

# Kök Hücre E-Bülteni

ISSN: 2148-9815

DORA destekleriyle...

www.kokhucrebulteni.com  
info@kokhucrebulteni.comSayı: 52  
Ekim-Kasım-Aralık 2024

## Editör'den

### Kök Hücreler mi Yoksa Onların Ekzozomları mı?

**KHB'nin 52. sayısı**yla hepinize merhaba. Geçtiğimiz günlerde gerçekleştirilen 16. Ulusal ve 2. Uluslararası Histoloji ve Embriyoloji Kongresindeki en önemli konu başlıklarından birisi de kök hücre ekzozomlarıydı. Bu küçük hücre salıgı veziküllerine olan ilgi hem akademik hem de endüstriyel düzeyde son derece yüksek. Konu bazı yönleriyle enine boyuna tartışıldı ve tartışıldı. Henüz bildiğimizden çok bilmediğimiz yönleri bulunan ekzozomlar verici hücrenin alıcı hücreyi doğrudan etkilemesi (parakrin etkileşim) modelinin tipik bir örneğini oluşturuyor. Mikroçevreye bağlı olarak salınan ve hedefteki hücreleri doğrudan veya hücreler arası matriksin düzenlenmesinde dolaylı olarak etkili olan bu küçük hücre salıgı ürünleri kuşkusuz yapabileceği etkileri hep olumlu anlamda algılamak yanlış olur. Tümör hücrelerinden de salınan bu parçacıklar tümörün damar yapıcı ve dolayısıyla invazyon etkisini, çevredeki hücrelerin çoğalmasında da sağlama gücüne sahip. Dolayısıyla bilinçsizce kullanımları son derece hatalı olur. Maalesef ekzozomlar ve benzeri ekstraselüler cisimlerle ilgili bir mevzuat yok. Bu da bu ürünlerin serbestçe üretilmesi ve satılması anlamına geliyor. "Yasak değilse serbesttir" gibi hatalı bir mantıkla alınıp uygulanabiliyor. Oysa henüz literatürde kayda değer bir çalışma sonucu yayınlanmadı.

Yıllardır tedavi amacıyla özellikle mezenkimal stroma hücrelerini kullanan gruplar şimdi şu soruyu soruyor; "hücreleri mi kullanmalı yoksa onların ekzozomlarını mı?". Bunun yanıtını bir çırpıda vermek kolay değil; ancak genel eğilim şu yönde; kompleks yapıları ve plastisiteleri gereği hücre salıgı bütünü bozulmadan verilmesi, immün regülasyon, farklılaşma, kendilerini çoğaltma ve doku artıklarının ortadan kaldırılması gibi işlevlerde işe yarıyor. Buna karşın ekzozomlar bir hücreden diğerine sinyal

Alp Can



moleküllerinin, ilaçların, nükleik asitlerin, büyüme faktörlerinin ve özellikle gen transkripsiyonunu düzenleyen mikro RNA'ların taşınmasında ve hedef hücre tarafından alınmasında çok etkili. Alıcı hücre elinde adeta "hazır ve nazır" bir ürün buluyor. Dolayısıyla hücrenin bütününe gerektiği koşullarda kök hücreleri nakletmek, doğrudan özgün bir etkinin beklendiği durumlardaysa (anjyogenez, hedefteki hücrenin proliferasyonu vb.) ekzozomları tercih etmek akıllıca bir yaklaşım olabilir.

Bu sayımıza önce **Dr. Hakan Coşkun'un** bir kısa haberi ve yorumuyla başlıyoruz. Geçtiğimiz aylarda *Natura*'da yayınlanan bir teknolojik yenilik gen kurgulama tekniğini bir adım öteye taşımaya aday gözüküyor. Ardından **Bio. Ezel Erkan** Tokyo Üniversitesinden bir çalışmayı **KHB** okurları için özetledi ve yorumladı. Araştırmacılar KY kaynaklı değişiklikleri hematopoetik kök hücreler, monosit türevleri ve bunların iskelet kası, kalp ve böbrekler üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında ilginç sonuçlara ulaşmışlar. **KHB'nin** yeni yazarlarından **Dr. Elif Öztürk** diyabetin hücre salıgı tedavisinde insan kaynaklı pluripotent kök hücrelerin pankreasta az sayıda bulunan delta hücrelerine dönüştürülerek kan şekeri ve insülinin kontrol altında tutulmasını konu alan bir çalışmayı; **Dr. Hande Yozgat** ise yakın zamanda yayınlanan kıl folükülü kök hücrelerine ilişkin geniş bir derlemenin ilk bölümünü **KHB** okurları için özetledi. Ardından yüksek etki değerli dergilerdeki yayınları da dikkatle incelemek ve gerektiğinde hataları bulup çıkarmanın yararlı olacağına ilişkin editör yorumuna yer veriyoruz. Son olarak **KHB'nin** sürekliliği yazarlarından **Dr. İrem İnanç** yakın zamanda katıldığı ESHRE 24 (Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği) kongresini özetledi ve kısa da olsa sunmuş olduğu çalışmadan söz eden yazısını sizlerle paylaşmak istedi. Yazının ikinci bölümüne bir sonraki sayıda yer vereceğiz.

Her zamanki gibi son olarak **Ayın Fotoğrafı**'na yer vererek bültenimizi sonlandırdık. **KHB'nin** 53. sayısında buluşuncaya kadar mutlu ve sağlıklı kalın...

## Teknik ve Uygulamalar

Hakan Coşkun



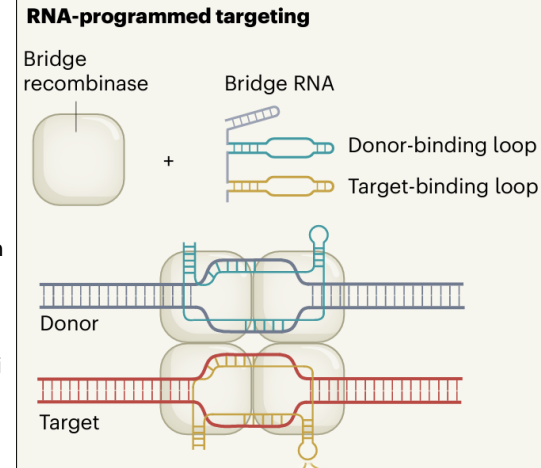
### Köprü RNA ile Gen Düzenleme CRISPR'a Alternatif Bir Yöntem Olabilir mi?

