

Kök Hücre E-Bülteni

ISSN: 2148-9815

DORA
destekleriyle...www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.comSayı: 53
Ocak-Şubat-Mart 2025

Editör'den

Yapay Zekâ Araçlarıyla Araştırma, Makale, Proje Metinleri Hazırlamak!

KHB'nin 53. sayısı ile hepimize merhaba. Çok değil, bundan yaklaşık 1,5 yıl önce **KHB'de** ilk kez yapay zekâ konusunu ele almıştık. Bu yeni teknolojiyle bizler neler yapabiliriz ilk kez dile getirmiştik. Belki de o tarihlerde çok sayıdaki izleyicimiz için olağandı olan bu durum şimdi neredeyse hemen herkesin günlük yaşamına girmiş durumda. Bilim insanlarının olduğu ortamlarda 'yapay zekâ araçlarını (chatGPT başta olmak üzere) en çok hangi amaçla kullanıyorsunuz' sorusuna verilen yanıt "bilgi edinmek" olarak öne çıkıyor. Kuşkusuz, en kolay ve en sık yanıt bu olacaktır. Herkes, her gün veri analizi yapmıyor, makale veya proje yazmıyor. Buna karşın bu araçları genellikle "kullanmayanlardan" bir tepki geliyor, 'chatGPT uyduruyor' şeklinde. Ana görevi ne şekilde olursa olsun bir biçimde "yanıt vermek" olan bu programların dikkati çeken noktalarından birisi de kullanıcıların "hata" mesajı almaması. İster sorunuz (prompt) yanlış yazın, ya da saçmalayın; yine de chatGPT sizi ciddiye alıyor, belki düzelterek size tekrar ne demek istediğinizi soruyor ve bir yanıt veriyor. Üstelik de yanıtın kapsamını sizin komutlarınızı belirliyor. Bilgisayar dünyasında yıllar boyu kullanıcıları en çok kızdıran "hata" mesajları olduğu için chatGPT adeta bunu hiç kullanmıyor. Kullanıcıların "yalan söylüyor" demelerinin arkasında bir nebze bu mekanizmanın yattığını da belirtmek gerekiyor.

Bugün geldiğimiz noktada, bir araştırma sorusunun ve hipotezlerinin (H_0 ve H_1) mevcut literatür bilgisini analiz edip oluşturması neredeyse artık sıradan bir işlem. Daha da ötesi eğer verilerinizi elde etmiş iseniz, bunların analizlerini yapmak, grafiklerini ve metinlerini yazarak Bulgular bölümünü oluşturmak, elde edilen sonuçlara göre Tartışma bölümünü yazmak ve üstelik bunları yaparken kullanacağı kaynakları kendisinin bulup metne eklemesini yapmak da yapay zekanın becerileri arasında. O zaman dergi, editör ve hakem tarafından da ayınsını beklemek çok insafsız

Alp Can



olmayacaktır. Bir dergi editörüne ön yazı eşliğinde yazdığınız bir makale taslağı yapay zekâ tarafından ön değerlendirmeye alınıp dergi için uygun olup olmadığına karar verebilir; gerekirse "yapay zekâ hakemleri"ne gönderebilir ve her şey yolunda giderse hiç insan kaynağı kullanılmadan makaleniz/projeniz kabul veya ret alabilir. Bu döngüde en çarpıcı fark nedir diye soracak olursak insan aklının ve birikiminin devre dışına alınması diyebilir miyiz? İnsanoğlunun öteden beri icat ettiği yayın/yazar hakları (copyrights) insanın elinden henüz alınmamış olsa da yazan, değerlendiren ve hatta okuyan biz insanlar değil yapay zekâ olacaktır. Bu durum bizim dairenin dışına itildiğimiz anlamına gelmez mi? Bu ve benzeri konuları önümüzdeki dönemlerde çok konuşacağına benziyoruz. Yapay zekanın en kapsamlı ve pragmatik ele alındığı eserlerden birisinin tarih profesörü Yual Noah Harari'nin son kitabı Nexus, kuşkusuz. "İnsan olmayan zekâ" olarak isimlendirildiği yapay zekânın henüz çok başındayız vurgusunu yapıyor ve şöyle diyor "İnsanlık tarihinde ilk kez hiç kimse, dünyanın yirmi yıl sonra nasıl olacağı konusunda bir fikre sahip değil; gençlere ne öğreteceğimize dair hiçbir fikrimiz yok."

