür.

HSC uygulanmasının kemik lezyonlarını azalttığı, kemik rejenerasyonunu arttırdığı ve dejeneratif kıkırdaktan vaskülerizasyon işlemini canlandırdığı kanıtlanmıştır. Günümüzde OA için MSC bazlı tedaviye büyük çalışma dalgaları yönelmiştir. OA için MSC tedavisi alanında cevaplanması gereken ana soru en iyi MSC kaynağı hakkında(Kemik iliği, adipoz doku veya göbek kordonu) yapılan tartışmadır. Tedavinin önündeki başka bir engel ise uzun süreli bir ölçümde gerekli sonuçları gösterememesidir. Günümüzde MSC bazlı tedavinin ana akım bir tedavi olarak değil, ilk basamaktaki tedavilerden(Eğitim, egzersiz ve vücut ağırlığı kontrolü) istenilen sonuçların alınmaması durumunda uygulanması gereken bir yaklaşım olduğu görüşü desteklenmektedir.

KANSER TEDAVİSİ

Kanser tedavisi özellikle kök hücre kullanımına hassas yaklaşılması gereken bir alandır. Bu alanda çalışan klinisyenler ve araştırmacılar hastaları etkisiz terapilerden ve henüz tanısı konulmamış hastaları malign tümör yayılmasından korumalıdır. Genel olarak bu alanda üç yaklaşım kullanılmaktadır.

- Ototolog HSCT'ler
- Stromal Vasküler Fraksiyon(SVF)
- Multipotent Kök Hücreler(MSC)

Allojenik HSCT'ler, hematolojik malignitelerin bastırılmasına ve katı tümörlere hedef alan ("graft-versus-tumor" etkisi denilen özel bir durum) donör lenfositleri üretme yeteneğine sahiptir. Kök hücre klinikleri özellikle bu tedaviyi tam olarak kanıtlanmamış olsa da önermektedir. Bu tedavinin günümüzde uygulanış şeklinin standart tedavilerden anlamlı derecede bir üstünlüğü olmadığına ve kayda değer bir farklılık görülmediğine dair yüksek kanıt değeri olan veriler bulunmaktadır. Bu durum kanser hastalarının uyarılması gereken bir durum olup bu tedaviyle ilgili verilerin tamamını açıklamadan reklam yapmak ve tıbbi onaylanmama durumunu belirtmemek yanlış söylemler olarak kabul edilir.

Geçmişte MSC bazlı tedavi pre-klinik çalışmalarda gerçekten umut verici sonuçlar göstermiştir. MSC'lerin özellikle ifade ettikleri kemokin reseptörleri sayesinde kanser bölgesine ulaşılmasında ve orada kanser hücreleri ile etkileşiminde faydalı olduğu gözlenmiştir. Fakat bu durum MSC bazlı tedavi için en büyük sorunu da beraberinde getirmektedir. Kanserli bölgeye ulaşan MSC lerin antitümör etkileri olmakla birlikte bir takım pro-tümör etkileri olduğu da gözlenmektedir. Bu etkilerin başında MSC'lerin doku çoğalmasını ve rejeneratif kapasitesini artıran kemokin salgısı teşvik etme ve anti-apoptotik faktörleri salgılamaya özellikleri gelmekte. MSC'lerin anjiyogenezisi baskılayan ve hücre siklusu arrestine sebep olan etkileri olsa da protümör etkileri göz ardı edilmemelidir ve özellikte tedavinin onkolitik virüs yaklaşımı ile uygulanması sayesinde olumlu sonuçlar alınan Faz 1 ve 2 çalışmaları bulunsada günümüzde hala devam eden tartışmalar söz konusudur.

Birlikte ele alındıklarında, geleneksel tedavideki ilerlemeler-kemoterapi, radyoterapi, ameliyatlar ve kök hücre temelli tedavi-kanser araştırma ve tedavilerinde inovatif ve büyüleyici bir dönem başlattı. Kök hücre temelli tedavi kanser tedavisi için yeni ve ilgi çekici bir iyileştirme yaklaşımı olarak düşünülmüşüne rağmen,preklinik çalışmalardaki protümör ve antitümör etkileri tanımlarken ortaya çıkan çelişkili sonuçlardan dolayı kanser alanında kullanılması engellenmiştir.

İNSAN PLURİPOTENT KÖK HÜCRE**TEMELLİ TEDAVİ: BÜYÜYEN BİR DEV**

hPSC'ler insan vücudunun farklı fenotipteki çeşitli hücrelerine farklılaşma yeteneği tartışılan, kendini yenileyebilen bir hücre tipi olarak tanımlanır. Başlangıçta hESC kullanılmak istenen hücre çeşidi olsa da bu koldan doğan etik tartışmalar ve getirilen kısıtlamalar daha uygun bir alternatif arayışını doğurmuştur, hESC'ler etkinlikleri verilerle desteklenmiş hücrelerdir fakat hPSC hücreleri bir alternatif olarak araştırılması devam etmektedir. Yirmi dört yıl önce başlamasından beri hPSC araştırmaları zaman içinde rejeneratif tıp, hastalık modelleme, ilaç taraması ve keşfi ve kök hücre temelli tedavideki uygulamalara doğru hızla gelişti.

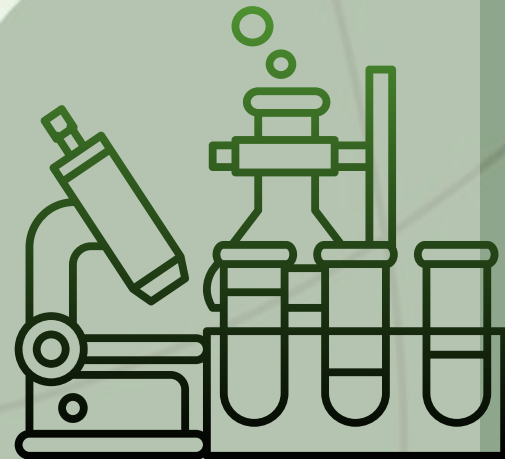
hPSC'lerin Klinik Uygulamaları Yirmi dört yıl önce başlamasından beri hPSC araştırmaları zaman içinde rejeneratif tıp, hastalık modelleme, ilaç taraması ve keşfi ve kök hücre temelli tedavideki uygulamalara doğru hızla gelişti.Klinik deneme ortamlarında hESC'lerin kullanımı, etik endişeler ve sıkı düzenlemeler ile kısıtlıdır ve sınırlı preklinik veriler iyileştirici potansiyeli destekler.Bununla birlikte insan hastalıklarının tedavide hESC temelli terapinin başarılı sonuçlarını kabul etmek önemlidir. 2012 ve devamında 2015'te yapılan çalışmalar bize hESC'ler kullanılarak üretilen retinal pigment epitelyumu(RPE) konusunda ilgi çekici veriler sunsa da hiPSC'ler kullanılarak üretilen RPE örneğinden istenilen sonuçlar yetersiz kalmakta ve daha fazla araştırma gerektirmektedir. RPE burada bir örnek olarak kullanılmış ve farklı dokular hakkında yapılan çalışmalar da benzer sonuçlar göstermiştir.

Günümüzde hPSC kökenli kardiyomiyosit kullanan ve devam eden iki klinik deneme sonuçları ticari kullanımda tedavileri onaylamak için çitayı kaldırmanın yolunu açarken aynı zamanda büyük ilgi de gördü. hPSC tabanlı tedavi kullanan klinik çalışmaların küresel eğilimlerin analizi, çalışmaların %77,1'nin gözlemsel olduğunu (hastaya hiçbir hücre uygulanmadı) ve çalışmaların yalnızca % 22,9'unun girişimsel tedavi olarak hPSC kökenli hücreleri kullandığını gösterdi. hiPSC'leri kullanan çalışmaların sayısı, hESC kullananlardan nispeten daha yüksek (%74,8 ' e %25,2). Gözlemsel çalışmaların çoğu ABD(%41,6) ve Fransa (%16,8) dahil gelişmiş ülkelerde yapılırken girişimsel çalışmalar Çin(%36,7), Japonya(%13,3) ve Güney Kore(%10) dahil Asya ülkelerinde yapılmıştır. İyileştirici araştırmalardaki eğilimler, hastalıklar açısından da açıktı. En çok çalışılan üç hastalık: oftalmolojik durumlar, dolaşım bozuklukları ve sinir sistemi hastalıklarıdır. Bununla birlikte hPSC'nin klinik uygulamalarının dünya çapında ilk hESC'lerin keşfedilmesinden bu yana çok az ilerleme kaydetmesi şaşırtıcıdır. iPSC'lerin hastalara uygulanmak üzere iyileştirici ajanlar olarak kullanılmasına odaklanan nispeten düşük sayıda klinik çalışma, stabil olmayan hiPSC genomuna, immünolojik reddetme ve tümör oluşumu potansiyeline atfedilebilir.

MEZENKİMAL KÖK/ STROMAL HÜCRE**TEMELLİ TEDAVİ: KÖKENLERİ****HEDEFE YÖNELİK TEDAVİYE DOĞRU DÜŞÜNMENİN ZAMANI GELMEDİ Mİ?**

Yaklaşık 55 yıl önce, fibroblast benzeri, plastik-yapışık hücreler, sonradan Arnold I. Caplan tarafından mezenkimal kök hücreler olarak adlandırıldı, ilk kez fare kemik iliğinde keşfedildi. Daha sonra koloni benzer yapılar için kemik/ retiküler dokuya, kırık ve yağa farklılaşabildiği, çoğaldığı gösterildi. Daha sonra stromal hücrelerin bu alt popülasyonunun kemik iliğinden deneysel olarak doğrudan kültürlemek ve adipositler, kondroblastlar ve osteoblastlara farklılaşmalarını uyarmak için protokoller oluşturuldu. O zamandan beri MSC'ler yağ dokusu(AT), göbek kordonu(UC) ve kanı, diş pulpası,amniyotik sıvı vb. dahil olmak üzere insan doku kaynaklarında bulundu ve bunlardan üretildi. MSC'leri standartlaştırmak ve tanımlamak için Uluslar arası Hücre ve Gen Tedavisi Topluluğu(ISCT) çoklu doku kaynaklarından türetilen MSC'ler için minimum tanımlama kriterleri belirler. Bunların arasında AT, BW ve UC'den türetilen MSC'ler insan klinik deneylerinde en sık çalışılan MSC'lerdir ve bu değerlendirmede tartışılacak olan MSC'lerin 3 ana kaynağını oluştururlar.

MSC'ler son 55 yılda hem pre-klinik hem de klinik çalışmalarla etkinlikleri açısından detaylıca incelenmiştir. Bu çalışmaların ana sonucu; MSC doku orijini, infüzyon yolu, dozu, uygulama süreci- ne olursa olsun - sonuçları genellikle klinik olarak ilgili sonuçları açısından nötr veya en iyi ihtimalle marjinal olarak pozitif olmasına rağmen MSC bazlı tedavinin güvenli olduğudur. Bu genel olarak kabul gören bir olgu olsa da hala cevaplanması gereken sorular vardır.



MSC DOKU KÖKENLERİNE VE TERAPÖTİK POTANSİYELE GENEL BAKIŞ

Genel olarak, MSC'lerin çok sayıda doku tipinden izole edildiği bildirilmektedir, ancak bu türlerin tümü iki ana kaynak altında düzenlenebilir: yetişkin ve perinatal kaynaklar. Yetişkin kaynaklı MSC'ler genellikle kök hücre nişleri adı verilen; kök salgı ve farklılaşma yeteneğini korumak için gerekli mikro çevreyi, büyüme faktörlerini, hücreden hücreye temasları ve dış sinyalleri sağlayan özel yapılarada bulunur. MSC'lerin perinatal kaynakları ise, UC, Wharton jölesi ve UC kanı ve plasenta yapıları (plasenta zarı, amniyon, koryon zarı ve amniyotik sıvı) gibi UC türeviden bileşenlerden oluşur. İki kaynaktan hücre eldesi de non-invaziv metodlarla yapılır (etik sınırlamalar içinde de olmak üzere).

Aslında, yetişkin veya perinatal kaynaklardan türetilen MSC'ler benzer morfoloji ve MSC'lerin temel özelliklerini sergilese de, çalışmalar bu hücrelerin de birbirinden farklı olduğunu göstermiştir. İmmünomodülasyon ve farklı MSC tiplerinin farklılaşması konularında yapılan çalışmalarda çakışan veriler elde edilmiştir ve bu konu daha fazla uzun vadeli araştırmaların yapılmasını gerektirmektedir.

MSC bazlı tedavideki en büyük endişe, bu hücrelerin uygulama sonrası kaderidir; özellikle intravenöz (IV) bir yolla sistemik uygulama veya dorsal pankreas uygulaması gibi dokuya özgü uygulamalarını içeren farklı teslimat yollarında. Tedavilerin altında yatan etki mekanizmaları hakkındaki anlayışımızı genişletmek için enjeksiyondan sonra bu hücrelerin dağılımını anlamak önemlidir; ayrıca bu bilgi, bu hücreleri klinik çalışmalarda kullanmadan önce yetkili kuruluşlar (Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) veya Avrupa'daki ileri tedavi tıbbi ürünlerinin düzenlenmesi, No. 1394/2007) tarafından istenmektedir. Çeşitli etiketleme tekniklerini kullanan klinik öncesi veriler, MSC'lerin hücrelerin yanlış farklılaşmasına yol açabilecek istenmeyen yönlendirmelere ve uygunsuz tümör oluşumuna sahip olmadığını gösteren önemli bilgiler sağlar.