Bildiğiniz gibi CRISPR teknolojisi biyolojide yeni bir çağ açtı ve artık bütün bir genom içerisinde sadece tek bir nükleotidi ekleme ya da çıkartma yapabiliyoruz. Bu teknolojiye paralel olarak gen tedavileri de hız kazanmış durumda. Geçtiğimiz Ocak ayında Vertex firması beta talasemi (Akdeniz anemisi) hastaları için CRISPR/Cas9 gen düzenleme yöntemi kullanarak uygulayacağı gen terapisi için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay aldı. Bütün bu olumlu gelişmelerin karşısında, kuşkusuz CRISPR teknolojisi bazı sınırlamaları da beraberinde getirmekte. Örneğin çoğunlukla sadece bir veya birkaç DNA bazından daha büyük düzenlemeler yapılamamakta. Dahası, düzenleme için DNA'nın her iki ipliğini kırmaması gerektiğinden, DNA onarım sistemlerindeki herhangi bir aksaklıkta istenmeyen yan genetik hasarlara neden olabilir.

Geçtiğimiz aylarda California Üniversitesinden **Dr. Matthew G. Durrant** ve ark. tarafından *Nature*'da yayınlanan bir çalışmaya [**Durrant ve ark, Nature, 2024**] göre bu sınırları aşmak mümkün olabilir. Bu yeni gen düzenleme tekniği, "zıplayan genler" olarak bilinen hareketli genetik dizilerin genom boyunca

kendilerini kesip yapıştırma yeteneklerini kullanıyor ve bilim insanlarının büyük DNA parçalarını eklemesine, silmesine veya çevirmesine olanak tanıyor. **'Köprü RNA'** (Bridge RNA) olarak adlandırılan bu yeni yaklaşım, Palo Alto'daki Arc Enstitüsü'nde **Patrick Hsu ve ekibi** tarafından Tokyo Üniversitesi ile iş birliği içinde keşfedildi. Kılavuz RNA'ya (CRISPR ile ilişkili molekül) çok benziyor, ancak bir seferde

yalnızca bir DNA ipliğini tanımak yerine, aynı anda iki tanesini tanıyor: düzenleme için hedef bölge ve içine eklenecek yeni gen. Daha sonra gerçek düzenlemeyi gerçekleştirmek için rekombinasyon adı verilen bir enzimi devreye sokuyor. Hsu ve ekibi bakterilerdeki hareketli DNA elementlerinin bir yerden diğerine sıçramasına izin veren çeşitli enzimler üzerine araştırmalar yaparken, ilk olarak 40 yıl önce keşfedilen IS110 adlı bakteriyel transpozon (zıplayan gen) geninin kodlanmayan bir RNA molekülü ifade ettiğini ve bu RNA molekülün ilmeklerden birinin IS110 elemanına (zıplayan gen) bağlanırken diğerinin ekleneceği genomdaki alana bağlanarak esasen ikisi arasında bir "köprü" oluşturduğunu göstermişler. Daha sonrasında ise, araştırmacılar bu köprünün her iki ucundaki dizileri değiştirerek IS110'u genomda istedikleri yere yerleştirebildiklerini göstermişler. *E. coli* bakterisinde yaptıkları deneylerde *E. coli* genomuna yaklaşık 5.000 baz uzunluğunda bir DNA parçası yerleştirebildiklerini, genomdan başka bir DNA parçasını çıkarabildiklerini ya da ters çevirebildiklerini göstermişler.



Şimdiye kadar sadece bakterilerde ve in vitro çalışmalarla test edilen köprü RNA ile gen düzenleme yöntemi ile ilgili ileride çıkacak olan çalışmaları büyük bir heyecanla beklemekteyiz. Bu yöntemin memeli hücrelerinde ve hayvan deneylerinde çalışması halinde kanser ve kalıtsal bozukluklar gibi hastalıkların yanı sıra DNA dizisini kesebilme yeteneği ile, Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) ve

Huntington hastalığı gibi nörodejeneratif bozukluklardan sorumlu sorunlu tekrarlayan mutasyonların tamirinde de yardımcı olabilir.

Bundan sonra ne olacağını bekleyip göreceğiz; ancak köprü RNA insanlarda işe yararsa, CRISPR'dan daha da devrim niteliğinde olabilir ve büyük ölçekli kromozom değişiklikleri yapmak için daha güvenli, daha doğru ve daha esnek bir yaklaşım sunabilir.

## Haber-Yorum

# Kalp Yetmezliği Stres Belleği Oluşturarak Hastalıklara Yol Açıyor!

Yakın zamanda yapılan bir araştırma dünya genelinde ortalama yaşam süresinin 2050 yılına kadar yaklaşık 4,5 yıl artmasının öngörüldüğünü göstermektedir. Bu başarıda hastalıkların önlenmesine yönelik halk sağlığı çabalarının ve kardiyovasküler hastalıkların sağkalım süresi artışının payı büyük. Bununla birlikte, kalp yetmezliği hâlâ en önde gelen ölüm nedeni ve tıptaki gelişmelere rağmen ölüm oranı oldukça yüksek.

**Kalp yetmezliği (KY) ortaya çıktığında, böbrek ve kas sorunları gibi diğer sağlık sorunlarıyla birlikte nüksetme ihtimali KY'nin önemli özelliklerinden.**

Tokyo Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden bir grup araştırmacının yaptığı yeni bir araştırmaya göre, KY stresi vücut tarafından hatırlanıyor ve diğer sağlık sorunlarıyla birlikte tekrarlayan KY'ne yol açabiliyor [Nakayama ve ark. *Sci Immunol*, 2024].