Bu sayımıza önce **Dr. Ekin Baysal**'ın kaleminden embriyoda gastrülasyon sırasında hücrelerin kaderini belirlemedeki rollerini ortaya koyan önemli bir çalışmanın özetiniyle başladık. Ardından **Doç. Dr. Açelya Yılmaz**'ın hücrede proteinlerin yanlış yerleşimini yüksek verimle saptayan bir teknolojiyi ele aldı. **Dr. İbrahim Alptekin** hücre sel tedavisi yaklaşımlarına kısa bir bakış yapan yazısıyla yer aldı. Bu sayıdan itibaren *İlham Veren Bilim İnsanları* adında bir seriye başladık. İlk konuşumuz Veronica Greco oldu. **Uzm. Dr. Bilge Serdaroğlu** mezenkimal kök hücrelerin yaşlanmaya karşı nasıl kullanılabilirliğine ilişkin bir derlemeyi **KHB** okurları için hazırladı. Son olarak **Dr. İrem İnanç** katıldığı ESHRE 24 kongresi izlenimlerinin ikinci bölümünü kaleme aldı.

Her zamanki gibi son olarak **Ayin Fotoğrafı**'na yer vererek bültenimizi sonlandırdık. Bu vesileyle yeni yılınızı kutlarız. **KHB'nin** 54. sayısında buluşuncaya kadar mutlu ve sağlıklı kalın...

Kök Hücre Biyolojisi

Glikoz Metabolizması Gastrülasyonu Nasıl Yönlendiriyor?

Yale ve Cambridge Üniversiteleri'nden araştırmacıların yürüttüğü ve bu yıl Ekim ayında Nature dergisinde yayımlanan bir çalışma [Nature 634, 919–928, 2024], metabolizmanın embriyo gelişiminin en kritik aşamalarından birisi olan gastrülasyon sırasında hücrelerin kaderini belirleme ve dokuların morfojenenezini yönlendirmedeki rollerini ortaya koyuyor. Çalışmanın sorumlu yazarı ise yakından tanıdığımız bir isim olan Dr. Berna Sözen.

Morfojenetik sinyalleri ve transkripsiyon faktörlerinin embriyo gelişimindeki rolü bilinmesine rağmen, glikoz metabolizmasının enerji üretiminin ötesindeki dinamik etkileriyle hücreyi düzenlediği uzun süredir anlaşılmamıştı. Bu çalışmada, kök hücre modelleri ve embriyo türevi dokular kullanılarak, tek hücre düzeyinde çözünürlüğe sahip kantitatif görüntüleme teknikleriyle fare embriyolarının gelişimi gözlemlendi. Hücrelerin glikoz alımı, glikoz taşıyıcılarının ifadesi, glikolitik aktivite ve mekansal transkriptom verileri ortaya kondu. Gastrülasyon sırasında embriyonun belirli zaman ve bölgelerde iki ayrı glikoz alımı dalgası geçirdiği saptandı. Glikozun hangi metabolik yollara yönlendirildiğini belirlemek için glikoliz, heksosamin biyosentezi yolu (HBP), pentoz fosfat yolu ve glikojen sentezi gibi süreçler incelendi. Sonuç olarak, gastrülasyonun başlangıcındaki ilk glikoz alımı dalgasının HBP aracılığıyla epiblasttan primitif çizgi oluşumunu desteklediği, ikinci dalganın ise geç evredeki glikoliz yoluyla primitif çizgiden göç eden mezodermal hücrelerin lateral genişlemesini sağladığı gösterildi.