Bugüne kadar, farklı deneme aşamalarını kapsayan 1426 kayıtlı klinik çalışma, MSC'leri terapötik amaçlar için kullanmıştır. Çok sayıda klinik öncesi çalışma ve klinik çalışmaların yürütülmesindeki ilerlemeler tarafından desteklendiği gibi MSC'lerin sinir sistemi ve beyin bozuklukları akciğer hastalıkları, kardiyovasküler rahatsızlıklar, yara iyileşmesi de dahil olmak üzere çok sayıda hastalığın tedavisinde etkili olduğu kanıtlandı. MSC tabanlı tedavinin sonuçları, bu hücrelerin test edilen çoğu durumda güçlü güvenlik profilleri ve olumlu sonuçlar sergilediği sonucuyla birlikte birçok yoğun derlemeye ve sistematik analize konu olmuştur. Fakat, hangi hücre kaynağının hangi hastalıklar için kullanılması gerektiği hala bilinmemektedir, MSC'lerin kaynaklarından bağımsız olarak yararlı etkiler sergiledikleri görülmektedir. MSC'lerin klinik potansiyellerini gösterdikleri en etkileyici örneklerden biri edinsel beyin ve omurilik hasarı tedavisi için yeni bir yaklaşım oluşturma potansiyelini göstermeleridir. Ufak hasta popülasyonları ile yapılan klinik çalışmalarda özellikle İnme, Serebral Palsi, Multipl Skleroz ve Otizm Spektrum Bozukluğu konusunda yapılan çalışmalar öne çıkmış; daha çok araştırma gerektirse de etkileyici sonuçlar ve gelişmeler raporlanmıştır.

EDİNİLMİŞ BEYİN VE OMURGA YARALANMALARININ TEDAVİSİNDE BM-MSC'NİN ÖNERİLEN MEKANİZMASI

Kemikler, omurgalı iskeletin bir parçasını oluşturan karmaşık yapılardır ve HSC'lerden kan hücrelerinin üretiminde hayati bir rol oynarlar. Çoğu omurgalı organının işlevlerine benzer şekilde, kemik işlevi, bileşenleri tarafından ve AT'den ve adrenal bezlerden, paratiroid bezlerinden ve sinir sisteminden gelen uzun menzilli sinyallerle sıkı bir şekilde düzenlenir.

CNS, istemsiz tepkileri; sempatik sinir sistemi, parasempatik sinir sistemi ve somatik sinir sistemi yoluyla gelen istemli tepkilerden oluşan otonom sinir sistemi (ANS) aracılığıyla kontrol eder. ANS, BM kök hücre nişlerini sıkı bir şekilde düzenleyen nörotransmitterleri iletmek için hematopoietik aktivite bölgelerine ulaşarak BM boşluğunun derinliklerine nüfuz eder. 333 BM mikro ortamı, BM-MSC'ler de dahil olmak üzere özel hücrelerden oluşan HSC nişlerinin bakımına katılan çeşitli hücre tiplerinden oluşur. stromal hücre kaynağı faktör-1 (SDF) olarak da bilinir) sirkadiyen ekspresyonunda bir azalmaya yol açar. -1) Nestin+/NG2+ BM-MSC'ler tarafından, HSC'lerin periferik kan dolaşımına salgılanmasıyla sonuçlanır. 334,335 Aslında, BM-MSC'ler HSC pasifliğinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar ve arteriyoller ve sempatik sinir sistemi sinir lifleri ile yakından ilişkilidir. HSC pasifliğinin düzenlenmesi ve sürdürülmesinde doğrudan yer alan Nestin eksprese eden BM'deki BM-MSC'lerin tükenmesi, HSC'lerin periferik kan dolaşımına ve dalağa mobilizasyonuna yol açar. BM-MSC'lerin SDF-1 üretme yeteneği, nöronal koruyucu işlevleriyle yakından ilişkilidir. 338 SDF-1, CNS'de nöronal hayatta kalma ve proliferasyon gibi çok çeşitli yolları ve işlevleri düzenleyen bir kemokin alt ailesinin bir üyesidir. Hasarlı beyinde, SDF-1 bir kök hücre hedef sinyali olarak işlev görür ve edinilmiş immün yeterlilik sendromunda (AIDS), SDF-1'in apoptozu önleyerek hasarlı nöronların korunmasında rol oynadığı bildirilmiştir.

Mevcut veriler, SDF-1'in hasarlı nöronlarda akson büyümesinin rejenerasyonu için yol gösterici sinyal görevi gördüğünü ve spinal sinir rejenerasyonunu geliştirdiğini desteklemektedir. Bu nedenle, BM-MSC'lerin nöronal ortama yanıt olarak SDF-1'i eksprese etme yeteneği, BM-MSC'lerin nörodejeneratif hastalıkların tedavisinde potansiyel terapötik etkinliğini açıklayabilen benzersiz bir nöronal koruyucu etki sağlar.

Sistemik uygulamadan sonra eksojen MSC'lerin göçü beyne, moleküllerin ve hücrelerin geçişini kısıtlamak için CNS endotel hücreleri tarafından oluşturulan seçici bir bariyer olan fiziksel kan-beyin bariyeri (BBB) ile sınırlıdır. BBB boyunca moleküler hareket mekanizması iyi kurulmuş, ancak kök hücrelerin BBB'yi nasıl atlayıp beyne ev sahipliği yaptığı belirsizliğini koruyor.

Beyin hasarı, felç veya serebral palsi gibi belirli yaralanmalar veya iskemik olaylar sırasında, BBB korumasının bütünlüğü ve etkinliği tehlikeye girer ve bu da, interendotelial boşlukların geçici oluşumu yoluyla paraselüler taşıma yoluyla BBB boyunca MSC göçüne izin verir.

Bu süreç, endotelial bazal membranı bozan ve BM-MSC'lerin beyin ortamına girmesine izin veren matris metalloproteinazların (MMP'ler) salgılanmasıyla kolaylaştırılır. BM-MSC'ler, travmatik beyin hasarında tehlikeye atılmış bir BBB'nin etkilerini iyileştirdiği gösterilen matrix metalloproteinaz-3'ün (TIMP3) doku inhibitörünün salgılanması yoluyla BBB'nin bütünlüğünü de düzenleyebilir.

BM-MSC'lerin nörodejeneratif koşullarda terapötik uygulamaları, aksonal ve fonksiyonel remiyelinizasyon süreçlerinde BM-MSC katılımının gösterilmesiyle önemli ölçüde artmıştır. Remiyelinizasyon oligodendrositler, nöronlar ve miyelin kılıfları nöronal dejeneratif hastalıklardan korumak için insan merkezi sinir sisteminde kendiliğinden gerçekleşen bir yenilenme sürecidir. Remiyelinizasyon, demiyelinizasyon ve nöronal yıkımla aksonal dejenerasyonu sınırlandıran nörokoruyucu bir süreç olarak düşünülebilir. İmmün düzenleyici fonksiyonlar bakımından, insan BM-MSCs'lerinin SCI veya beyin iskemisine maruz kalan immünokompetan farelere uygulanması, BM-MSCs'lerin nörolojik hasara karşı kısa süreli nöronal koruyucu fonksiyon sergilediğini gösterdi.

Sonraki araştırmalar BM-MSC'lerin konak mikrogliya/makrofajlarla doğrudan iletişime geçtiğini ve onların fenotipik polarizasyondan aksonal uzama ve nöronal ağların yeniden yapılanmasında önemli rol oynayan alternatif aktive mikrogliya/makrofajlara (AAMs) dönüşme yeteneğini gösterdi. Ayrıca başka çalışmalar AAMs'nin doğrudan hasarlı spinal korda uygulanmasının aksonal yeniden büyüme ve fonksiyonel gelişmeyi indüklediğini gösterdi. AAMs'in aktivasyonunda, BM-MSCs'in kemokin bağımlı mekanizması ve hasarlı alanlarda artan aksonal rejenerasyonun kanıtlanmasına rağmen, BM-MSCs ve bu fenomenlerden sonuçlanan hedef hücreler arasındaki iletişimin doğrudan mekanizması anlaşılmalıdır ve daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

DESTEKLER

Son on yılda; hava kirliliği, sigara içme davranışı, nüfus yaşlanması ve son zamanlarda (2019) ortaya çıkan koronavirüs hastalığı (COVID-19) gibi solunum virüsü enfeksiyonları nedeniyle solunum yolu hastalığı insidansında önemli artışlar gözlenmiştir ve bu da dünya çapında halk sağlığı ve sağlık sistemleri üzerinde önemli yükler açmıştır. Bronkopulmoner displazi (BPD), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) dahil olmak üzere solunum yolu inflamatuvar hastalıkları son zamanlarda çocuklarda ve erişkinlerde üç yaygın akciğer hastalığı olarak ortaya çıkmıştır. Geleneksel tedaviler; hasarlı hava yolunun, alveoler sıvı klirensinin ve inflamatuvar yanıtın neden olduğu diğer zararlı etkiler üzerinde sınırlı etkileri olan semptomları; yüzey aktif maddeleri, yapay solunum desteğini, mekanik ventilasyonu ve antibiyotik/antiinflanmatuar ilaçları kullanılarak hafifletmeye ve hastalığın ilerlemesini önlemeye odaklanmıştır. MSC'ler yaralanmaları azaltma potansiyeli gösteren ve yaralanma sonrası akciğer iyileşmesine yardımcı olan immünomodülatör yetenekleri ile bilinir. ClinicalTrials.gov verilerine göre, 2017'den bugüne kadar BPD, KOA ve ARDS dahil ancak bunlarla sınırlı olmamak üzere akciğer hastalıklarının tedavisinde MSC'lerin kullanılmasını test eden 159 çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, solunum yolu hastalıklarının tedavisinde alternatif bir yaklaşım olarak MSC'lerin özellikle de "hazır" ve allojenik bir kaynak olarak UC'den elde edilen MSC'lerin kullanımında bir eğilim olduğunu göstermektedir. Daha büyük kohortlar ve hasta popülasyonları ile yapılan çalışmalar gerekse de tedavinin işe yarar olduğu ve olumlu sonuçlar elde edildiği gözlenmiştir.

SOLUNUM HASTALIKLARI VE AKCIĞER FİBROZU TEDAVİSİNDE UC-MSCS'İNİN ÖNERİLEN MEKANİZMASI

AT-MSCs VE BM-MSCs'e karşı, UC-MSCs daha düşük major doku uyumluluğu kompleksi I (MHC I) ekspresyonuna sahip olup, MHC 2 ekspresyonu yoktur ki bu durum immün rejeksiyon komplikasyonlarını önler. Dahası, UC doğum sonrası artık üretimi olarak düşünülünce, non-invaziv koleksiyon opsiyonu ile elde etmesi ve kültürlenmesi daha kolaydır. UC-MSCs'in bu avantajları onları özellikle COVID-19'un şahlanması yaptığı bu dönemde, satışa hazır ürün olarak, akciğer hastalıkları tedavisinde kullanımına katkı sağladı. BPD, COPD, ARDS, COVID 19'a bağlı ARDS'da içeren sayısız akciğer hastalığı UC-MSCs'in kullanım alanına girmektedir.

BPD'de prematüre infantlar alveolarizasyon sürecinden önce doğar, bu da akciğer gelişimi ve alveolar olgunlaşmanın arrest olmasıyla sonuçlanır. IV yoluyla uygulama sonrasında, eksojen UC-MSCs'in büyük çoğunluğu gelişmemiş akciğere ulaşır ve hücre-hücre etkileşimi mekanizması yoluyla immün hücrelerin immün düzenleyici özelliklerini uygulaması için onlarla doğrudan etkileşime girer. UC-MSC, bağışıklık sistemini düzenleyerek; olgunlaşmamış akciğerdeki inflamatuvar cevabı azaltır ve buna ek olarak VEGF ve hepatosit büyüme faktörleri (HGFs) üretimi, anjiyogenez ve akciğer olgunlaşmasını artırma gibi yetenekleri vardır.

KOA, akciğer hiperinflamatuvar reaksiyonlarındaki artış, akciğer fonksiyonunu tehlikeye atma ve artan akciğer fibrozu gelişimi ile karakterizedir. UC-MSCs'in KOA'ya tepki için katkı mekanizması inflamatuvar düzenlemedir. İnflamasyon düzenleme yeteneklerine ek olarak, UC-MSCs bakteriyel büyümenin inhibisyonu ve Psödomonas aeruginosa enfeksiyonu sırasında antibiyotik direnç hafifletilmesi yoluyla antimikrobiyal etki gösterir. Konak immün yanıtı ve UC-MSCs'in antimikrobiyal etkilerinin komibe edilmesi; inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyonların KOA açısından önemli morbidite ve mortalite risk faktörü olduğundan, KOA alevlenmelerinin tedavi ve önlenmesinde etkili olabilir. Rejeneratif fonksiyonlar açısından UC-MSCs, akciğerde anti-fibrozu etkiyi sağlayarak, alveolar epitelyal hücrelerin hareketi ve çoğalmasını hızlandırır.

ARDS'de özellikle COVID-19 ilişkili durumda proinflamatuvar sitokinlerin örneğin IL-1Beta, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, bFGF, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), GM-CSF, IFN-Gamma ve TNF Alfa plazma seviyelerinin artışı ile başlar. Bu sitokinlerin plazma konsantrasyonlarındaki bu önemli artış COVID-19 ilişkili ölümlerin en sık sebebi olan sitokin fırtınası gelişimini gösterir.