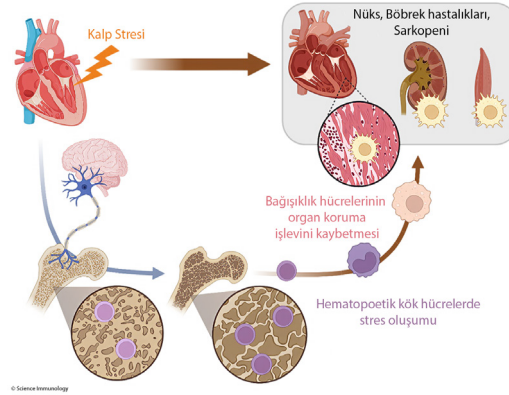
Araştırmacılar KY kaynaklı değişiklikleri hematopoetik kök hücreler (HKH), monosit türleri ve bunların iskelet kası, kalp ve böbrekler üzerindeki etkilerini inceledi. Başlangıçta, kardiyak sorunların HKH'leri değiştirip değiştirmediği ve kalp fonksiyonlarını etkileyip etkilemediği araştırıldı. Bu amaçla, sol ventriküle transvers aort daraltması (TAD) uygulanarak farelerde KY yapılmış. Dört hafta sonra, kemik iliği (Kİ) toplanmış ve öldürücü düzeyde radyasyona maruz kalmış farelere nakledilmiş. Kontrol farelerinden de Kİ transplantasyonu gerçekleştirilmiş ve dört ay sonra, KY geliştirilen farelerinden Kİ alan farelerde, kontrol farelerinden Kİ alanlara göre fibroziste artış ve kalp fonksiyonlarında azalma gözlenmiş. Sonrasında, araştırmacılar TAD'nın HKH modülasyonunun kardiyak makrofajların gelişimi ve fonksiyonu üzerindeki etkilerini inceledi. CD45.1 kontrol farelerinden ve CD45.2 heterozigot TAD farelerinden elde edilen uzun vadeli HKH'ler, CD45.2 alıcı farelere birlikte nakledilmiş. TAD HKH'lerinden alınan periferik kanda nötrofillerin ve monositlerin daha sık bulunduğunu keşfettiler; bu da myeloid seriye doğru bir kayma olduğunu göstermiş. Ayrıca TAD Kİ alıcılarında kalp makrofajları daha yüksek bulunmuş; bu da TAD'a maruz kalan

Ezel Erkan



HKH'lerin makrofajlara farklılaşabileceğini düşündürmüştü. Ayrıca TAD farelerinden Kİ alan alıcılarda böbrek hasarı üretir obstrüksiyon modeli kullanılarak analiz edilmiş. İkinci ve üçüncü günlerde böbreklerde makrofajların arttığı gözlenmiş. Ayrıca, TAD Kİ alıcılarında, kontrol farelerine göre bir haftada belirgin şekilde daha kötü interstisyel fibrozis ve tübüler hasar görülmüş.

Araştırma ekibi, TAD'nın HKH'lerdeki değişikliklerine yol açan olası genetik mekanizmalarını da araştırmış. Gen ifadesinde en fazla azalışın transformasyon büyüme faktörü (TGF- $\beta$ ) olduğu görülmüş. Ayrıca, ekip TAD'dan bir hafta sonra Kİ'nde aktif TGF- $\beta$  seviyelerinin önemli ölçüde azaldığını gözlemlemiş. TAD sonrasında çoğalan HKH'lerde sürekli bir artış gözlemlenmiş ve bu durum TGF- $\beta$ 1 tedavisi ile baskılanmış. Son olarak, araştırmacılar HKH'lerde TGF- $\beta$  sinyalinin inhibisyonunun KY'ni uyarıp uyarımayacağını araştırmış. İnhibisyonun HKH transkriptom üzerindeki etkilerinin TAD ile benzer olduğunu bulmuşlar.



Özetle; bu çalışma, KY'li farelerden elde edilen HKH'lerin, alıcı farelerde kalp disfonksiyonuna neden olduğunu ve iskelet kası ile böbreklerin zararlara karşı doğrudan ve dolaylı duyarlılığını artırdığını göstermektedir. Dolayısıyla KY'nin kalp sağlığının korunmasında önemli rol oynayan makrofajların üretiminde görev yapan HKH'in DNA modifikasyonunda bir "stres hafızası" bıraktığı görülmektedir. Dahası, KY, TGF- $\beta$ 'i baskılayarak HKH proliferasyonunu ve myeloid kaymayı indüklemekte; bu durum Kİ'ndeki sempatik sinir aktivitesindeki azalmalara karşılık gelmektedir. Bu bulgular, Kİ'nin KY'deki stres yanıtı için bir merkez işlevi gördüğünü ve HKH'lerin bu stres anılarını taşıyarak KY ve çoklu hastalıkların

daha fazla gelişimine katkıda bulunduğunu ortaya koymakta. Bununla birlikte, HKH'lerde kilit sinyal molekülü olan TGF- $\beta$ 'nin KY sırasında baskılanarak makrofajların üretimini olumsuz yönde etkilediği de saptanmış durumda.

TGF- $\beta$  sinyal yolundaki bu değişikliklerin tanımlanması ve anlaşılmasıyla, gelecekteki potansiyel tedaviler için artık yeni yollar açılabilir. TGF- $\beta$  seviyelerinin iyileştirilmesi, tekrarlayan KY'nin tedavisi için yeni bir yol olabilirken, biriken stres belleğinin de tespit edilmesi, ortaya çıkmadan önce erken bir uyarı sistemi sağlayabilir. Projedeki kıdemli yazar Dr. Fujiu, "Kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye

## Haber-Yorum

# Diyabetin Tedavisinde Yeni Bir Umut: İnsan Pluripotent Kök Hücrelerinin Pankreasın Delta Hücrelerine Yönlendirilmesi

İnsan pankreasındaki Langerhans adacıkları, peptid hormonlar olan insülin (beta= $\beta$  hücreleri), glukagon (alfa= $\alpha$  hücreleri) ve somatostatin (delta= $\delta$  hücreleri) salgılayan üç ana endokrin hücre tipinden oluşur. Sağlıklı bireylerde, bu endokrin hücreler kan glukoz homeostazını ve enerji metabolizmasını hassas şekilde düzenler. Delta ( $\delta$ ) hücreleri, adacık içinde nadir olmalarına (~%5) rağmen, özgün somatostatin reseptörleri aracılığıyla  $\beta$  ve  $\alpha$  hücrelerinde insülin ve glukagon salgısını güçlü bir şekilde baskılayabilir. Yeni yayınlanan bir çalışmada Çin'deki Guangzhou Tıp Üniversitesinden bir grup araştırmacı [Chen ve ark. *Nature Com*; 2024],  $\delta$  hücrelerinin parakrin sinyalizasyonunun in vivo glicemik ayar noktasını belirlediğini ortaya koydu. Bu nedenle, somatostatin salgılayan  $\delta$  hücreleri, insülin ve glukagonun potansiyel aşırı salgısını etkin biçimde önleyerek plazma glukozu seviyelerini fizyolojik aralıkta tutabilir. Somatostatinin insülin ve glukagon salgısını baskılamadaki yüksek potansiyeli göz önüne alındığında,  $\delta$  hücrelerinin işlev bozukluğu ve/veya somatostatin sinyalizasyonunun bozulmasının diyabetin etiyolojisine katkıda bulunduğu şüphesizdir.