HBP sürecinde, glikoz-6-fosfattan hücre içinde glikozilasyon için kullanılan anahtar bir molekül olan üridin difosfat N-asetilglukozamin (UDP-GlcNAc) üretilir. GlcNAc, heparan sülfat sentezinde kullanılır

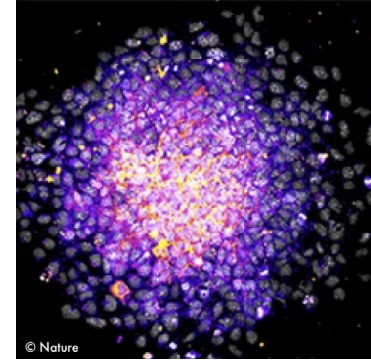
Ekin Baysal



ve heparan sülfatlar proteoglikan yapısına katılarak hücre zarına taşınır. Heparan sülfat proteoglikanları, fibroblast büyüme faktörünün (FGF) hücre yüzeyine bağlanmasını ve stabilitesini artırır. FGF, reseptör tirozin kinaz aracılığıyla ERK yolunu uyarır. Uyarılmış olan ERK, hücre büyümesi, çoğalması, hayatta kalımı ve farklılaşması gibi işlevleri düzenler. Çalışmada, deneysel olarak HBP metabolizması bloke edildiğinde embriyolarda ERK aktivitesinin azaldığı ve primitif çizgi oluşumunun engellendiği gözlemlendi, ancak N-asetilglukozamin ile takviye yapıldığında, ERK sinyali geri kazanıldı ve gelişimsel kusurlar oluşmadı. Bu bulgular, glikoz metabolizmasının morfojenik sinyal mekanizmalarıyla uyum içinde çalışarak embriyonik gelişiminin başarılı bir şekilde yönlendirilmesinde önemli rol oynadığını vurguluyor.

Mezoderm hücrelerinde ise glikoz metabolizmasının işlevi değişiyor. Geç evre glikoliz, mezoderm hücrelerinin hareketliliğini ve yayılmasını destekleyerek bu hücrelerin primitif çizgiden dışarı doğru göçünde ve lateral genişlemesinde önemli bir rol oynuyor. Geç evre glikolizinin inhibisyonu, mezodermal hücrelerin göçünü etkilerken erken hücre kaderi kararlarını bozmuyor. Bununla birlikte, HBP'nin mezoderm hücrelerindeki rolü daha sınırlı; bu durum, glikozun hücre içindeki farklı metabolik süreçlerinin embriyo gelişiminin farklı aşamalarında belirli işlevlere sahip olduğunu ve metabolizmanın gelişim bağlamına göre değişkenlik gösterebileceğini göstermekte.

Araştırmanın en dikkat çekici bulgularından biri, metabolizmanın geleneksel görüşe göre yalnızca "hayatı destekleyen" değil, aynı zamanda gelişimsel süreçlerde "hayatı yönlendiren" bir faktör olduğunu göstermesi. Bu bulgular, metabolizmanın embriyo gelişiminde sadece enerji üretimiyle sınırlı olmayan, aynı zamanda morfojenetik sinyal yollarıyla etkileşerek hücre kaderini ve hareketini yönlendiren kritik bir düzenleyici olduğunu ortaya koymakta. Bu bilgi, gelişim biyolojisi alanında yeni anlayışların oluşmasına katkı sağlayarak, kök hücre araştırmaları, rejeneratif tıp ve kanser biyolojisi alanlarında yeni stratejilerin geliştirilmesine zemin hazırlayabilir.



Teknik ve Uygulamalar

Yüksek İçerikli Tarama Mikroskobuyla Proteinlerin Yanlış Yerleşiminin Belirlenmesi