UC-MSC'ler ve makrofajlar, monositler ve T hücreleri gibi bağışıklık hücreleri arasında hücreden hücreye etkileşimler ile düzenlenen bağışıklık modülasyonu işlevlerine ek olarak, UC-MSC'ler işlevlerini büyüme faktörleri, sitokinler ve eksozomların sekresyonu gibi parakrin etkilerle uygularlar. UC-MSC'lerin pulmoner hastalıklar ve pnömoni tedavisinde çeşitli potansiyel mekanizmaları vardır. Bunlar immün hücre fonksiyonlarının regülasyonu, alveolar sıvı temizliği ve protein permeabilitesini geliştirmek, endoplazmik retikulum stresini modüle etmek ve pulmoner fibroz oluşumunu azaltmaktır. Bu tartışmalar yüzünden, UC-MSC'ler pulmoner hastalıkların tedavisinde hem pediatrik hem de yetişkin hastalar için uygun adaylar olarak önerilmektedir.

ENDOKRİNOLOJİK HASTALIKLAR, ÜREME SİSTEMİ HASTALIKLARI VE CİLT YANIKLARININ TEDAVİSİNDE AT-MSC'LERİN ÖNERİLEN MEKANİZMALARI

İnsan AT'si (Adipoz doku) ilk başlarda enerji depolaması için bir pasif rezervuar daha sonra da cinsiyet hormonu metabolizması için önemli bir alan, endokrin faktörlerin (adipsin ve leptin gibi) üretimi ve bioaktif peptidler olan adipokinlerin sekresyon kaynağı olarak görülmüştür.

(413) Şuanda açıkça görülüyor ki AT; karışık, metabolik ve endokrin organ olarak oldukça aktif, çok sayıda farklı biyolojik özelliği yönetmektedir. Adipositlere ek olarak, AT hematopoietik türetilmiş progenitor (öncül) hücreler, bağ doku, sinir doku, stromal (mezenkimal) hücreler, endotelial hücreler, MSC'ler ve perisitler içerir. AT-MSC'ler ve perisitler kendi perivasküler lokasyonlarından vücut boyunca yenilenme ve doku rejenerasyonuna yardımcı olmak için ayrılırlar.

Diyabetik koşulların tedavisinde otolog AT-MSCs'lerin kullanımı uygun değildir, çünkü AT-MSCs'lerin fonksiyonları diyabetik koşullar tarafından doğrudan değiştirilmiştir bu da hücre-bazlı tedavide verimliliklerini düşürür. Preklinik çalışmalar ve klinik deneyler MSC'lerin genel, AT-MSCs'lerin ise özellikle POF yönetimindeki iyileştirici etkilerinin yumurtalıklar üzerinde verim artırıcı ve gelişmiş rejenerasyon etkisini öne serdi.

MSC'lerin terapötik etkilerini gösterdikleri mekanizmalardan biri, "homing" olarak bilinen bir süreç olan yaralanma bölgelerine göç etme yetenekleridir. Çalışmalar farklı kaynaklardan gelen MSClerin yaralanmış ovaryumun farklı kompartmanlarına göç edebilme yetenekleri olduğunu gösterdi.

AT-MSC'ler bir endokrin organdan geldiği için sinyalleri algılama ve tekal katmanına göç etme yeteneği beklenir. Son zamanlarda, AT-MSC'lerin oksidatif stress ve inflamasyonu azaltarak AT-MSC'lerin fare yumurtalıklarının yapısını ve işlevini iyileştirebildiğini gösterdi ki bu POF tedavisinde AT-MSC'lerin mekanizmasını destekleyen temel verileri sağladı.

Son on yılda, kronik cilt yaralarının ve cilt rejenerasyonunun tedavisinde AT-MSC'lerin kullanıldığı klinik denemelerin sayısı, cilt iyileşme süreçlerinin iyileştirilmesini, yara izi oluşumunun azaltılmasını ve cilt yapısının ve kalitesinin gelişmelerini destekleyen verilerle katlanarak artmıştır. Farklılaşma yeteneği, neovaskülarizasyon, anti-apoptoz ve immünolojik regülasyon dahil olmak üzere AT-MSC'lerin kökeni ile doğrudan bağlantılı birkaç mekanizma vardır. AT, deri katmanlarının hemen altında yer alan bağ ve destekleyici bir dokudur. AT-MSC'ler adipositlere, endotel hücrelerine, epitel hücrelerine ve kas hücrelerine farklılaşma konusunda güçlü bir yeteneğe sahiptir. AT-MSC'lerin adipojenik farklılaşması, MSC özelliklerini tanımlayan üç mezoderm kökünden biridir ve AT-MSC'ler, BM- ve UC-MSC'lere göre bu yeteneği barındıran en iyi MSC tipi olması muhtemeldir.

Bu nedenle insan vücudunda endokrin bir organ olarak AT ve AT-MSC'ler dahil olmak üzere, türevi kök hücreleri, üreme bozuklukları ve cilt hastalıklarının tedavisinde büyük potansiyel göstermiştir. Bu potansiyelleri, doku homeostazı, anjiyogenez, anti-apoptoz ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde AT-MSC'lerin doğası ile doğrudan ilişkili mekanizmalar tarafından desteklenir.

MSC-TABANLI TERAPİLER İÇİN MEVCUT ZORLUKLAR

Geçtiğimiz on yıllar boyunca, MSC tabanlı araştırma ve terapi, bağışıklık önleme, hasat için çeşitli doku kaynakları, izolasyon kolaylığı, hızlı genişleme ve "hazır" ürünler olarak kriyoprezervasyon gibi avantajları nedeniyle muazzam ilerlemeler kaydetti. Bununla birlikte, MSC tabanlı tedavinin güvenlik profilini ve etkinliğini daha da artırmak için birkaç önemli zorluğun ele alınması gerekmektedir.

Bize göre, MSC tabanlı tedavinin en önemli zorluğu, bu hücrelerin uygulama sonrası kaderi, özellikle de bazı hastalıkların tedavisinde allojenik hücrelerin uzun süreli hayatta kalmasıdır. Bildirilen veriler, MSC'lerin çoğunun akciğerde tutulduğunu ve hızla dolaşımından ayrıldığını doğrulasa da, MSC'nin neden olduğu doğuştan gelen bağışıklık saldırısı ile ilişkili olduğu kanıtlanan infüzyon sonrası (ani kan aracılı inflamatuvar reaksiyon olarak adlandırılan) emboli olaylarının ortaya çıkmasına dikkat çekildi. İlgili diğer zorluklar, aşlanmış hücrelerin hedef arama yeteneği, hastalara infüze edilen ölü hücrelerin sayısıdır. Son olarak, bu derlemede sunulan hipotez, aynı zamanda, gelecekteki çalışmalar için şu soruyu cevaplamak için önerilen, alanın büyük bir zorluğudur: "MSC kaynaklarının alt uygulamaları üzerindeki etkisi nedir?".

ŞU ANKI HİPOTEZİN KISITLAMALARI

Bu derlemede öne sürülen hipotez; yayınlanmış klinik girişimler sonucunda iyileşmiş hasta sayısına; beyin hastalıklarının, akciğer hastalıklarının ve endokrinolojik hastalıkların tedavisinde görev almış yazarların kanıtlanabilir deneyimlerine ve her bir MSC sınıfının downstream uygulamalarda potansiyelini en iyi gösterebildiği mekanizmalara dayanarak yapılmıştır. Ancak, geçmişte farklı kaynaklardan elde edilen MSC'lerin aynı hastalığı tedavi etmede etkililiğini araştırılan sınırlı sayıda çalışma, hipotezimizi kanıtlamak üzere yaptığımız analizin gücünü azaltmıştır. MSC temelli tedaviler hala erken aşamalarında olmakla beraber, tartışmalar ve anlaşmazlıklar konuyu çevrelemeye devam etmektedir.

Bu anlaşmazlıklardan birkaçı; MSC'lerin ismi (mezenkimal stromal hücreler, ya da tıbbi işaretçi hücreler), tüm hastalıkların tedavisinde kullanılacak tek bir "sihirli kök hücre" tipinin varlığı, büyük ölçekte yapılan klinik çalışmalardan alınan çelişkili sonuçlar ve resmi olmayan, onaylanmamış kök hücre terapilerinden ve kliniklerinden doğan güvenlik sorunlarıdır.

Bundan dolayı, hipotezimizi öne sürmemizin şu andaki amacı gelecekteki araştırmacıları ve klinisyenleri, hipotezimizi kanıtlamak veya yanlışlamak yönünde teşvik etmektir. Bu sayede gelecekteki araştırmacılar MSC temelli çalışmaların kullanımını mutlak çalışma sonuçlarına dayanarak destekleyebilir ve "tüm hastalıkların tedavisi için tek bir hücre tipi" varlığı konusunu netleştirebilir.

Çalışmanın kısıtlamalarından bir diğeri de, bu çalışmada da tartışıldığı üzere, MSC temelli rejeneratif tıp alanındaki bilginin kapsamıdır. İlk olarak, yukarıda bahsedilen ve tedavisinde MSC temelli tedavi sıkça kullanılan hastalıklar dört ana kategoriye indirgenmiştir. Bu kategoriler: sinirsel, pulmoner, kardiyovasküler ve endokrinolojik hastalıklardır. Aslında bu çalışmada tartışılmayan ve hipotezimize dahil edilmeyen bazı hastalıklar da (ör. karaciğer sirozu, kemik yenilenmesi, plastik cerrahi, otoimmün hastalıklar vs.) MSC tedavisinden büyük yarar elde etmektedir.

Bu makalede, sinirsel hastalıklar, endokrin bozukluklar, üreme bozuklukları, cilt yenilenmesi, bronkopulmoner displazi ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili en son yayınlanmış klinik çalışmalardan veriler toplanmıştır. Rejeneratif tıp alanının ve MSC temelli tedavinin, aktif bir şekilde tartışılmaktan büyük yarar sağlayacağına ve bu sayede MSC alanındaki bilginin önemli derece artacağına inancımız tamdır. Bu derlemede bahsi geçen ve doğru olduğu kabul edilen mekanizmaya dayanarak, birkaç temel mekanik sorun ve problemin gelecekte çözülmesi gerektiğine inanmaktayız:

Tasdiklenmiş ve gösterilmiş olan etki mekanizması, MSC'lerin downstream uygulamalarında doku kökenlerinin önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Buna göre belli hücre kaynaklarından üretilen MSC'lerin de orijinal doku kaynağına özgü ya da bu kaynaklarda daha etkin olan belli işlevlere sahip olması gerekli mi?

Moleküler işleyişin MSC'lerden belli faktörlerin salınmasına dayanıyor olduğu hipotezine göre, farklı kaynaklara sahip MSC'lerin nasıl aynı hastalığa sahip bireylerde benzer şekilde fonksiyon gösterebildiğini anlamak için yara ortamına özel uyaranları tanımlamanın gerekliliği. Ve belli bir kaynaktan elde edilen MSC'lerin diğer kaynaklardan elde edilen eşdeğerlerine kıyasla daha güçlü etkilere sahip olup olmadığı. Genetik materyal üzerinde oynama yapmak suretiyle, tüm hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek fonksiyon bakımından eşdeğer "evrensel" MSC'ler oluşturulabilir mi?

Perinatal veya yetişkin dokularından köken alacak yeni MSC kaynakları vücudumuzdaki belli hücrelerin doğal mekanizmalarını daha iyi bir şekilde uyarabilir, ve bu sayede MSC temelli tedaviler için daha iyi bir yol oluşturulabilir mi?

Klinik bakış açımıza göre bu derlemede esas önerilen şey; Uygulama yaparken MSC'leri kaynaklarını göz ardı ederek kullanmayı bırakmak, bunun yerine MSC kaynaklarını hücrelerin kullanılacağı yerlere göre eşleştirmek ve tüm hastalıkların tedavisinde tek bir kök hücre tipi kullanmak yerine hastalıklara spesifik hücre kaynakları kullanmaktır. Farklı kaynaklara sahip MSC'ler, aynı hastalığın tedavisinde etkinliklerini bir miktar koruyor olsa da, hastalığa spesifik özel kaynaklardan alınacak MSC'lerin transplantasyonu konusu daha derin bir şekilde araştırılmalıdır ve çok merkezli, rastgele, plasebo-kontrollü faz 2 ve faz 3 klinik çalışmalar ile yeni protokoller belirlenmelidir.

The EBMT/EHA CAR-T CELL Handbook

SCAN ME



Çeviri ekibi olarak ilk yarıyıl üzerinde özenle çalıştığımız kitabımız hakkında sizlere bilgi vermektен onur duyuyorum. Kitap 5 kısımdan oluşuyor ve Car-T hücreleri hakkında son derece kıymetli bilgiler içeriyor. İlk kısımda Kimerik Antijen Reseptörlerinin yapı ve mekanizması hakkında, bu reseptörlerin tanıyacağı tümör antijenleri hakkında ve bu reseptörlerden kaçan tümörler hakkında bilgi sahibi oluyoruz. İkinci kısımda ise bu Car-T hücrelerinin üretimi, taşınması, saklanması, dağıtımı ve hastalara ulaşımındaki uzun ve kapsamlı sürecin içerisine dalyoruz. Üçüncü kısımda bu hücrelerin hangi hastalıkların tedavi sürecine dahil olabileceğini tartışırken dördüncü bölümde de tedavi sonrası bu hastaların bakımı ve oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi hakkında bilgi sahibi oluyoruz. Kitabın son bölümünde ise bu hücrelerin elde ediminde rol alan kuruluşlardan, tedavi sürecinde yer alan hemşirelerin, eczacıların, sağlık personelinin eğitiminden ve hastaların bu süreçteki sorularından ve geri bildirimlerinden bahsedilmektedir. Buradan da anlayacağımız üzere kitap Car-T hücrelerinin üretiminden hastaya ulaşma sürecine kadar her aşamayı son derece detaylı olarak ele almıştır. Bu da bize konu hakkında son derece geniş çaplı bir ağ sunuyor. Kitabın tüm kısımlarına websitemizden ve yandaki QR kodu okutarak ulaşabilirsiniz. Keyifli okumalar dileriz.