Elif Öztürk



Bu hücrelerin önemi göz önüne alındığında, insanda  $\delta$  hücrelerinin sayısının oldukça az olması onların fizyolojisi ve olası tedavi müdahaleleri üzerine yapılan araştırmaları sınırlamakta. Şu ana kadar,  $\delta$  hücrelerinin yönlendirilmiş farklılaşması için kurulu bir yöntem mevcut değildir. Bu çalışmada, fibroblast büyüme faktörü (FGF) 7'nin pankreatik endoderm/progenitör farklılaşmasını uyardığı, FGF2'nin ise FGF reseptör 1 aracılığıyla hücreleri  $\delta$ -hücre hattına doğru yönlendirdiği gösterildi. FGF2 ve FGF7'yi birleştirerek, insan kök hücrelerinden  $\delta$  hücreleri elde etmek için yenilikçi bir farklılaşma protokolü geliştirildi. Bu yaklaşım, sadece pankreas kökenli hücrelerin farklılaşmasını yönlendirmekle kalmayıp, aynı zamanda endoderm ve endokrin öncülerinin indüksiyonu sırasında önemli transkripsiyon faktörlerinin ve somatostatin aktivatörlerinin ifade seviyelerini de etkilemektedir.

Elde edilen  $\delta$  hücreleri, olgun RNA profilleri sergilemekte ve iyi biçimlenmiş salgı granülleri üretmekte. Farklı uyarıcılara yanıt olarak somatostatin salgılabilmekte ve ko-kültüre edilmiş  $\beta$  hücrelerinden ve nakil sonrası fare  $\beta$  hücrelerinden insülin salgısını baskılayabilmekte. Çalışmada,  $\delta$  hücreleri farelere nakledilerek kan şekeri kontrolü ve insülin salınımındaki önemleri araştırılmış, nakil yapılan hücrelerin altı hafta sonra canlı kaldığı gösterildi. Kan şekeri düzeyleri izlendiğinde nakil grubu ile kontrol grubu arasında önemli bir fark olmadığı, ancak nakil grubunda daha az kan şekeri dalgalanması olduğu gözlemlendi. İnsülin salınımını baskılayan somatostatin düzeyleri her iki grupta artmış, ancak glukoz uyarımından sonra nakil grubunda daha fazla artış gözlenmiş ancak, glukoz yüklemesinden sonra nakil grubunda insülin salınımında bir azalma



olmuştur. Genel olarak, bulgular  $\delta$  hücrelerinin naklinin kan şekerini kontrol ettiğini ve insülin salınımını etkileyebileceğini, bu durumun da diyabet araştırmalarındaki önemini gösterdiğini öne sürmektedir.

Sonuç olarak; FGF7'nin pankreasta endodermal farklılaşmayı uyardığı, uzun süreli FGF7 tedavisinin somatostatin ve HHEX ifadesini artırarak  $\delta$  hücrelerinin oluşumunu arttırdığı, FGF2'nin FGFR1'i aktive

ederek daha güçlü bir somatostatin uyarıcısı olarak belirlendiği, FGF7'ye FGF2 eklenmesinin somatostatin ifadesini daha da arttırdığı, FGF2 ve FGF7'nin pankreastaki  $\delta$  hücrelerin etkinliğini sinerjistik olarak yönlendirdiği gözlemlenmiştir. Bu yenilikçi yöntem, insan pankreasındaki  $\delta$  hücrelerini in vitro olarak kök hücrelerden üretmeyi sağlamakta ve diyabet tedavisi için ilaç keşfi ve hücre nakli çalışmaları için değerli bir kaynak sunmaktadır.

## Kök Hücre Biyolojisi

### Kıl Folikülü Kök Hücreleri ve Nişi

**Son çalışmalarda, kıl folikülü kök hücrelerine (KFKH) ait nişin karmaşık doğasına ve kıl folikülü rejenerasyonunu düzenlemedeki önemine vurgu yapılmakta. Nature Reviews Molecular Cell Biology' de yayınlanan bir derlemede [Zhang ve Chen, 2023], KFKH aktivitesinin tanımlanmasındaki son gelişmeler, niş yapısı; hücrel ve moleküler doğası, kıl folikülünün morfogenezi, rejenerasyonu ve yaşlanmasındaki temel işlevleri ayrıntılarıyla ele alındı; biz de bu yazımızda kısaca bunlara değineceğiz.**

Memelilerde kıl folikülleri, organizmanın yaşamı boyunca **KFKH**'nin periyodik aktivasyonu ile kıl üretmek için döngüsel rejenerasyondan süreçlerinden geçer. Derinin dermis tabakası içinde yer alan kıl folikülü nişin içinde bulunan KFKH'ne komşu hücreler ve bu bölgeden salgılanan faktörler KFKH'nin davranışını kontrol eder. Hormonlar, besinler, nöronal sinyaller ve vücuttaki fizyolojik değişiklikler de KFKH'lerin davranışını etkiler.

#### Niş-kök hücre iletişimde neler etkili?

KFKH, kıl folikülünün **çıkıntı** olarak bilinen kalıcı bölümünün alt kısmında bulunur. Çeşitli hücre tipleri ve **hücre dışı matrisin** (ECM) bileşenleri KFKH'nin yakınında organize olarak destek ve düzenleme için mikro çevre oluşturur. Keratin 6'dan zengin olan (**K6\***) **iç çıkıntı hücreleri**, **dermis papillaları** ve KFKH'ler ile dermal mezenkimal hücreler tarafından