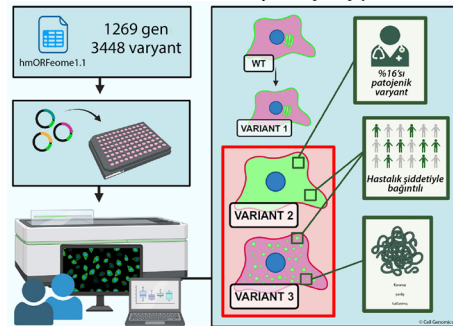
İnsan genomu tarafından kodlanan tüm proteinlerin hücre içindeki dağılımını belirlemek, yaşam bilimindeki araştırmalarının temel hedeflerinden birisidir. Bu, özellikle hastaların genetik diziliminin yanlış anlamlı (missense) mutasyonlar içerdiği belirlenen proteinler açısından önemlidir. Cell dergisinin Kasım 2024 sayısında yer alan bir çalışmada [Lacoste ve ark. Cell, 2024], işlevsiz proteinlerin ayırt edici özelliğinin yanlış yerleştikleri gerçeğinden yola çıkılarak yüksek içerikli hücre içi taramaların kullanılması hem tanı hem de tedavi kararlarında büyük bir potansiyele sahip gibi gözükmektedir. Genom, hücrede birincil bilgi deposu olarak hizmet eder ve hücrenin işlevini ve kaderini belirler. Bu yüzyılın başında genom dizilimlerinin ortaya konmasındaki büyük devrime rağmen hâlâ büyük zorluklar bulunmaktadır; kodlanan proteinlerin hücre içindeki yerleşimini ve işlevini belirlemek. Proteomun fiziksel ve zamansal dağılımını anlamak, yalnızca herhangi bir proteinin izole edilmiş işlevi açısından önemli olmakla kalmaz, aynı zamanda protein-protein etkileşim ağlarını ve hücrenin bir sistem olarak nasıl işlev gördüğüne ilişkin bilgiyi de açığa çıkarır.

Yüksek verimli analitik yaklaşımlar, yıllar boyunca, hücredeki proteinlerin hücre içindeki yerleşimini sistematik olarak belirlemek için flüoresan proteinlerle birleştirilmiş açık okuma çerçevelerinin (ORF'ler) aşırı ifadenmesini veya antikolların büyük ölçekli üretimini kullanmıştır [Stadler ve ark. Nature 10: 315-323, 2013]. Bu tür çalışmalarla insan proteomunun referans sayılabilecek hücre içi dağılım haritasını oluşturulmuştur [Thul ve ark. Science 356, 2017]. Süregelen dizileme çabaları artık bize klinik açıdan önemli gen varyantlarıyla ilgili bilgiler de sağlamaktadır. Bu konudaki en dikkat çekici havuz, dört milyondan fazla kayıt içeren ve belirli varyantları içeren 17.000'den fazla geni listeleyen

Açelya Yilmazer



ClinVar veri [Landrum ve ark. Nucleic Acids Res. 44: 2016]. Bu, kodlanmış proteinlerinin hücre içindeki durumu ve daha da önemlisi anormal yerleşiminin hastalıklar açısından önemi bir bilmezi ortaya çıkarır. Bu noktada, Lacoste ve ark. bu varyantların hücre içi yerleşiminin yüksek verimli değerlendirmesini gerçekleştirerek bu temel soruyu yanıt arama yönünde önemli bir ilerleme kaydettiler [Lacoste ve ark. Cell, 2024]. Çalışmada, konfokal yüksek içerikli tarama (HCS) mikroskobu kullanılarak çeşitli ORFeome kaynaklarından 1.269 genin 3.448 missense varyantından oluşan bir koleksiyon oluşturuldu. Hücre içi karakterizasyon, yanlış yerleşmiş varyantlar bakımından yanlış lokalizasyonun pleiotropi (bir genin görünüşte ilgisiz iki veya daha fazla fenotipik özelliği etkilemesi) ve hastalık şiddeti arasında güçlü bağlantılar olduğuna dair kanıtlar olduğunu ortaya koydu. Çalışmada ele alınan tüm patojenik varyantların %16'sının yanlış yerleşmiş proteinler olduğu ve protein kararsızlığının ve yanlış katlanmanın sonucunda ortaya çıktığı belirtildi (Bkz. Şekil).



HCS mikroskobuyla aşılması gereken önemli bir zorluk, gözlemlenen yerleşimlerin doğru şekilde açıklanmasıdır. Bu, bir hücreyle diğeri arasındaki organel morfolojisindeki doğal varyasyonları düşündüğümüzde özellikle önemlidir - hücre içinde yer alan organel

ve bölümlerin özgül yapısını ve mimarisini nasıl tanımlarız? Bu bağlamda, çalışmadaki yerleşimler iki bağımsız araştırmacı tarafından gözle değerlendirildi ve ayrıca bir CellProfiler analiz hattı kullanılarak otomatik olarak yapıldı. İlginç bir şekilde, otomatik sistem gözle tespit edilemeyen ve ince değişiklikler gösteren birkaç proteini tanımlayabildi. Bu noktada, mikroskop görüntülerinin değerlendirilmesinde otomasyon ile insan arasındaki farkın nasıl tanımlanacağına da bir açıklık getirebilir.