Şeyma YALÇIN
TÜRKKÖK Çeviri Ekibi Koordinatörü



BEBEKLERDE BEYİN HASARINA YENİ YAKLAŞIM, BURUN DAMLASI İLE TEDAVİ

Hollandalı bilim insanları, felç geçirdikten sonra beyin hasarı yaşayan yeni doğmuş bebekleri, burun damlası yoluyla verilen kök hücre sayesinde tedavi eden yeni bir yöntem geliştirdi. Araştırma 2010 yılında başladı. Utrecht hastanesine göre, araştırmacıların çok azı bunun işe yarayacağına inanıyordu.

Fakat Utrecht Üniversitesi Tıp Fakültesi uzmanları tarafından yapılan araştırmada, burun damlalarının beyindeki hasarlı bölgeye birkaç saat içinde ulaştığı belirlendi.

“Rejeneratif tıp bu klinik ihtiyaçta rol oynayabilir” diyor Nijboer. O ve meslektaşları, kemik iliği ve göbek kordonundaki kök hücrelerin beyni onarmaya teşvik edebildiğini keşfettiler. Ancak yeni doğmuş bir bebek için kesinlikle beyne enjeksiyon en iyi seçenek değildir, bu nedenle Nijboer ve meslektaşları başka uygulama yolları arıyorlardı. “Kök hücreleri burun damlalarıyla da uygulayabileceğimizi keşfettik. Hasarlı veya iltihaplı beyin hücrelerinin ürettiği maddeler, kök hücreleri beyne 'çeker'. Sonuç olarak, kök hücreler ihtiyaç duydukları yere kendiliğinden göç ederler. Orada iltihaplanmayı engeller ve daha sonra hastanın beyindeki kendi kök hücrelerini iyileşmeleri için uyaran büyüme faktörlerini serbest bırakırlar”

Doç. Dr. Cora Nijboer, hasarlı beynin, kök hücreleri doğru yere çeken bir tür acil durum sinyali verdiğini söylüyor. Hollandalı uzmana göre, kök hücrelerinin ulaştığı felçli beyin, kendi kök hücrelerinin onarım mekanizmasını harekete geçiren bazı maddeler üretmeye başlıyor.

Neonatoloji Profesörü Manon Benders şunları ekliyor: "Yenidoğanlarda bu iyileşme özellikle şu anda mümkün çünkü hamileliğin üçüncü üç aylık döneminden ve yaşamın ilk aylarından itibaren beyin ve beyindeki ağlar hâlâ tam büyüme/gelişme halinde. Hasarlı dokuda kalan hayati bağlantıları onarabilirsiniz. Biz buna nöroplastisite diyoruz.”

Araştırma kapsamında, beyin enfarktüsü teşhisi konan yeni doğmuş 10 bebeğe burun damlaları yoluyla bir doz kök hücre verildi.

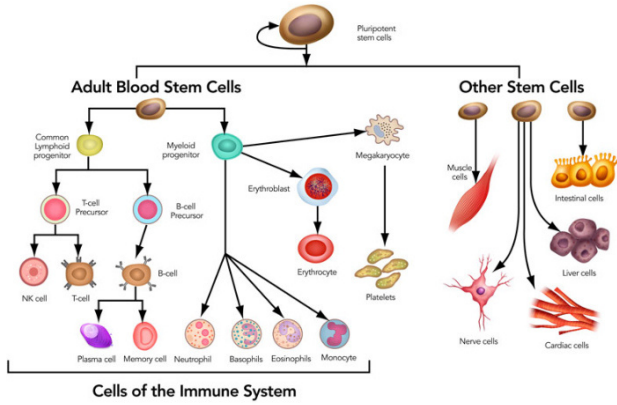
Utrecht'teki Wilhelmina Çocuk Hastanesinin Neonatoloji Polikliniği'nde izlenen bebeklere, yaklaşık 3 aylıkken yeni bir beyin taraması (MRI) yapıldı ve beyindeki hasarın ne kadar kaldığı incelendi. Araştırma sonunda, burun damlası yoluyla kök hücre verilen bebeklerdeki beyin hasarı konusunda olumlu gelişmeler saptandı.

Araştırmaya katılan neonatoloji uzmanı Prof. Dr. Manon Benders, Hollanda medyasına, daha kesin sonuçlar için yenidoğanları içeren daha büyük bir çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu belirterek "Bebek beyinlerinin iyileşmesi mümkün, çünkü genç beyinler hâlâ gelişiyor" dedi.

Kök Hücre ve Etik

James Thomson' un başında olduğu ekibin, 1998 yılında kök hücreleri ilk kez embriyodan ayırıştırıp laboratuvar ortamında yaşattıklarını açıklamasından sonra bilim camiası kök hücrenin yaratacağı mucizeleri ve tıpta devrim niteliğinde gelişmeler yaşanacağını düşünmekteydi.

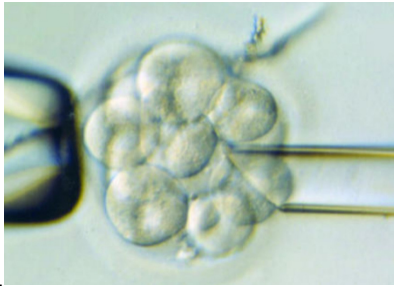
Stem Cell Self Renewal & Differentiation



Bütün hücelere dönüşebilen kök hücre sayesinde insan gelişimi ve farklılaşmasının temel mekanizalarını anlamamız yanı sıra diyabet, omurilik yaralanması, Parkinson hastalığı, Alzheimer ve Miyokard enfarktüsü gibi hastalıkların tedavi edilmesi bilim dünyasını heyecanlandırdığı gibi hasta ve hasta yakınlarında da büyük umutlar yeşertmiştir.

Göbek kordonu kanı, kemik iliği ve diğer somatik hücreler de dahil olmak üzere kök hücre araştırması ve tedavisi için toplanan ve kullanılan hücrelerin türlerine bağlı olarak özel hususlar vardır. Bu hususların birçoğu farklı literatürlerde

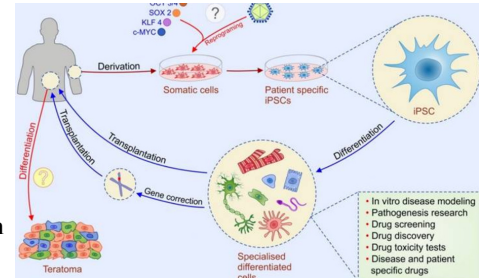
tanımlanmıştır, ancak bunları toplu olarak gözden geçirmek, kök hücre araştırması için insan dokusunun kullanımıyla ilgili bazı kesişme endişelerini ortaya koymaktadır. Ayrıca, endişelerin ve belirli hücre tiplerine göre nasıl yönetildiklerinin farkında olmak, diğer hücre tipleri için yararlı dersler ve analogiler sağlayabilir. Kordon kanı toplama ile ilgili bazı kişiler tarafından yapılan bir varsayım, plasentanın plasenta ve kordon kanı kullanımı dışında atık olarak kabul edileceğidir. Bu, dünyanın bazı bölgelerindeki insanların çoğunluğu için doğru olsa da diğerlerinde doğru olmayabilir.

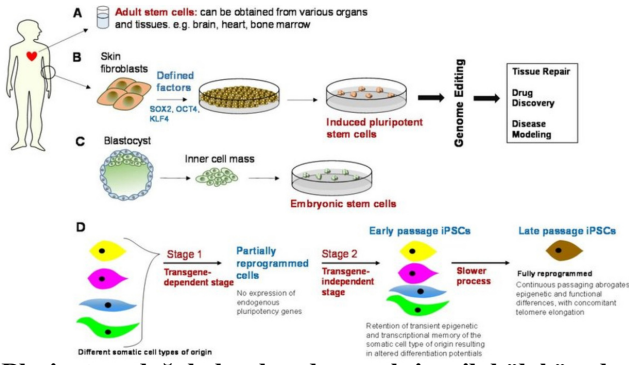


Örneğin, bazı kültürlerde, plasenta doğumdan sonra anne tarafından yutulabilir veya gömme veya kuruma işlemini içerebilecek çeşitli törensel uygulamalarda kullanılabilir. Bu tür kültürel kaygılara ek olarak, hamile kadınlar ve donörler için ek etkiler vardır. Kemik iliğinin toplanması, donör için belirgin ağrı ve riskler oluşturur. Riskler, anestezi ile ilgili olanları fiziksel hasar içerir. Ayrıca, transplantasyonda kullanılmak üzere kemik iliğinin toplanmasını içeren ve önemli etik soruları gündeme getiren bir dizi vakayla karşılaşmıştır. Örneğin, bağış yapması istenen ancak bunu yaparken kendini rahat hissetmeyen veya ailesiyle paylaşmak istemediği bağışın bazı tıbbi kontrendikasyonlarını (HIV pozitif olmak gibi) bilen akrabayı düşünün. Böyle bir kişi bağışçı olmaya uygun olmasa da bu özel bilgilerin nasıl ele alındığı, potansiyel bir bağışçı olduğuna inanılan kişi ve klinisyenler için zor olabilir. Ayrıca, bir çocuğun kemik iliği naklinden faydalanmak için kardeşine uygun bir donör olacağı umuduyla tasarlandığı ünlü Ayala vakasını da düşünün. Sonuçta başarılı bir nakil oldu. Ancak bu dava ve benzerleri, çocuk olan kardeş donörlerin uygun kullanımı ile ilgili önemli konuları gündeme getirmektedir. Ayrıca, kemik iliği bağışçıların tanımlamak için kullanılan sistemler, özellikle ırksal ve etnik azınlık topluluklarının üyesi olan hastalar için uygun bağışçı sağlama yeteneği açısından, adalet veya hakkaniyet ile ilgili bir dizi konuyla ilişkilidir.

Kök hücre terapisindeki dönüm noktası, bilim adamları Shinya Yamanaka'nın Kazutoshi Takahashi ile, çok güçlü yetişkin kök hücreleri pluripotent duruma yeniden programlamanın mümkün olduğunu keşfettiği 2006 yılında

ortaya çıktı. Bu süreç, fetüsün hayatını tehlikeye atılmaktan kaçındı. Esas olarak embriyonik kök hücrelerde eksprese edilen dört transkripsiyon faktörü (Ekim-3/4, Sox2, KLF4 ve c-Myc) ile fare fibroblastlarının retrovirüs aracılı transdüksiyonu, fibroblastların pluripotent hale gelmesine neden olabilir. Bu yeni kök hücre formu iPS'ler olarak adlandırıldı. Bir yıl sonra, deney insan hücrelerinde de başarılı oldu. Bu başarıdan sonra yöntem, hasta ile özelleştirilebilen ve biyoyumlu bir iPS' hattı nesli ile kök hücre araştırmalarında yeni bir alan açtı. iPS' teknolojisi, hastalık modelleme, ilaç keşfi, gen terapisi ve hücre replasman tedavisinde potansiyel olarak kullanılabilir. Genetik mutasyonlar, yeniden programlamadan önce veya sonra gen hedefleme yaklaşımlarıyla düzeltilebilir. iPS'ler, nesilleri embriyoların yok edilmesini gerektirmediğinden, ESC'lerden ahlaki olarak üstün kabul edilir. iPS hücreleri, embriyonik kök hücre araştırmalarının etiği konusundaki hararetli tartışmalardan kaçınır çünkü embriyolar veya oositler kullanılmaz. Ayrıca, somatik hücreler elde etmek için deri biyopsisi nispeten invaziv olmadığından, oosit donasyonuna kıyasla donörler için riskler konusunda daha az endişe vardır. Ne iPS hücrelerini türetmek için materyallerin bağışlanması ne de bunların türetilmesi özel etik sorunlara yol açmaz.





Pluripotens doğal olarak sadece embriyonik kök hücrelerde ortaya çıkabilse de terminal olarak farklılaşmış hücreleri tekrar pluripotent hale getirmek için indüklemek mümkündür. Doğrudan yeniden programlama işlemi, farklılaşmış somatik hücreleri, bir organizmanın tüm hücre tiplerini oluşturabilen iPSC hatlarına dönüştürür. iPSC'ler kök hücre tedavisinde embriyo ihtiyacını atlar. Hastanın kendi hücrelerinden yapıldığı için, otologdur ve artık herhangi bir bağışıklık reddi riski oluşturmaz. İlk başta, fibroblastlar bir iPSC kaynağı olarak kullanıldı. Bu tür hücrelere ulaşmak için bir biyopsiye ihtiyaç duyulduğundan, teknik daha fazla araştırmaya tabi tutuldu. Araştırmacılar, yöntemde daha erişilebilir hücrelerin kullanılıp kullanılmayacağını araştırdılar. Ayrıca, süreçte başka hücreler de kullanıldı: periferik kan hücreleri, keratinositler ve idrarda bulunan renal epitel hücreleri. iPSC'lerin kendini yenileme ve farklılaştırma yetenekleri rejeneratif tıp bilimlerinde önemli ilgi ve dikkat çekmiştir. Yeteneklerini incelemek için, en önemlilerinden biri teratom oluşum testi olan bir kalite kontrol testine ihtiyaç vardır. Teratomlar benign tümörlerdir. Teratomlar in vivo olarak hızlı büyüme yeteneğine sahiptir ve aynı anda üç germ tabakasının dokularına dönüşme yetenekleri nedeniyle karakteristiktir. Teratomların yüksek pluripotensi nedeniyle, bu oluşum testi iPSC'nin yeteneklerinin bir değerlendirilmesi olarak kabul edilir. Pluripotent kök hücrelerden üretilen hücrelerin nakli, etkili yeni tedaviler için umut vaat ediyor. Bununla birlikte, bu tür bir nakil aynı zamanda büyük bir belirsizlik ve ciddi riskler olasılığını da içerir. Bazı kök hücre tedavilerinin etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir, örneğin lösemi için hematopoietik kök hücre nakli ve yanıklar ve kornea bozuklukları için epitelyal kök hücre nakli. Bununla birlikte, dünyanın dört bir yanında, tipik olarak büyük meblağlar karşılığında, ancak güvenilir bilimsel gerekçe, şeffaflık, gözetim veya hasta korumaları olmadan, ciddi şekilde hasta hastalar için etkili kök hücre tedavileri sunmayı iddia ederek hastaların umutlarını halihazırda kullanan bazı klinikler var". Tıbbi yenilikleri çok sınırlı koşullar altında desteklese de Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği, kanıtlanmamış hSCtransplantasyonunun bu şekilde kullanılmasını kınadı. hSC araştırması bilimsel ilerlemeler ve yeni tedaviler için heyecan verici fırsatlar sunar, ancak aynı zamanda bazı karmaşık etik ve politika konularını da gündeme getirir.