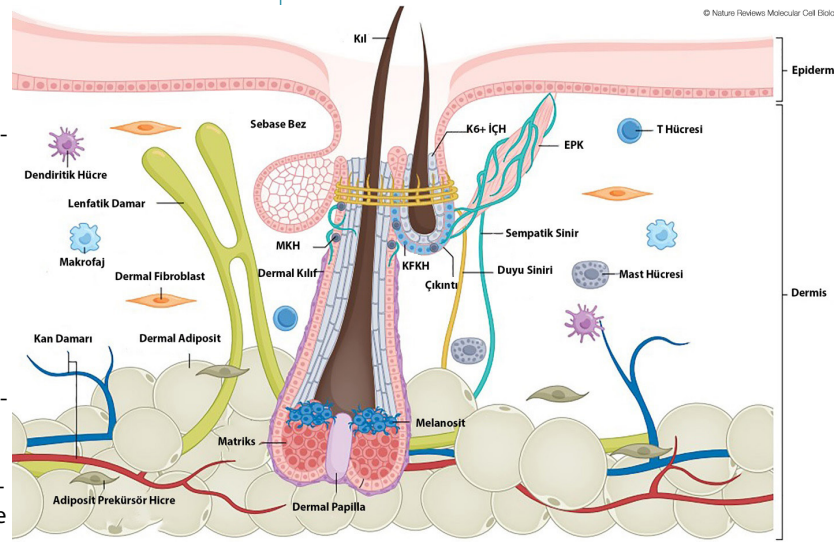
oluşturulan ECM, klasik kök hücre nişinin üç bileşenini oluşturur. Dermal fibroblastlar, yağ dokusu, kaslar, doğal ve adaptif bağışıklık hücreleri, duysal ve sempatik sinirler ile kan damarları ve lenfatik kapillerler, kıl folikülü ve KFKH ile sürekli ilişkili içindedir. Son çalışmalar, KFKH'nin davranışlarını düzenlemede farklı hücre tiplerinin üstlendiği önemli rolleri ortaya çıkarmıştır.

#### Epitel ve mezenkim hücrelerinin iletişimde hangi sinyaller rol alıyor?

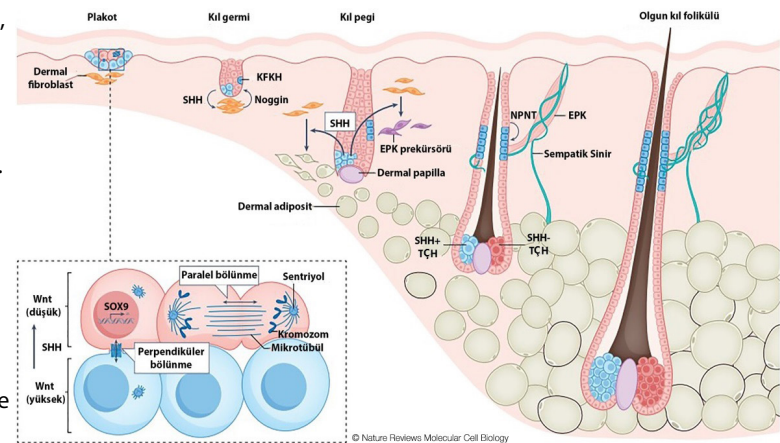
Morfogenez sırasında epitel ile mezenkim kökenli dokular arasındaki iletişim, KFKH'nin belirlenmesinde önemlidir. Farelerde embriyonik 13. günden (E13) başlayarak, dermisteki mezenkimal hücreler, daha sonra kıl folikülüne dönüşecek olan yeni bir ektodermal kalınlaşma olan **kıl plakodunun** (ektodermin bir yapı oluşturmak üzere plaka benzeri kalınlaşması) altındaki dermal topluluğu oluşturmak üzere toplanır. Plakod ve dermal topluluk arasındaki sinyalleşme, gelişen kıl folikülünün farklı bölgelerinde sinyalleşme aktivitelerinin, özellikle de **Wnt/ $\beta$ -katenin** sinyalleşmesinde önemlidir. Cre hatları kullanılarak yapılan deneyler, KFKH öncüllerinin ilk olarak Wnt/ $\beta$ -katenin sinyalinin daha düşük olduğu, gelişmekte olan kıl folikülünün üst kısmında ortaya çıktığını göstermiştir. Zayıf Wnt/ $\beta$ -katenin sinyalleri, KFKH'nin oluşumu için ön koşul olan transkripsiyon faktörü **SOX9**'un ifadesini

kolaylaştırır. Plakod içindeki Wnt seviyesi yüksek olan hücrelerden salgılanan **Sonic hedgehog**'un (SHH), Wnt seviyesi düşük olan hücrelerin simetrik bölünmesini sağladığını ve daha sonra KFKH'ye dönüşecek olan Wnt düşük hücrelerin havuzunu genişlettiğini göstermiştir. Ex vivo kültür ortamında yapılan canlı görüntüleme, KFKH'nin plakodun bazal tabakasının halka benzeri bir bölgesinden oluştuğunu göstermiş ve progenitör hücrelerin konumunun önemini vurgulamıştır.

Dermal topluluk, yetişkin derisinde 'kıl germi' adı verilen çıkıntı tabanının hemen altında yer alan ve KFKH ile doğrudan temas halinde olan dermal papillaya dönüşür. Dermal papillalar, KFKH'nin düzenleyicileri olarak tanımlanan ilk niş hücre tiplerinden birisini barındırır.



Yetişkin bir insanın derisinde, kıl folikülleri kıl döngüsü olarak bilinen tekrarlayan bir büyüme (**anajen**), gerileme (**katajen**) ve dinlenme (**telojen**) evrelerinden geçer. Telojen sırasında, dermal papilla hücrelerinden gelen kemik morfogenetik proteinleri (BMP'ler) gibi inhibitör sinyaller, KFKH'nin sakin durumunu korumak için diğer inhibitör sinyallerle birlikte hareket eder. Anajene geçişle birlikte, fibroblast



## Haber-Yorum

# Yüksek Etki Değeri Olan Dergilerde Şeytan Ayrıntıda Gizlidir!

**Yüksek etki faktörüne sahip dergilerde yayınlanan makaleler bile hatasız olmayabilir; dolayısıyla bu yazının amacı okuyucuları bu gerçeğin farkında olmaya ve bilimsel makaleleri eleştirel bir gözle okumaya teşvik etmektir, zira “şeytan ayrıntıda gizlidir”.**