Elde edilen sonuçlar aynı zamanda referans proteinlerin yarısından fazlasının birden fazla yere yerleştiğini ve bunun özellikle zarsı bölgelerle ilişkili olan proteinlerde daha belirgin olduğunu ortaya koydu. Bu çalışmada 152 ayrı genden 250 anormal yerleşmiş varyant tanımlandı ve bu gen mutasyonlarının hücresel ölçekte olayları ne ölçüde etkileyebileceği konusunda değerli bilgiler sağlandı.

Hücresel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

İbrahim Alptekin



Mezenkimal Stroma Hücreleriyle Tedavi Yaklaşımları

Mezenkimal stroma hücreleri (MSH) farklı dokulardan ayırıştırıp vücut dışında üretebildiğimiz önemli hücre gruplarıdır. Çoğunlukla kemik iliği, yağ dokusu ve fetüs kaynaklı olan plasenta ve göbek kordonu gibi yapılardan elde ederiz. MSH günümüzde yenileyici tıp alanında hücre temelli tedavi yaklaşımları için önemli adayların başında gelmektedir. Standard tedavi şemalarına henüz girmese de klinik deneme çalışmalarda çok olumlu etkileri gözlemlenmiştir. Son birkaç yılda hücrenin kendisinin değil de ürünlerinin kullanıldığı tedaviler bu çalışmaların önemli bir kısmını oluşturmaya başladı. Kuşkusuz, tüm bu çalışmalarda hücrelerin var olan özellikleri veya üretmiş oldukları ekzozom içerikleri ve miktarı önem taşıyor. Bu da üretim sürecindeki verimliliği odak noktası haline getiriyor. Yani tedavi potansiyeli olan hücrelerin kullanım öncesi uygun şekilde seçilmesi ve verimli şekilde hedeflenen protein veya moleküllerin elde edilmesi büyük önem taşıyor. Peki neden? Çünkü hücrenin alındığı kaynak hücrelerin biyolojik özellikleri üzerinde etkili oluyor. Bu durum da hücrelerin kaynağına bağlı olan biyolojik farklılıklarının *in vitro* ortamda test edilmesi gerekliliğini ortaya koyuyor. Peki, hücre seçimlerinde karar süreçlerimizi etkileyen hangi testleri yapmak gerekir?

Öncelikle hücrelerin ürettikleri ürünlerin miktarı ve içeriği çok önemli. Bu da hücrelerin kısa sürede üretilmesi gerekliliğini ortaya koyar. Hücrelerin biyolojik özellikleri bozulmadan çoğalabilme ve farklılaşabilme süreleri açısından en avantajlı dokuların fetüs kaynaklı olduğu üzerinde durulmakta. Özellikle de göbek kordonu bu açıdan oldukça avantajlı bir kaynak olarak görülebilir. Gerçi diğer kaynakların verimliliği de az değildir, ancak kısa sürede hücre elde etmek istediğimizde fetüs kaynaklı hücreler seçilebilir. Öte yandan, hücrelerin sadece hızlı çoğalması istenmez, ek olarak, hücrelerin kültürü esnasında karşılaştıkları yaşlanma süreçlerinin de dikkate alınması gerekir. Özellikle MSC'ler altıncı pasaj sonrası senesansa giren hücre gruplarıdır, hücrelerin ilgili madde üretimleri için belli bir çoğalma sürecinden sonra verimliliği senesansa kadar giden bir azalma gösterirler.