Kök hücre araştırmalarının etik açıdan uygun bir şekilde yürütülmesini sağlamak için bu konuların bilimsel zorluklarla birlikte tartışılması gerekir. Kök hücre araştırmalarını gözden geçirmek, onaylamak ve denetlemek için her kurumda uygun bilimsel ve etik uzmanlığa sahip kurumsal bir SCRO ve kamu üyeleri toplanmalıdır. SCRO'nun KİK ile ve hayvan araştırmaları söz konusu olduğunda Kurumsal Hayvan Bakım ve Kullanım Komitesi ile yakın çalışması gerekecektir. hSCaraştırmasının hassas doğası nedeniyle, SCRO, halkın endişelerinin dikkate alınmasını sağlayabilecek, bağlı olmayan ve meslekten olmayan üyeleri içermelidir.

Embriyonik kök hücre araştırmaları uluslararası toplumu ikiye böldü. İçinde Avrupa Birliği insan embriyosunu kullanarak kök hücre araştırmalarına izin verilir. İsveç, Finlandiya, Belçika, Yunanistan, Britanya, Danimarka ve Hollanda; ancak yasadışı Almanya, Avusturya, İrlanda, İtalya ve Portekiz. Sorun benzer şekilde Amerika Birleşik Devletleri, birkaç eyalette tam bir yasaklama uygulamıyor ve diğerleri mali destek veriyor. Başka yerde Japonya, Hindistan, İran, İsrail, Güney Kore, ve Çin destekleyici, Avustralya kısmen destekleyicidir (üreme klonlamadan muaf, ancak süreçten türetilen embriyonik kök hücreler üzerinde araştırmalara izin verir) IVF); ancak Yeni Zelanda, çoğu Afrika (Güney Afrika hariç) ve çoğu Güney Amerika (Brezilya hariç) kısıtlayıcıdır. Dünya Sağlık Örgütü kök hücre araştırmalarında klonlama tekniklerinin yasaklanmasına karşı çıktı.

Avrupa Konseyi İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi'nin sadece araştırma amacıyla embriyo yaratılmasını yasakladığı görülmektedir. 31 ülke tarafından imzalanmış ve 19 kişi tarafından onaylanmıştır: Bulgaristan, Hırvatistan, Kıbrıs, Çek Cumhuriyeti, Danimarka, Estonya, Gürcistan, Yunanistan, Macaristan, İzlanda, Litvanya, Moldova, Portekiz, Romanya, San Marino, Slovakya, Slovenya, İspanya, ve Türkiye.

"Hinxton Grubu" geçtiğimiz günlerde ilk kez Cambridge ve hızlı bilimsel ilerlemeyi eşzamanlı olarak barındırabilen ve aynı zamanda kök hücre bilimine yönelik uluslararası yaklaşımların çeşitliliğini barındırabilen "esnek" bir düzenleyici çerçeve çağrısında bulunan bir fikir birliği bildirisini yayınladı. Ayrıca, embriyonik kök hücre araştırmalarına karşı çıkan ülkelerde, bilim insanlarının araştırmalarını başka yerlerde sürdürme özgürlüğünü de önermektedir.

Türkiye'de Kök Hücre Araştırmaları Tartışmaları ve Kök Hücre Araştırmalarında Hukuki Durum

Türkiye'deki yasal düzenlemelere göz atmadan önce kök hücre araştırmaları hakkında bilim çevrelerinden yapılan açıklamalara baktığımızda konu hakkında yasal boşluk olduğunun, kamuoyunda yeterli tartışma ortamının olmadığı vurgulandığı görülmektedir. Konunun etik boyutu hakkında yapılan açıklamalara baktığımızda üreme amaçlı klonlamanın yasaklanması gereği dile getirilirken, ana rahmine yerleştirilmeyen embriyonun araştırma amaçlı kullanılmasının genellikle kabul edildiği görülmektedir. Ancak ülkemizdeki tartışmalarda kök hücre araştırmalarının etik boyutundan ziyade mali boyutu ön plana çıkarılmaktadır. Ocak 2005'te kök hücre ile deneme yapmak için, etik kuruldan ilk defa izin alındığı haberi verilmiştir. Türkiye, İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi'nin tarafı olduğundan yapılacak yasal düzenlemenin bu sözleşmenin hükümleriyle uyumlu olması gerekmektedir. İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesi'nin 18. maddesinin ikinci fıkrasında araştırma amacıyla embriyo yaratılmasının yasaklandığı hatırlanmalıdır.

Sonuç itibariyle, Türk Hukuk mevzuatında insan embriyosu meydana getirilmesi hakkındaki tek metin olan Yönetmelik, fazlalık embriyoların araştırmalarda kullanımına izin vermemesine rağmen; araştırma amaçlı embriyo meydana getirmek, Yönetmeliğe göre mümkündür.

Sonuç olarak kök hücreler birçok amansız hastalığa derman olma gücünde de olsa hâlâ tam olarak kullanılabilir bir tedavi bulunamamıştır. Etik, ahlaki birçok tartışmayı beraberinde taşımakla birlikte, kök hücre araştırmalarının geleceğın en önemli konularından biri olacağını söylemek kahinlik sayılmaz. Ancak konunun etik ve ahlaki boyutları, kadının korunması ihtiyacı, tedavinin ulaşılabilir olması ve klinik aşamada hastanın korunması meseleleri bilim özgürlüğü önünde engel olarak görülmemelidir. Araştırmalar yasal zemin içinde yürütülmelidir. Bu nedenle yasal boşluğın bir an evvel doldurulması gerekmektedir. Yapılacak yasanın, kök hücre araştırmalarını kapsayıcı olarak düzenlemesi, tedavi edici klonlama, fazlalık embriyonların kullanımı ve araştırma amaçlı embriyo meydana getirmek gibi birbirinden farklı konulara özellikle değinmesi, kafalardaki karışıklığı giderebilir. Bununla birlikte araştırmalara izin vermek için birden çok disiplinin içinde bulunduğru kurullar oluşturulması, konunun bütün boyutlarıyla tartışılması gibi hassasiyet arz eden noktaların gözetilmesi zorunludur. Bilimsel gelişmelerin önü alınmak yerine, yaratacağı sonuçlar hesaplanarak yasal koşullar bağlamında denetime ve izlemeye ağırlık verilmesi kök hücre araştırmalarının kötüye kullanılma ihtimalini azaltabilir. Kadının araştırmalarda istismarının önlenmesi yönünde özel tedbir alınması, embriyoyu meydana getiren üreme hücrelerinin vericilerinin rızaları alınırken konunun ahlaki ve etik boyutunun anlatılması, klinik aşamada tedavi denemelerine katılan hastaların aydınlatılmış rızası alınırken özellikle dikkat edilmesi ve bu tedavilerde risk yarar değerlendirilmesinde tümör riski gibi ölüm tehlikelerinin varlığı durumunda denemeye teşebbüs edilmemesi, üreme amaçlı klonlamanın yasaklanması konularını içerecek yasal düzenleme kök hücre araştırmalarının kötüye kullanılmasını önlemek yolunda temel dayanak olacaktır.

KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU ÖNCESİ HEDEF YÖNELİK GEN TEDAVİSİ

Her ne kadar kök hücre transplantasyonu radikal bir tedavi çeşidi olarak görülse de transplantasyon öncesi uygulanması gerekli kemoterapi ileriki dönemde hastada komplikasyon gelişme riskini barındırmaktadır. Öyle ki sitotoksitaya bağlı kontrendikasyonlar sebebiyle bazı hastalarda kemoterapi uygulanması mortal kabul edilir. Kemoterapide

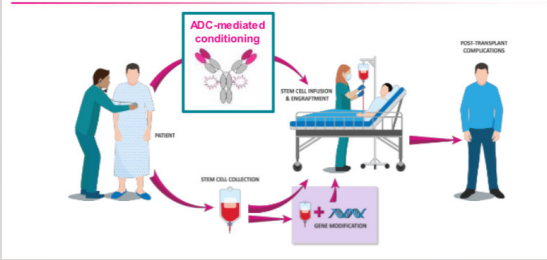
hedeflenen, alıcının immün sistem hücrelerini bütüncül olarak ortadan kaldırmaktır, böylece donörün kök hücrelerinin alıcı tarafından yabancı kabul edilip saldırıya uğraması sonucu oluşabilecek komplikasyonlar önlenir. Bu her ne kadar iyi görünse de kemoterapi sitotoksitesi sonucu hedeflenenin dışında hücreler de sekel kalabilir ve ileri yaşlarda oluşabilecek komplikasyonlara zemin hazırlar. Peki bunun önüne nasıl geçebiliriz? Yapılan bir araştırmaya göre “Tek doz olarak uygulanan CD117 ADC” spesifik olarak NHP CD34+ hücreleri üzerinde güçlü aktivite gösteren, tamamen miyeloablatif olan, uygun bir güvenlik profiline sahip, bağıışıklık sistemini koruyan ve tasarlandığı gibi hızla temizleyerek etki gösteren bir uygulama olarak kullanılmış ve bir primat olan rhesus maymunlarında yapılan deneysel çalışmalar başarıya ulaşmıştır. Bu bizlere göstermiştir ki yakın gelecekte nakilden önce yalnızca hedeflenen hematopoetik kök hücrelerin ortadan kaldırılması mümkün olabilir. Bu sayede hastanın yaşamının ileriki dönemlerinde oluşabilecek komplikasyonlarının önüne geçilebilir.

Araştırmanın sonuçlarına bakıldığında:

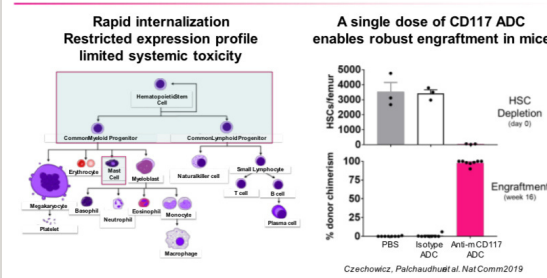
- Laboratuvarında tasarlanmış CD117 ADC (Antibody-drug conjugate), ex vivo insan ve insan olmayan primatlar üzerinde CD34+ hücreleri üzerinde güçlü aktivite göstermiştir.
- Tek bir CD117-ADC dozu, bir primatta β -globin geni değiştirilmiş Hematopoetik kök hücrelerin aşılmasını sağlamıştır.

Bu sonuçlar CD117 ADC'nin nakilden önce hedeflenen alıcının hematopoetik kök hücrelerinin ortadan kaldırılması için kullanılma ihtimali olduğuna işaret etmektedir.

HSC Based Gene Therapy: The Patient Journey to a Cure



CD117 (C-kit) is an Ideal Target for ADC-Mediated Conditioning



TASARLANMIŞ RESEPTÖR HEDEFLİ KÖK HÜCRENİN BEYNE METASTAZ YAPAN MEME KANSERLERİNDE TERAPÖTİK KULLANIMI

Dünyada bir yıl içerisinde yaklaşık 19 milyon yeni kanser vakası görülürken bunların yaklaşık 2,2 milyonunu meme kanseri oluşturmaktadır. Meme kanseri beyne metastaz yapma eğilimi yüksek olan kanser türlerinden biridir ve metastatik meme kanserli hastaların

yaklaşık %15 ila 30'unda BM (beyin metastaz) gelişir. Meme kanserinin alt türlerinden biri olan BLBC ise diğer alt türlere oranla beyne daha sık metastaz yapar.

Kanseri beyne yayılmış kişilerin tedavisi genellikle cerrahi ve radyasyon tedavisi (ışın tedavisi) ya da ikisinin birden kullanıldığı tedavilerdir. Bazı durumlarda kemoterapi ve immünoterapi faydalıdır ancak beyin tümörleri bos-beyin bariyeri(BBB) nedeniyle genellikle sistemik kemoterapiye dirençlidir. Beynin bazı bölgelerindeki tümörler rezeki edilemez ve rezeksiyondan sonra kalan tümör hücreleri sonunda hastalığın tekrarlamasına neden olur. Tümör hücreleri damar sistemi dışında sıkı şekilde lokalize olduğundan kemoterapi tedavisinin ulaşımı ve etki si yeterli olmaz ve tedavi edilemeyen hastalık kısa sür ede hastanın ölümüne sebep olur. Etkili tedavilerin olmaması, son derece kısa bir hayatta kalma süresine yol açar.Araştırmacılar çalışmalarına BLBC'li insan hastaların meme tümörlerinden ve beyindeki metastatik tümörlerden alınan dokuları analiz ederek başladılar. Yapılan analizlerde BLBC olan hastalarda beyin metastazını takiben EGFR ve DR4/5 ölüm reseptörlerinde eş zamanlı bir artış gözlemlendi. EGFR'nin meme kanserlerinde beyne metastazın en önemli araçlarından biri olduğu göz önüne alındığında, EGFR'yi hedeflemenin beyne metastaz yapmış meme kanserinde faydalı olma potansiyeli vardır.