Tıpta araştırma sonuçlarıyla bilgi birikimini artırmak, hasta bakımını iyileştirmek için vazgeçilmez bir araçtır. Bu durum, nispeten yeni bir alan olması ve tedavi seçeneklerinin hızla geliştiği “üreme tıbbi” alanında da önemlidir. Kanıta dayalı tedavi yaklaşımlarını temeli olan kanıta dayalı bilginin temel taşı, yeni tedavi yaklaşımlarının faydalarını odağına alan randomize kontrollü çalışmalarır. Çalışmanın tasarımı ve performansı çok önemlidir ve doğru şekilde yürütüldükleri takdirde sağlam sonuçlar çıkarılabilir ve günlük klinik rutin uygulamalara girebilir. Yeni bulguların bilim camiasına yayılması, bilimsel dergilerde yayınlanması şeklinde gerçekleşir ve derginin bu alandaki gücü ve önemi kısmen etki faktörüne yansır. Yayın öncesi akran değerlendirme süreci, çalışmanın tasarımındaki hataların önlenmesinde en önemli rolü oynar. Dolayısıyla, yüksek etki faktörüne sahip dergilerin okuyuculara genellikle kapsamlı hakem değerlendirme sürecine güven ve bu nedenle yayınlanan verileri sorgulamayabilir.

Klinik araştırmalar, bilgi edinmenin, tedavideki ilerlemelerin ve iyileştirmelerin temelini oluşturur. Yüksek etki değeri olan dergilerdeki yayınlar, okuyuculara çalışmanın etik açıdan sağlam, ustaca planlanmış ve gerçekleştirilmiş olduğu güvencesini verir. Çalışmanın kalitesini ve bulgularını değerlendirmek için makaleler, uzmanlar tarafından gözden geçirme sürecine tabi tutulur. Bu süreçte, çalışmanın yeniliği ve önemi, istatistiksel analiz de dahil olmak üzere yöntemlerin geçerliliği, yazım kalitesi, veri sunumu ve çalışma bulgularıyla mevcut literatür arasındaki olası korelasyon değerlendirilir.

Alp Can



Klinik araştırmalarda “altın standart” olarak adlandırılan vazgeçilmez araştırma aracı, randomize kontrollü deneylerdir (RKD). Katılımcıların çalışma ve kontrol gruplarına rastgele atanmasıyla kabul gören bu deneysel tasarımlar, seçim önyargılarını en aza indirmeyi amaçlar ve çalışmanın sonuçlandırılmasıyla birlikte grupların karşılaştırılabilir olmasını sağlar. Bu tasarım, olası değişkenleri kontrol ederek belirli bir müdahalenin etkileri hakkında nedensel çıkarımlar yapılmasını mümkün kılar. Çalışmaların planlanması ve yürütülmesinde bir diğer önemli husus da “eşitlik”tir. RKD tasarlanırken, klinik eşitlik, müdahale etmemenin (ne deney grubu ne de kontrol grubu için) “daha iyi olan” olduğu varsayımını ifade eder. Tedavi için iki veya daha fazla olasılık arasında seçim yapmak için sağlam bir temelin olmadığı durumlarda, eşitlik durumu söz konusudur.

Bir makale, yayınlanmak üzere değerlendirmeye alınmadan önce kapsamlı bir incelemeden geçirilir ve yeterli kalitede olduğu düşünülürse, genellikle hakemlerin yorumlarına verilen yanıtları aldıktan ve buna uygun revizyonlar yapıldıktan sonra yayınlanmak üzere kabul edilir. Bu prosedürün amacı, makalenin doğruluk, kalite ve öneminin bilim camiasına duyurulmadan önce titizlikle değerlendirilmesini garanti altına almaktır. Bu süreç, bilimsel bilginin değerlendirilmesinde çağdaş bir standart olarak kabul edilse de zayıf yönleri de bulunur [Manchikanti ve ark., 2015]. Bunların arasında en göze çarpan eksiklik değerlendirmeyi yapan hakemlerin bir eğitimden geçmemiş olması ve dolayısıyla değerlendirmelerinin bir standarda oturmamasıdır [Blockeel ve ark., 2017]. Dahası, son birkaç on yıl içinde bilimsel yayınlardaki büyük artış nedeniyle, sadece bu zahmetli prosedüre zaman ayırabilecek ve aynı zamanda dikkatli bir inceleme yapabilecek yetkinlikte olan bilimsel eğitim almış meslektaşların sayısı da talepleri karşılayamamasıdır [Ioannidis ve ark., 2023].

Bu yazımızın amacı hakem değerlendirme sürecindeki olası zayıflıkları ve “yüksek etkili dergilerde” yayınladıklarında bile makalelerin eleştirel okumasının nasıl önemli olduğunu göstermektir.

THE LANCET

Bir örnek olması amacıyla, Zaat ve ark.’nın Lancet’teki (etki değeri=98) iki yayınına baktığımızda [Zaat ve ark., 2023; Mackens ve Blockeel [Mackens ve Blockeel, 2023] açık etiketli, ülke çapında, çok merkezli, bir randomize klinik denemede, dondurulmuş embriyo transferi (DET) için endometrial hazırlığa yönelik iki farklı yaklaşımın karşılaştırıldığını görüyoruz. Bu çalışmalar zamanında yayınlanmış önemli bir konuyu ele almaktadır. Son zamanlarda daha düşük gebelik riskleri nedeniyle ilaçla yapılan endometriyum hazırlığından daha üstün olduğu öne sürülen endometrial hazırlığın doğal döngüde yapılması ve dolayısıyla işlemi basitleştirmeyi amaçlamaktadır. Yazarlar, rekombinant insan koryonik gonadotropin kullanılarak ovulasyonun tetiklendiği hastanedeki yaklaşımla, idrarda LH kitlerinin kullanımıyla evde ve maliyetsiz ovulasyon tespitiyle yapılan gebelik oranlarını karşılaştırmışlardır. Yazarlar, elde ettikleri bulgulara dayanarak, evde yapılan yumurtlama takibinin embriyo transferinin planlanması için hastane kontrollü yumurtlama takibinden daha üstün olmadığı sonucuna varmışlardır. Doğal döngü yaklaşımında, ovulasyonun saptanması, embriyo transferi prosedürünün planlanması için önemlidir; çünkü endometriyum, korpus luteum tarafından progesteronun salgılanmasında yaklaşık 120 saat sonra reseptif hale gelir. Progesteronun etkisi altında, endometriyum, proliferatif fazdan sekretuar faza geçişi ifade eden sekretuar ve fonksiyonel dönüşüm geçirir. LH artışı progesteron artışından önce gerçekleşir; ancak LH artışı ile progesteron artışı arasındaki zaman aralığı değişkenlik gösterebilir ve LH’nın tepe noktası progesteron artışıyla aynı zamana denk gelebilir [Coughlan ve ark., 2023]. Evde tedavi gören hasta grubunda serumda hormon testi yapılmamasının sonucu olarak, progesteron seviyesinin ne kadar düşük olduğu bu yayında açıklığa kavuşturulmamıştır.