Günümüzde anti-EGFR tedavileri kullanılmaktadır ancak diğer EGFR up regüle kanserlerin aksineEGFR hedefleme tedavileri BLBC'de başarılı olmamıştır. Öte yandan BLBC hücreleri DR4/5 kaynaklı ölüm sinyaline duyarlıdır. DR4/5, kanser hücrelerindeki tümör nekroz faktörü ile ilişkili apoptozu indükleyen ligand(DR L) tarafından tetiklenir. Bununla birlikte, DR L de tek başına BLBC'yi tedavi etmek için yeterli değildir ve kayda değer tedavi faydalarına dönüşmemiştir.

EGFR ve DR4/5 ölüm reseptörlerinde eş zamanlı bir up regülasyon görülmesi nedeniyle bu iki faktörü aynı anda hedefleme stratejisinin denenmesi düşünüldü ve BLBC-BM için görüntülenebilir fare modelleri geliştirildi. Beyne gerçekleşecek olan metastazı durdurmak için EGFR ve DR4/5 reseptörlerine karşı EV (Anti-EGFR) ve DRL (DR Ligandı) kullanılmak hedeflendi. Çoğu BLBC hücre çizgisi, EGFR ve DR4/5 çift hedefli terapötikprotein olan EV DR L [DR ligandına (DR L) kaynaşmış anti-EGFR VH (E V)]ye karşıyüksek bir hassasiyet gösterdi ve EV DR L BLBC hücreleri üzerinde apoptoz oluşmasını sağladı.

EV DR L'nin kısa yan ömrü, yüksek hepatotoksitesi ve bos beyin bariyerini geçemeyip hedef dokulara ulaşamaması gibi zorluklar nedeniyle bu ilacı eksprese eden kök hücreler üretmenin tümörleri hedeflemeyi kolaylaştıracağı düşünüldü. Ardından DRL eksprese eden insan mezenkimal kök hücresi (hMSC) üretildi ve 120 saat boyunca EV DRL'nin sürekli salgılanabildiği görüldü. Tedavide kök hücrelerin kullanımı BBB penetrasyonkabiliyetinin yüksek olması, BOS da hayatta kalabilmesi ve sürekli terapötik moleküller salgılayabilmeleri nedeniyle yarar sağladı.

Sonuç olarak, klinik olarak zorlu beyin metastaz koşulunu temsil eden fare modellerinde EGFR ve DR4/5'e karşı kök hücre ile sağlanan bir terapötüğün etkilerini göstermişler ve beyin metastazı yapmış meme kanseri hastalarında bu yöntemin klinik denemelerini destekleyen bilimsel bir gerekçe sunmuşlardır.

Serebral Organoidler ve Nörodejeneratif Hastalıkların Tedavisinde Kök Hücre Temelli Tedaviler

Organoidler embriyonik kök hücrelerin veya indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin (iPSC) türetilmesiyle elde edilen yapay minyatür anatomik parçalarıdır. Bir organın mikro boyutta nasıl çalıştığını gösteren organoidler laboratuvar ortamında organların ve sahip olabilecekleri hastalıkların mekanizmalarını anlayabilmek için kullanılan deney kabındaki organlar olarak da nitelendirilebilirler. Beyin organoid modelleri, beyinde oluşan çeşitli bozuklukları incelemeyi zorlaştıran karmaşık yapıya çözüm olarak ortaya çıkmıştır. Bu modellerin amacı gelişmekte olan insan beynini temsil etmektir. Hücrel füzyon ile oluşturulur, yapısal olarak üç boyutludur ve in vitro bir modeldir. İlk olarak Lancaster ve arkadaşları tarafından 2013 yılında yapılan bir çalışmada insan kaynaklı pluripotent hücreler ile oluşturulan üç boyutlu beyin organoid modeli, zaman içinde geliştirilmiş ve çeşitli araştırmalarda kullanılmıştır. Bunlardan biri de Fan ve arkadaşlarının 2019'da Neuroscience Letters'ta yayımlanan çalışmalarında bilişsel bozukluk ile ilişkili Alzheimer hastalığının patolojik mekanizmalarını araştırmak için fare kaynaklı pluripotent kök hücrelerden türettikleri üç boyutlu nöral organoid kültürüdür. Çalışma; serebral organoidlerde patolojik değişikliklerin ortaya çıkışı ile beraber GFAP pozitif astrositlerin, glutamaterjik uyarıcı nöronların ve kimyasalların sayısında bir artış ile sonuçlanmıştır. Aynı zamanda, GABAerjik internöronlarda bir azalma gözlenmiştir.

Yapay beyin yapıları, Alzheimer hastalığının yanı sıra çeşitli nörodejeneratif hastalıkların incelenmesine ve yeni yöntemlerin geliştirilmesine izin vermektedir.

Nörodejeneratif hastalıkların temelinde, nöronlarda meydana gelen yapısal ve fonksiyonel kayıplar bulunmaktadır. Hastalığa yol açan nöral hasarlar; bireyde denge, hareket ve konuşmanın yanı sıra solunum ve dolaşımı etkileyen pek çok faaliyette komplikasyonlara yol açmaktadır. Tedavide kullanım alanı gün geçtikçe genişleyen kök hücrelerin başka pek çok hastalık gibi nörodejeneratif hastalıklara da çözüm olabileceği düşünülmektedir. Bu bölümde ise MS (Multiple Skleroz) ve spinal kord yaralanması olan hastalara uygulanan kök hücre tedavilerinden bahsedilecektir.

Nörodejeneratif hastalıklarda dikkat çeken bir nokta doğuştan veya edinsel olabilmeleridir. Sinir hücrelerinin kronik hasarını tetikleyen etken felç, tümör, toksin hatta virüsler olabilmektedir. Multipl skleroz (MS) hastalığı, nörodejeneratif bulguların yanı sıra enflamasyona dayanan bir mekanizma ile işlemektedir ki hastalığın oluşumunda bu iki faktörün (nörodejenerasyon ve enflamasyon) birbiriyle bağlantılı olduğu bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan araştırmalar, bu durumun başka nörodejeneratif hastalıklarda da görüldüğünü hatta Huntington, Alzheimer, Parkinson gibi pek çok hastalıkta da enflamasyonun hastalığın progresif yapısının sebebi veya nörodejenerasyonun bir sonucu olduğunu ortaya çıkarmıştır. MS hastalığı söz konusu olduğunda, efektif tedaviler genellikle tekrarlayan ve düzelen (relapsing remitting) MS'te başarılı sonuç vermektedir fakat progresif MS (PMS) tedavileri günümüzde hala karşılanmamış bir ihtiyaç olmaktan öteye gidememiştir. Bu noktada araştırmacılar nöral kök/öncül hücrelerin kullanılabilirliğini göz önünde bulundurmaktadır. San Raffaele hastanesinde yürütülen araştırmada -STEMS- hastalığın 10-22 yıllık geçmişle alternatif başka bir tedaviye elvermeyecek kadar ilerlediği 12 bireye intratekal enjeksiyonla allojenik fetal kök hücre nakli yapılmıştır.

Katılımcılar üçer kişilik dört gruba ayrılarak her gruba farklı dozda nakil yapılmış ve etkiler gözlemlenmiştir. Nakledilen hücrelerin olgun sinir hücrelerine farklılaşarak MS'te gözlemlenen akson ve miyelin hasarının önüne geçmesi hastalığın nörodejeneratif boyutuna tedavi sunmaktadır. İmmünomodülasyon fonksiyonları ve anti-enflamatuar etkileri ise dejenerasyon kaynaklı immun cevabı ve enflamasyonu sağaltıcı niteliktedir. Bununla birlikte hücre sinyal yollarının aktivasyonu ve nörotrofik faktör salınımı kök hücre tedavisinin iki ayrı yoldan ziyade bütüncül bir mekanizma olduğunu doğrulamaktadır. STEMS sonucunda elde edilen bulgular, tedavide kök/öncül hücre naklinin uygulanabilirliğini gösterse de ileri derece klinik çalışmaların gerekliliği göz ardı edilmemelidir. STEMS, PMS başta olmak üzere nörodejeneratif hastalıklara kök hücre temelli yaklaşımın köşetaşlarından biri olarak değerlendirilebilir. Bu noktada önümüzdeki süreçte beklenen; kök hücrelerin immün sistemi düzenleyici özelliklerinin, indüklenmiş pluripotent kök hücreler ve yeniden programlama mekanizmalarının tedavide etkinleştirilmesi, kök hücrelerin sinir sistemi hastalıklarının tedavisinde kullanım yollarının daha da geliştirilmesidir.

Nörolojik defisitlere ve düşük yaşam kalitesine neden olan spinal kord yaralanması (SCI) söz konusu olduğunda ise en çok kullanılan iyileştirme yöntemleri; nöroprotektif ve nörorejeneratif farmasötikler, nöromodülasyon, kök hücre bazlı tedaviler ve çeşitli harici protez cihazlarıdır.

Spinal kord yaralanmasında özellikle kök hücre bazlı tedaviler ve hücrel yapı iskeleleri temelinde nöronal onarım açısından ümit verici ilerlemeler sağlanmıştır. Faz I klinik deneyler; olfaktör kılıflama hücrelerinin (bir tür makroglia hücresinin)transplantasyonunun spinal kord yaralanması olan hastalarda nöronal onarıma yardımcı olmak için güvenli ve umut verici bir seçenek olabileceğini göstermiştir. Ancak daha fazla Faz II klinik çalışmasına hala ihtiyaç vardır. Bazı araştırmalar, spinal kord yaralanması olan hastalarda sinir onarımı için nakledilen nöroprotektif Schwann hücrelerinin güvenli kullanımını da göstermiştir.

Son zamanlarda ise embriyonik kök hücrelerin kontrollü koşullar altında nöronal ve glial soylara farklılaşmasının in vitro manipülasyonu, akut spinal kord yaralanması olan hayvan modellerinde transplantasyondan sonra ümit verici bazı sonuçlar doğurmuştur. Ancak yasal ve etik sınırlar spinal kord yaralanması olan hastaların tedavisinde embriyonik kök hücrelerin kullanımını sınırlandırmıştır. Embriyonun bir kişi olduğunu ve haklarına saygı gösterilmesi gerektiğini öne süren bu yaklaşım, embriyonik ve fetal kök hücrelerin kullanılmasına karşı çıkmaktadır. Bunun yanı sıra çok sayıda hayvan modelinde embriyonik kök hücre transplantasyonundan sonra teratomların gelişmesi, spinal kord yaralanmasının tedavisinde potansiyel bir terapötik olarak kullanılacak bu hücrelerin işlevselliği hakkında önemli endişeleri de ortaya çıkarmıştır.

Kök hücre transplantlarının pozitif etkisini vurgulayan çok sayıda çalışmadan sonra Stanford Üniversitesi tarafından yürütülen güncel bir araştırmada ise insana ait kök hücrelerin elektrikle stimüle edilmesini sağlayan iletken polimer yapıda bir implantın geliştirilmesi ile kemirgenlerde felç sonrası iyileşme etkisinin yaklaşık iki katına çıkarıldığı bulunmuştur. Paul George araştırmada, elektrikle stimüle edilmenin kök hücrelerde gen ekspresyonunu değiştirdiğini ve sıklıkla upregüle edilen genlerin hücre büyümesini uyaran stanniocalcin 2 (STC2) proteinini kodladığını söylemektedir.

GELECEKTE HASTALIKLARLA SAVAŞTA YENİ BİR YÖNTEM

Pluripotency, tek hücrelerin bir organizmanın tüm hücrelerini ve dokularını oluşturma potansiyelini ifade eder. Pluripotent kök hücrelerin (Pluripotent Stem Cell, PSC), çok düşük verimlilikte de olsa, evrimsel olarak uzak türlerin embriyolarını kimerize edebildiği gözlemi, daha fazla modifikasyonla, insan-hayvan türler arası kimeraların üretimini kolaylaştırabilir. İnsan-hayvan türler arası kimeraların üretilmesi, eğer başarılırsa, uygulayıcıların in vivo patolojik insan dokusu oluşumunu özetlemelerini ve hayvan türleri içinde hastaya özel organlar üretmelerini sağlayacaktır.

Dinamik PSC durumları, in vivo pluripotens sürekliliğinin in vitro uyarlamalarıdır. Önceki çalışmalar, farklı özelliklere sahip bir dizi PSC üretmiştir. Bununla birlikte, bugüne kadar, bilinen hiçbir PSC, kimera oluşumu için ikili yeterlilik ve biçimlendirici pluripotensin benzersiz bir fonksiyonel özelliği olan ilkel eşey hücresi (Primordial Germ Cell, PGC) spesifikasyonuna doğrudan yanıt verebilirlik göstermedi. Burada, fibroblast büyüme faktörünü (Fibroblast Growth Factor FGF), transforme büyüme faktörü β (Transforming Growth Factor - β , TGF- β) ve WNT yollarını modüle ederek, doğrudan PGC benzeri hücre indüksiyonuna izin veren farelerden, atlardan ve insanlardan (XPSC'ler olarak belirlenmiş) PSC'ler ürettik. in vitro ve in vivo olarak tür içi veya türler arası kimeralara katkıda bulunma yeteneğine sahiptirler. XPSC'ler, naif ve hazırlanmış pluripotens arasında bir pluripotens durumunu temsil eder ve biçimlendirici pluripotensiye özgü moleküler, hücresel ve fenotipik özellikleri barındırır. XPSC'ler, memeli pluripotensini incelemek ve PGC spesifikasyonunu yöneten moleküler mekanizmaları incelemek için yeni yollar açar. Metodumuz, diğer memeli türlerinden benzer kök hücrelerin türetilmesi için geniş ölçüde uygulanabilir olabilir.

PSC'lerin, Oct3/4 (Pou5f1 olarak da adlandırılır), Sox2, c-Myc ve Klf4'ün retroviral girişi ve ardından Fbx15 (Fbxo15 olarak da adlandırılır) ifadesi için seçim yoluyla fare fibroblastlarından indüklenebileceğini daha önce gösterilmiştir. Bu indüklenmiş pluripotent kök hücreler (iPSC) (bundan böyle Fbx15 iPSC'leri olarak anılacaktır) morfoloji, proliferasyon ve teratom oluşumu bakımından embriyonik kök hücrelere(ESC) benzer; ancak gen ekspresyonu ve DNA metilasyon modelleri açısından farklıdır ve yetişkin kimeraları üretemezler. Burada, Nanog ifadesi için seçim;Fbx15,iPSC'leri ile karşılaştırıldığında artan ESC benzeri gen ifadesi ve DNA metilasyon modellerine sahip germline uyumlu iPSC ile sonuçlandığını gösteriliyor. Dört transgen (Oct3/4, Sox2, c-myc ve Klf4). Nanog iPSC'de güçlü bir şekilde susturuldu. Yedi Nanog iPSC klonundan yetişkin kimeraları elde ettik ve bir klon germ hattı yoluyla bir sonraki nesle aktarıldı. Yavruların yaklaşık %20'si,c-myc transgeninin yeniden aktivasyonuna atfedilebilen tümörler geliştirdi. Bu nedenle, germ hattı kimeraları için yetkin iPSC'leri fibroblastlardan elde edilebilir, ancak klinik uygulama için c-Myc'nin retroviral girişinden kaçınılmalıdır.



PLURİPOTENT KÖK HÜCRELERDEN SİNİR HÜCRELERİNE FARKLIŞTIRMA YÖNTEMLERİ



Günümüzde Parkinson hastalığında denenen hücre tedavileri, klinik öncesi ve klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar göstermiştir. İnsan pluripotent kök hücreleri (EKH ve iPKH), dopaminerjik nöronlar da (DA) dahil olmak üzere vücudumuzdaki çoğu hücre tipine in vitro olarak farklılaştırılabilmektedir. In vitro DA nöronal farklılaşma protokollerinde stromal hücrelerle (PA6 ve MS5 hücreleri) insan EKH'lerin hücre-hücre teması kokültürü kullanılmıştır. Bu kültürlerde özellikle çok etkili bir şekilde nöral rozet yapıları oluşmuştur. Kokültüre fibroblast büyüme faktörü (FGF-8), SHH, kemik morfojenik protein (BMP) ve beyin kökenli nörotrofik faktör (BDNF) gibi faktörlerin eklenmesi genellikle stabil DA nöron popülasyonları vermiştir. Roy ve ark. insan EKH'leri orta beyin astrositleri ile birlikte kültürleyerek DA nöronlarına farklılaştırmayı sağlayan bir protokol de bildirmiştir. Sonrasında sıçanlara uyguladıkları dopaminerjik implantlar ile motor işlevinde önemli ve uzun süreli bir geri dönüş raporlamışlardır.

Astrositlere Farklılaştırma

Astroglial işlevlerin kaybı sonrası amyotrofik lateral skleroz, toksik ensefalopati veya Alzheimer hastalığı gibi çeşitli hastalıklar ilerlemekte veya şiddetlenmektedir. İnsan pluripotent kök hücrelerden astrositlere doğrudan farklılaşma için Zhang ve arkadaşlarının; nöronları, astrositleri ve oligodendrositleri izole etmek ve kültürlemek için kullandıkları teknikte hücreler FGF2 içeren kimyasal ortamda kültürlenmiş, farklılaşma başlatılmış ve sonrasında gelişen EB'ler kültürde büyütülerek nöral rozet oluşumu hedeflenmiştir. Embrioid cisimciklerden gelişen bu nöral progenitör hücreler ve nöral hücreler Nestin, Musashi-1 ve polisialize nöral hücre yapışma molekülü (PSA-NCAM) ve astrositler de yaklaşık 45 gün sonra GFAP ve NF200 ekspresyon etmişlerdir. İnsan iPKH'den türetilen nöral hücrelerin astrositlere farklılaşması için de astrosit progenitör hücrelerin S100 β pozitif (4.haftadan sonra) ve GFAP pozitif (yaklaşık 3.ay civarında) olduğu rapor edilmiştir. Bu yöntemde glial farklılaşmayı daha da geliştirmek için progenitörler, ek faktörler (N1 supplement ve cAMP) ile de inkübe edilmiştir; ayrıca oligodendrosit oluşumu için de T3, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörleri (IGFler) ve nörotrofin-3 (NT-3) içeren ortamda kültüre edilmiştir. Lafaille ve arkadaşları ise HSV-1 ensefaliti patogenezine yönelik yaptıkları çalışmada nöral farklılaşmayı geliştirmek için daha önce açıklanan protokollerden uyarlayarak yüksek verimlilikte astroglial hücrelerin oluşumunu (10 hafta içinde) sağlamışlardır. İnsan PKH'lerden elde edilen nöral progenitör hücreler, 40-60 gün boyunca EGF ve FGF-2 ile desteklenmiş ve ardından 15-20 gün boyunca %5 FBS'li N2 mediumunda tutularak GFAP+ hücreleri üretilmiştir. Hormone ve arkadaşları ise insan EKH ve iPKH'ye FGF-2, EGF'ye ek olarak siliemörotrofik faktör (CNTF) ile de destekleyerek nöral rozet oluşturmuşlar ve sonrasında Noggin ve SB431542 ekleyerek astrositleri üretmişlerdir.

Gamma-Aminobütirik Asiterjik İnternöronlara Farklılaştırma

Serebral kortekste GABA internöronlarının işlev bozukluğu, şizofreni, otizm ve epilepsiye kadar çeşitli gelişimsel ve psikiyatrik bozukluklara neden olmaktadır. Transkripsiyon faktörleri olan ASCL ve DLX2'nin EKH'den GABAerjik nöron oluşturmak için gerekli olduğu gösterilmiştir. Gonzalez-Ramos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, insan EKH'dan türeyen GABAerjik internöronlarının insan konak nöron ağının aktivitesini entegre ve modüle edebildiği düşünülmüştür. Bu çalışmada uzun süreli (yaklaşık 49 gün) bir farklılaştırma protokolü uygulanarak MAP pozitif ve fonksiyonel GABAerjik internöronlar elde edilmiştir. Başka bir protokolda, insan PKH'leri önce primitif nöroepitelyal hücrelere doğru indüklenmekte (10 günden fazla) ve daha sonraki 2 hafta boyunca SHH veya onun agonisti olan purmorfamin uygulanarak NKX2.1 ekspresyona edilmekte ve medial ganglionikprogenitörlere modellenmiştir. Bu progenitörler de altıncı haftada neredeyse saf bir ön beyin GABA internöron popülasyonu oluşturmuştur.

Oligodendrosit Farklılaştırma

iPKH'lerden oligodendrosit farklılaştırma yöntemlerinde nöral epitel hücrelerinin RA ve FGF tarafından sırasıyla indüklenmesi, SHH kullanılarak ventralizasyon ve OPC genişlemesini iyileştirmek amacıyla PDGF uygulanmaktadır. Ehrlich ve ark. yaklaşık 28 günde iPKH'den nöral progenitör hücre türetilmesini sağlayan hızlı ve etkili bir yöntem saptamışlardır. Bu çalışmada iPKH'nin SOX10, OLIG2 ve NKX6.2 gibi transkripsiyon faktörleri ile indüklenmesi sonrası %70'e kadar O4+ verecek şekilde OPC farklılaşmasını iyileştirebildiğini göstermişlerdir. Ayrıca, iPSC'den türetilen O4+ oligodendrositlerin %30'unun ek 7 gün içinde de miyelin bazik protein pozitif (MBP+) olgun oligodendrosite farklılaştığını belirlemişlerdir. Yakın zamanda SOX10 ekspresyonu yapan bir insan pluripotent kök hücre hattından yararlanarak oluşturulan nöroektoderm türevli organoidler 42 günlük bir protokol ile büyüme faktörleri ve küçük moleküllere maruz kalmış ve bu sayede oligodendrositlerin spesifikasyonunu ve hayatta kalmasının desteklendiği gösterilmiştir.

Motor Nöronlara Farklılaştırma

Motor nöron (MN) hasarlarında spinal müsküler atrofi ve amyotrofik lateral skleroz (ALS) gibi hastalıklar görülmektedir. Pluripotent kök hücrelerin MN'lere verimli bir şekilde farklılaştırılması, sinir hastalıklarının modellenmesi ve hücre tedavilerinin geliştirilmesi için kritik bir öneme sahiptir. Genelde matrijel üzerinde embriyonik kök hücrelerden önce nöral progenitörlere farklılaştırılmakta sonrasında da nörotrofik faktörler kullanılarak motor nöronlar oluşturulmaktadır. Çalışmalarda farklı faktörler (C-compound gibi) de denenmekte ve belirteç olarak homeobox9 (HB9) antikoru/ geni kullanılmaktadır. Protokollerde, iPKH'ler EB oluşumu veya ikili SMAD inhibisyonu aracılığıyla nöral progenitör hücrelere indüklenmektedir. Pluripotensiyi destekleyen faktörlerin geri çekilmesi üzerine süspansiyon hücrelerin üç boyutlu kümeler halinde kendiliğinden düzenlenip büyüyerek EB oluşturması, nöralizasyon yöntemi için en sık kullanılan yoldur. Buna karşın, EB oluşumu genellikle hayvan serumu da dahil olmak üzere tanımlanmamış kültür koşulları kullanılmakta ve uzun süren protokoller gerektirmektedir. Bianchi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada insan iPKH'lerinin fonksiyonel spinal MN'lere farklılaşması için basit, hızlı bir protokol geliştirilmiş ve doğrudan farklılaştırma için küçük moleküller (CHIR-99021, compound-E, RA, SHH, SAG) kullanılarak elektrofizyolojik olarak fonksiyonel hücrelerin elde edilebildiği gösterilmiştir. İndüklenmiş PKH'den doğrudan motor nöronlara farklılaştırma yöntemleri ile ALS gibi hastalıklar da modellenir hale gelmiştir.

SMAD İnhibitörleri ve Küçük Moleküller

Chambers ve ark.'nın geliştirdiği yöntemde SMAD inhibitörleri olan Noggin ve TGF- β reseptör inhibitörü (SB431542)'nin sinerjistik etki ile adherent kültür koşulları altında insan EKH'lerinin hızlı ve tam nöral dönüşümünü indüklemek için yeterli olduğu rapor edilmiştir. Günümüzde ikili SMAD inhibisyonu tekniği, hem insan EKH'lerinden hem de iPKH'lerden nöral progenitör hücreleri türetmek için çokça kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Bu yöntem stromal besleyici tabakası veya EB bazlı protokollerin önüne geçmiş ve gereksinimlerini azaltmıştır. Noggin bir BMP inhibitörü olarak görev yaparken, SB431542, ALK4, ALK5 ve ALK7 reseptörlerinin fosforilasyonunu bloke ederek Lefty/Activin/TGF- β yollarını inhibe etmektedir.



1 KİTAP FİLM ALBÜM

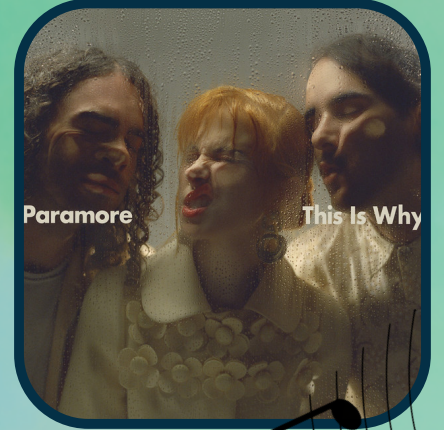
Film Önerisi: *Gattaca*



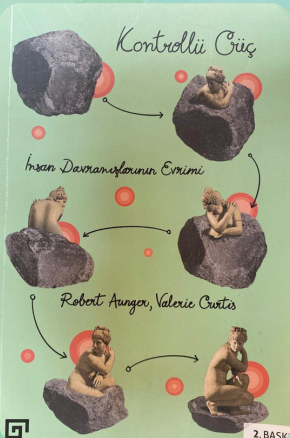
Teknolojinin ve bilimin durmak bilmeksizin ilerlediği bir yüzyıldayız. Bilim artık kusursuz insan modelleri üretebilmekte ve ortaya çıkan ırk, süper insan niceliklerini taşımaktadır. Özel amaçlar ve mevkiler için yaratılan bu insanlar, eski insanlığın yerini almakta ve onları hayattan soyutlamaktadır. Bu eski insanlardan biri olan astronot aday Vincent, önemli bir şirkette ancak temizlikçi olarak iş bulabilecek duruma gelir. Ancak bu süreçte kurduğu bir tezgah sayesinde yüksek bir mevkide iş bulur. Şirkette vuku bulan bir cinayeti çözmek için görevlendirilen özel dedektif, Vincent'in sırrını açığa çıkaracaktır.