Zaat ve ark.’nın makalesinde dikkate değer bir başka eksiklik, söz konusu çalışmanın tasarımının, hastanede yapılan girişimlerde erken yumurtlama olasılığını barındırmıyor oluşudur. LH ölçümü yapılmadan folikül boyutu 16 ila 20 mm’ye ulaştığında yumurtlama indüklenmiştir. Bu durum, idrarda LH artışının ve ovulasyonun gerçekleştiğini varsaymakta ve fakat bunun ölçülmediğini göstermektedir. Kaldı ki, hastane koşullarında yapılan girişimlerde serumda veya idrarda LH ölçmek yanıltıcı olabilir; bir kez

yapılan ölçümde gecikmiş LH artışı atlanabilir veya LH idrardan temizlenmiş olabilir. Buna karşın, evde yapılan ölçümlerde düzenli olarak yapılan idrar LH testi, muhtemelen yumurtlama başlangıcını/erken yumurtlamayı tespit edebilecek ve döngünün kendine özgü karakteristiğine göre embriyo transfer planlamasına izin verecektir. Daha da önemlisi, hastanede izlenen grupta tespit edilemeyen erken yumurtlama, endometrium ve embriyonik gelişim evresi arasında bir eşzamanlama hatasıyla sonuçlanabilir ve dolayısıyla bu grupta gebelik oranının azalmasına yol açabilir.

Bu yazı, sadece yüksek etkili dergilerde yayınlanan çalışmalarda ne tür eksikliklerin olabileceğini vurgularken, aynı zamanda eleştirel okumanın kaliteyi nasıl ortaya çıkarabileceğini göstermeyi amaçlamaktadır. Örneğin, JAMA’da (etki faktörü=63) yayınlanan bir başka araştırmada Doyle ve ark. [Doyle ve ark., 2022], embriyo transferi zamanlamasının canlı doğum oranları üzerindeki etkisini



araştırmışlar ve endometrial reseptivite testi ile standart DET zamanlamasını karşılaştırmışlardır. Bu çalışma, tek ve öploid bir embriyonun transferinde endometrial reseptivite testi kullanılarak yapılan DET’in zamanlamasının, canlı doğum oranlarını artırmadığını göstermiştir. Yazarlar, elde ettikleri sonuçlardan, endometrial reseptivite testlerinin rutin kullanım için tavsiye edilmemesi gerektiği sonucuna varmışlardır. Bu çalışma, halen tartışmalı olan bir konuyu ele alması açısından önemlidir. Söz konusu çalışma randomizasyon öncesinde tutarlı bir metodoloji izleyerek, grupların karşılaştırılabilirliğini sağlamış ve inceleme altındaki müdahalenin, çalışma grubunu kontrol grubundan ayıran tek bir fark olması nedeniyle taraf tutmayı önlemiş, bu da net sonuçların çıkarılmasına olanak tanımıştır.

Özetle, hastalar için tedavi seçeneklerinin iyileştirilmesinde ileriye dönük en güvenilir ve ilerici yol olarak bilimsel bilginin sağlam bir şekilde takip edilmesi çok önemlidir. Yeni bulguları eleştirmek için

bir gözden geçirme süreci uygulanmaktadır; ancak bu süreç mükemmel olmadığından, yüksek etkili dergilerde yayınlanan makalelerin okuyucuları, bilimsel yayınların içerdiği kısıtlamaların ve potansiyel önyargıların farkında olmalı ve her koşulda olduğu gibi buna da eleştirel yaklaşmalıdır.





## Kongre, Sempozyum ve Kurslar

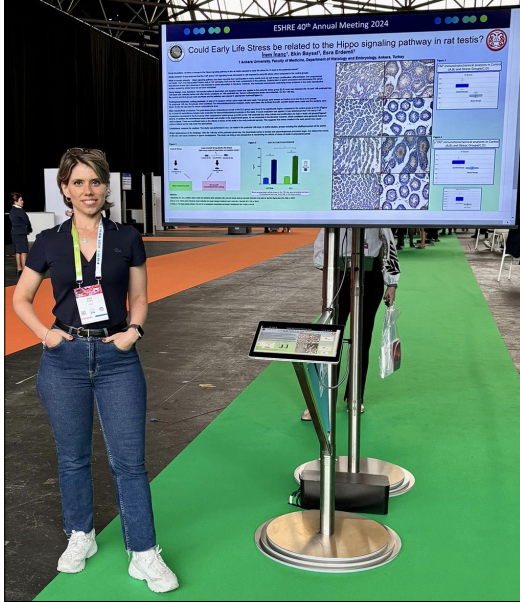
İrem İnanç



### ESHRE 2024 Kongresinden Kesitler...

40. ESHRE (Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Derneği) kongresi bu yıl 7-10 Temmuz 2024 tarihinde Amsterdam'da gerçekleştirildi.

Amsterdam'a daha önce gitmemiş ya da gitmeyi planlayanlar için çok güzel bir şehir olduğu ifade etmek istiyorum. Bisiklet trafiğinden biraz başınız dönebilir fakat sadece müzelerini gezmek için bile gidilmesi gerektiğini düşünüyorum. Ayrıca bilim ve sanat bir araya gelince tadına da doyum olmuyor. Aranızda bu tip seyahatlerin oldukça pahalı olduğunu dile getirenler olduğunu da biliyorum. Bunlardan biri de benim. Fakat hakkını veren bir bilimsel etkinliğe katılıp etraftaki güzelliklerden faydalanınca "İyi ki yaptım!" diyorsunuz.



Gelelim kongreye...Kongrenin açılışından son güne kadar tüm programı elimden geldiğince takip etmeye çalıştım. İçeriği oldukça dolu ve verimli bir kongreydi. Sabah 08:30'dan akşamüstü 18:00'a kadar vaktin nasıl geçtiğini anlamadım bile. Farklı konularda birçok çalışma ayrı ayrı salonlarda sunuldu. 10 dakikalık aralarda önemli markaların standlarında 5 dakikalık sunumlarıyla yaptıkları

teknolojinin katkıları belirtildi. Salonlara geçiş alanlarında poster sunumlarını da izledim. Yani adım attığınız her yerde bilimsel bir aktivite içerisinde olmak muazzamdı. Bunun yanında farklı ülkelerden insanlarla iletişime geçmek de oldukça keyifliydi.