Album Önerisi: Paramore - This Is Why

Yeni nesil pop yıldızlarının ilham kaynağı ve kürtaja erişimin ateşli savunucularından biri olan Hayley Williams'ın solisti olduğu Paramore, 10 Şubat 2023'te yeni albümü This Is Why'yi tanıttı. Paramore'un altıncı albümü This Is Why, balonunun dışından bakan yetişkin bir kadının paranoyak endişeleriyle titriyor; biraz uyumsuz, biraz pollyanna ama statükoya karşı daha öfkeli. Albümün genelinde Paramore, Williams'ın solo albümlerinin ağır atmosferini grubun 2009 albümü Brand New Eyes ile birleştirerek ritmini yakalıyor. Silent Alarm'ı anımsatan gitarların yer aldığı "You First" Williams'ın sesinin tüm yoğunluğuyla öne çıkıyor. Biz albümdeki parçaları çok sevdi. Diğer favorilerimiz : "Figür 8" ve "Thick Skull"



Kitap Önerisi: : Kontrollü Güç: İnsan Davranışlarının Evrimi - Robert Aunger, Valerie Curtis



Kontrollü Güç, kuramsal temelini evrimsel biyolojiye dayandırarak insan davranış biçiminin diğer hayvan türlerinin davranış biçimlerinden nasıl farklı bir evrim geçirdiğini anlatıyor. İnsan davranışını sadece anlamak değil, aynı zamanda değiştirmek üzerine yapılan çalışmaların bir uzantısı olan Kontrollü Güç, davranış dünyasını işlevselci adaptasyoncu görüşlerin ışığında değerlendiriyor ve standart insan davranış açıklamalarının yöntemini kullanmayı reddediyor. Bu şaşırtıcı ve kışkırtıcı kitap, evrim psikologlarına ve biyologlarına, antropologlara ve tüm bilim camiasına taze bakış açıları sunuyor.



SIKÇA SORULAN SORULAR

1. Kimler kök hücre bağışında bulunabilir?

Kök hücre bağı için 18-50 yaşlarında ve sağlıklı birey olma koşulu aranmaktadır.

Hepatit B, hepatit C ve sifiliz hastalığı geçirmemiş olan, kronik hastalığı bulunmayan, kanser, HIV (AIDS) tanısı almamış olan kişiler kök hücre bağışında bulunabilir.

2. Nerede kök hücre bağışında bulunabilirim?

Size en yakın Gönüllü Verici Merkezi ve Sabit Kan Alma Merkezleri'nde kök hücre bağı ile ilgili bilgilendirme alabilir ve kök hücre bağışında bulunabilirsiniz.

3. Kimliğimi bildirmem zorunlu mu?

Bağışçılar kök hücre bağı işlemi öncesinde isim-soy isim, doğum tarihi (gün/ay/yıl),

TC kimlik numarasını içeren nüfus cüzdanı ve kalıcı adres bilgilerini vererek kendilerini tanıtmalıdır. Kimlik ibrazı yasal zorunluluktur.

4. Bilgilendirme ve onam formundaki doldurulması gereken alanları doldurmak zorunda mıyım?

Kişi kök hücre bağı için başvurduğunda ilgili formlardaki kişisel ve sağlıkla ilgili soruları eksiksiz cevaplandırarak ve bu formu imzalayarak onaylamak zorundadır. İstenen bilgilerin, özellikle adres ve iletişim bilgilerinin eksiksiz doldurulması, bir hasta ile uyum olması durumunda bağışçı ile iletişime geçme aşamasında önem arz etmektedir. Kök hücre bağışçı adayları olduktan sonra adres veya iletişim bilgilerinizin değişmesi halinde ilerleyen süreçte size ulaşabilmesi için Türk Kızılayı'na başvurarak bilgilerinizi güncellenmeniz gerekmektedir.

5. Kan verildiğinde kök hücre bağışında bulunmuş olunuyor mu?

Kök hücre bağışçı adaylarının bulaşıcı hastalıkların değerlendirilmesi kan grubunun belirlenmesi, doku tiplenişi yapılabilmesi için 3 tüp numune kan alınmaktadır. Uygun adayların doku tiplenişi numunesi T.C. Sağlık Bakanlığı'na ait Doku Tipleniş Laboratuvarı'na teslim edilmektedir. Doku tipleniş sonuçları Kemik İliği Bankası veri tabanına aktarılmaktadır. Bir hasta ve bağışçı adayları arasında uyum tespit edildiğinde Türk Kızılayı sizinle tekrar iletişime geçecek ve yaptığımız bağışla ilgili onayınız istenecektir. Bu aşamadan sonra kök hücre bağı ile ilgili süreç başlamış olacaktır. Yani ilk aşamada verilen kan, kök hücre için değil gerekli testlerin yapılabilmesi içindir.

6. Kök hücre toplamada hangi yöntemler kullanılıyor ve en çok hangisi tercih ediliyor?

Periferik kök hücre toplama ve kemik iliği bağı yöntemi olmak üzere iki yöntem uygulanmaktadır. Yöntem ile ilgili bağışçı adayının tercihi ön planda tutulmaktadır. Bazı durumlarda hastanın ve bağışçı adayının sağlık durumu göz önünde bulundurularak nakil merkezi tarafından hangi yöntemin seçileceğine karar verilebilmektedir.

En çok tercih edilen yöntem Periferik kök hücre toplama yöntemidir.

7. Periferik kök hücre toplama yönteminin kemik iliği bağı yönteminden ne farkı vardır?

Periferik yöntemde, bağışçının hastaneye yatması gerekmemektedir, anesteziye ihtiyaç duyulmaz. Kemik iliği yönteminde aşılamaya ihtiyaç duyulmamaktadır ve tek seferde sayıca çok kök hücre elde edilmektedir.

8. Kök hücre toplama işleminden sonra bağışçının kök hücreleri bitiyor mu?

Kök hücreler devamlı olarak kendini yenileyebilme özelliğine sahip olduğu için bağı işleminden sonra bağışçının kök hücreleri belirli bir sürede tekrar eski sayısına ulaşacaktır.

9. Bağış sonrasında görülen yan etkiler nelerdir?

Periferik kök hücre bağışında, aşı uygulaması sonrasında kök hücre toplanmasının ardından; geçici halsizlik hissi, ateş, geçici grip benzeri belirtiler, genel vücut ağrıları; dalak bölgesinde dolgunluk hissi görülebilir. Kemik iliği bağışında, dikiş gerektiren bir kesi oluşmaz. Bağışçı, genellikle ertesi gün kan tetkikleri yapıldıktan sonra taburcu edilir.

Ancak, kalça bölgesinde 1-2 gün sürebilen bir ağrı meydana gelebilir. Anesteziye bağlı olarak geçici boğaz ve baş ağrısı gözlenebilir.

10. Bağış sonrasında görülen yan etkiler kalıcı mıdır?

Kemik iliği toplama ve periferik kök hücre toplama işlemlerinde oluşabilecek yan etkiler düşük olasılıkla görülebilecek etkiler olup 1-3 hafta içinde etkisini kaybeder.

11. Periferik kök hücre toplama yönteminde uygulanacak olan

5 günlük aşı periyodunda bağışçının işinden izin almasına gerek var mıdır? Aşılama süreci aferez merkezlerinin bulunduğu yerlerde yapılmaktadır. Eğer yaşadığımız şehirden farklı bir şehirde bulunan aferez merkezinde işlemler yapılacaksa işyerinizden T.C. Sağlık Bakanlığı aracılığı ile izin alınmaktadır.

12. Bağışçının ilk bağışından sonra, başka bir hasta ile tekrar doku eşleşmesi olursa, tekrar bağışçı olabilmesi için ne kadar süre geçmeli?

Kök hücre toplama işleminden sonra hücre sayısının yeterli miktara ulaşmasını beklemek açısından 3 aylık bir süre yeterlidir. TÜRKÖK Projesi kapsamında bir hastayla uyumunuz tespit edildiğinde ve sizden kök hücre toplama işlemi gerçekleştirildiğinde veri tabanında 1 yıl boyunca inaktif hale getirilmekte olup, tarama yapılmamaktadır. 1 yılın sonunda TÜRKÖK Kemik İliği Bankası veri tabanından aksi bir talebiniz olmadıysa kaydınız otomatik olarak aktif hale getirilecektir.

13. Kök hücre bağışında bulundum. Yurt dışındaki bir hasta ile eşleşme olasılığım var mı?

04.05.2016 tarihi itibari ile TÜRKÖK Ulusal Kemik İliği Bankası'nın, Dünya Kemik İliği Bankası'na üyelik işlemleri tamamlanması ile yurt dışı hastalar için de eşleşme talepleri gelmeye başlamıştır.

14. Yurt dışında bir hasta ile eşleşme olursa bağışçı yurt dışına gidecek mi?

Bağışçının onay vermesi durumunda kök hücre toplama işlemi ülkemizdeki uygun bir aferez merkezinde yapıldıktan sonra toplanan kök hücreler hastanın bulunduğu ülkeye gönderilecektir.

15. Yurt dışında yaşıyorum, Türk Kızılayı'na bağışta bulunabilir miyim?

İletişim bilgilerinizi rahat ulaşılabilmesi açısından bulunduğunuz ülkedeki kemik iliği bankasına başvuru yapmanız daha doğru olacaktır. Türkiye olarak dünyadaki diğer Kemik İliği Bankaları'ndan da tarama yapabildiğimiz için sizin verilerinize uygun bir hasta eşleşmesi olduğunda sizinle iletişime geçilebilecektir.

16. Bağışçıların verileri neden dünyadaki diğer kemik iliği bankaları ile paylaşılıyor?

Dünyanın her yerinde kök hücreye ihtiyacı olan hasta sayısı oldukça fazladır. Buna karşılık bu hastalar için gerekli olan sağlıklı kök hücrelerin, hastaların dokusu ile uyuma olasılığı çok düşüktür. Tüm bunlar düşünüldüğünde bu olasılığı arttırmamız tek yolu, milyonlarca bağışçının doku analizini içeren dünyadaki bütün kemik iliği bankalarının verilerinin paylaşıldığı bir havuzun oluşmasından geçmektedir. Halen ülkemizdeki hastalar için kemik iliği taraması bu havuzdan yapılmaktadır. Bu nedenle ülkemize ait veri tabanı dünyadaki bütün kemik iliği bankalarının verilerinin paylaşıldığı havuz ile paylaşılmaktadır.

17. Daha önce kök hücre bağışında bulundum, tekrar Türk Kızılayı'na da bağışta bulunabilir miyim?

Kök hücre bağışçısı adayları olmak için bir defa örnek vermeniz yeterlidir. İkinci bir kayda gerek bulunmamaktadır.

18. Kök hücre bağı yaptım, geri dönüş olmadı. Tekrar numune vermem gerek var mıdır? Ne yapabilirim?

Türk Kızılayı'na kök hücre bağışçısı adayları olmak için bir kere numune vermiş olmanız yeterlidir. Türk Kızılayı'na vermiş olduğunuz numuneler kök hücre bağı işlemi değildir, kök hücre bağışçısı adayları olmanız sağlar. Kök hücre bağışçı adaylarına ait doku verileri TÜRKÖK Kemik İliği Bankası veri tabanında 55 yaşına kadar saklanmaktadır. Bir hasta ile uyumunuzun gerçekleşmesi durumunda sizinle iletişime geçilecektir. Uyum tespit edilmediği sürece tarafınıza geri dönüş yapılmayacaktır.

19. Düzenli ilaç kullanıyorum. Kök hücre bağışlayabilir miyim?

Kronik hastalığı olan ve bu yüzden düzenli ilaç kullanması gereken kişilerin doktor tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir.

20. Kök hücre bağı ne için kullanılır?

Vücudunuzdaki herhangi bir başka hücreye dönüşebilirler. Bu, çok çeşitli kan kanserlerini ve bozukluklarını tedavi etmek için kullanılabileceği anlamına gelir. Bazı insanlar için kök hücre nakli (kemik iliği nakli olarak da bilinir) hayatta kalmak için tek umuttur

Referans



EMEĞİ GEÇENLER

Yayın ve İletişim

Yağmur Çörekçiöğlü
Yayın ve İletişim Koordinatörü

Ezgi Gökçe Aydıre
Hazal Berfe Özgeç
Betül Şeval Taş
Ayda Paşalı
Dicle Okur
Elif Taş
Fatma Ebrar Güneş
Senay Cançelik

Bilimsel Araştırma

Melis Özgeç -
Bilimsel Araştırma Koordinatörü

Sueda Uysal
Özün Gökçe Bayramlık
Umut Köleniş
Osman Tümer Karadoğan
Ömer Akif Talay

“

Çeviri Ekibi

Simge Korkmaz
Merve Çaşka
Yusuf Yıldırım
Elif Özgül Yorgun

Şeyma Yalçın
Çeviri Ekibi Koordinatörü

Ege Peker
İkra Akagündüz
Pınar Yenilmez
Ayşe Özmez

Nisanur Akgül
Selin Nisa Yılmaz
İrem Sude Şahin
Fatma Ebrar Güneş

Senay Cançelik
Umur Kızıltuğ
Zeynep Selcen Arabulan
Meryem Özdemir

”

*Bir sonraki sayıda
Görüşmek üzere...*

 @turkkok

 @UlusalKokHucre

 t.me/turkkok

 TÜRKKÖK Ulusal Öğrenci Konseyi

 ulusalkokhucreogrencikonseyi@gmail.com



Kaynakçaların
tamamına ulaşmak
için QR kodu
okutunuz.



www.turkkok.net

Daha fazlası için
takipte kalın!

Siz de Kendi
Üniversitenizde Bir
Kök Hücre
Topluluğu Kurmak
İster Misiniz?

Bize katılmak ister
misiniz?