Açılış konuşmasında bu yıl rekor seviyede bildiri gönderimi olduğu açıklandı. Yapmış olduğumuz çalışmanın da [İnanç ve ark., Human Reproduction, Supplement 1: 2024] bu kongrede onay almış olması ayrı bir mutluluktur.

Genel açıdan değerlendirdiğimde çalışmalarını klinik ve temel tıp bilimleri açısından ayırabilirim. Temel tıp bilimlerinde daha fazla gelişmenin olduğu söyleyebilirim. Klinik açıdan baktığımızda da dikkatimi çeken konu "yapay zekâ" ilişkili çalışmalar oldu. "Yapay zekâ" kavramı tartışma konusu elbette. Fakat benim görüşüm "yapay zekâyı çalışmalarında doğru kullanımlar kazanır! Nasıl teknoloji hayatımızda büyük kolaylıklar sağlıyorsa "yapay zekâ" da laboratuvarlarda aynı işlevi göreceğini düşünüyorum. Bu konuyla ilgili ilginç birkaç çalışma sizlere aktarmak istiyorum. İlk çalışma Meksika'dan...

Yapay zekânın kullanımıyla kümülüs-ovosit komplekslerinden olgun ovositlerin (MII) tahminini üzerine bir çalışma. Araştırmacılar olgunlaşmamış oositlerden granüloza hücrelerinin çıkarılmasının intrasitoplazmik sperm enjeksiyonunda (ICSI) kritik bir adım olduğu belirtiyor. Kümülüs-ovosit komplekslerinin morfolojisiyle ovosit olgunluğu arasında belirli bir korelasyon olmasına rağmen %100 doğru olmadığı belirtilmekte. Yapılan prospektif çalışmada Eylül-Aralık 2023 tarihleri arasında 145 hastayı (ortalama yaş=39,3 yıl) içeriyor. Araştırmacılar Ebner kriterlerine göre 4 grup oluşturulmuş: 1. Grup: 192 kümülüs-ovosit kompleksi (olgun olması bekleniyor), kabarık ve parlak korona ve kümülüs; 2. Grup: 318 kümülüs-ovosit kompleksi (olgun olması bekleniyor) kabarık kümülüs gösteren; 3. Grup: 208 kümülüs-ovosit kompleksi (olgun olmasından şüpheleniliyor) parlak koronalı kümülüs-ovosit kompleksi; 4. Grup: 213 kümülüs-ovosit kompleksi (olgun olmadığından şüpheleniliyor) görünür oosit olmadan yoğun kümülsü yapı içermekte. Dokuz deneyimli embriyolog tarafından yapılan manuel kümülüs-ovosit kompleksi değerlendirmesi sonucunda MII ovosit değerlendirmesi 1. Grup: %73,5; 2. Grup: %79,5; 3. Grup: %50,3 ve 4. Grup: %46,9 olarak

belirtilmiş. Yapay zekâ ile MII ovositleri için değerlendirilmede ise 1. Grup: %79,16; 2. Grup: %87,1; 3. Grup: %83,17 ve 4. Grup: %73,23 olarak gösterilmiş. Sonuçlar, 3. ve 4. gruplar için manuel yöntemle karşılaştırıldığında yapay zekâ değerlendirmesinin lehine önemli farklılıklar ortaya koymakta ( $p < 0,001$ ). Bu sonuçlar, olgunlaşmamış ovosit olduğu düşünülen gruplar için MII ovositlerini tahmin etmede üstün bir performans göstermekte. Bu sonuçlar da ileriki zamanlarda başarılı gebelik oranlarının artacağını düşündürmekte [Jimenez Medina ve ark., Human Reproduction, Supplement 1: 2024].

Başka bir çalışma ise; olgun bir ovositin öploid bir blastosiste dönüşme olasılığını invaziv olmayan ve görüntü analizli yapay zekâ modeliyle tahmin etmesini konu almakta. Blastosistlerin genetik durumu, implantasyonu ve döngü başarısını büyük ölçüde etkilemekte. Bu nedenle implantasyon öncesi genetik tanı, transferde blastosist seçimine yardımcı olmak için rutin olarak kullanılmakta. Blastosiste ortaya çıkan kromozom anormalliklerin çoğu maternal kökenlidir; bu da sürecin erken aşamasında ovositten yararlanılabilecek değerli bilgilere sahip olabileceğini göstermekte. Bu çalışma, öploid veya anöploid trofektoderm biyopsi sonuçlarına sahip 3 klinikten verilerle 9.260 olgun ovosit görüntüsü incelenmiş. Oluşturulan yapay

zekâ modellemesiyle ovosit aşamasında öploid blastosist tahmininin başarılı olduğu ortaya konulmuş. Bu veriler blastosist aşamasına gelmeden ve invaziv bir yöntem olmadan yapay zekâyla ovosit aşamasında potansiyel genetik durumu hakkında bilgi edinmek başarılı gebelik döngüsüne kritik bilgiler sağlayacağı düşünülmekte [Mercuri ve ark., Human Reproduction, Supplement 1: 2024].

Bu önemli kongreye ilişkin diğer gözlemlerimi KHB'nin 53. sayısında sizlere aktarmak istiyorum.

#### Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 52 (Ekim Kasım Aralık 2024)

Üç ayda bir yayınlanır. [www.kokhucrebulteni.com](http://www.kokhucrebulteni.com)  
Yayınlananların sorumluluğu yazarlarına aittir.  
Editör: Prof.Dr. Alp Can (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)

**Bu sayıya katkıda bulunanlar;** (yazarların geliş sırasına göre)

Dr. Hakan Coşkun (Harvard Üniversitesi, Çocuk Hastanesi Boston, ABD)  
Dr. Hande Yozgat (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)  
Bio. Ezel Erkan (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)  
Dr. Elif Öztürk (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)  
Dr. İrem İnanç (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

### AYIN FOTOĞRAFI

İnsan embriyonik kök hücrelerinden türetilmiş olan pankreas adacık hücreleri