Hücrelerin aktif çoğalma esnasındaki metabolik profili de hücre seçiminde önemlidir; çünkü hücrelerin büyüme esnasında ürettikleri birtakım moleküller hücrelerin çoğalmasını ve özelliklerini de engelleyebilir. Bu açıdan hücreler laktat ve amonyum üretme kapasiteleri ile test edilir. Yine fetüs kaynaklı hücrelerin minimum atık üreterek kendi üretimlerini engellemedikleri, azaltmadıkları görülmüştür. Ayrıca ürettikleri laktat miktarları da daha ılımlı enerji kullanımını çağırıştırıyor ve dolayısıyla "daha az tüketerek daha hızlı üreyebildiklerini" gösteriyor.

Fakat tüm bunların yanında hedeflenen molekülleri üretebilme miktarı da önemlidir. Seçilen hücrelerde bu açıdan üzerinde en çok araştırma yapılan ürünlerden birisi vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) dir ki, fetüs kaynaklı MSH'nin bu açıdan çok iyi aday olmadığı görülmektedir. Kemik iliği ve yağ doku kaynaklı hücrelerin VEGF miktarları oldukça yüksektir. Eğer hücrelere bu moleküllü üretirmek ve kullanmak istiyorsak iyi birer aday olabilirler.

Hücrelerin seçilirken immüno-fenotiplendirilmesi de seçimlerinde bir diğer yaklaşımdır. Bu amaçla geniş bir immün fenotipleme yapılabilir, fakat bugüne kadar yapılan çalışmalarda morfolojik ve immunolojik açıdan MKH kaynakları arasında çok özgün bir fark saptanmamıştır. Ancak hücreler arasındaki etki farklılığı göz önüne alındığında daha geniş immün özelliklerin ortaya konacağı, daha özgün işaretlerin varlığı üzerinde çalışılmalıdır.

Yine de bu tür çalışmalarda önemli kısıtlılıkları mutlaka göz önünde bulundurmak gerekiyor. İlk olarak seçilen olgularda var olan hastalara özgü özelliklerin dikkate alınması gerekiyor. Bunu seçilen dokunun anatomik bölge farkları, dokuyu ayırıştırırken kullanılan yöntemler izliyor. Genç dokuların daha etkili olduğu düşündüğümüzde özellikle benzer yaşlardaki vericilerden örneklerin alınması düşünülmelidir. Tabii ki, tüm bunları hücreleri üretirken kullanılan kültür süreci izler. Bu yöntemlerde yapılan farklılıklar da üretim farklılıklarının altında yatan önemli bir noktadır. Yine etkili hücresel uyarılarda kullanılan vektörel plazmid temelli/transduksiyon vektörlerin uygun seçilmesi gerekliliği ortaya çıkıyor. Ayrıca var olan varyasyonların azaltılabilmesi için çok geniş bir verici havuzunda çalışılmalıdır. Hücre temelli birim hücre başına üretimin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

İlham Veren Bilim İnsanları

Bu sayımızdan başlayarak her sayıda **İlham Veren Bilim İnsanları** serimizde günümüzde aktif olarak bilimle uğraşan ve yaşı henüz 50'lilere ulaşmamış olan "genç" bilim insanlarının kısa öykülerine ve **Cell Press**'in onlarla yapmış olduğu röportajları **KHB** okurlarına sunacağız. Bu kişiler Cell Press'in çeşitli konulardaki dergi editörleri tarafından aday gösterildiler. Editörler bu seçimi yaparken araştırmaları ve kariyerlerinde yenilikleri teşvik eden, sınırları aşan ve geleceğin liderlerine ilham verebilecek bilim insanlarını aday gösterdi.

Bu serinin ilk ismi olarak kök hücre alanından **Dr. Veronica Greco**'yu sizler için seçtik.



Yale Üniversitesi Kök Hücre Merkezi'nden Valentina Greco, epitel kök hücreleri üzerine yaptığı çalışmalar ve STEM alanında kadınların savunuculuğu nedeniyle Cell Press'in İlham Veren 50 Bilim İnsanı arasında seçilmiştir. İtalya'nın Palermo şehrinde doğan Dr. Greco, Palermo Üniversitesi'nde moleküler biyoloji alanında lisans eğitimi aldı ve burada ilk akademik araştırma deneyimini, tümör baskılayıcıların hücre döngüsündeki rolünü in vitro sistemler kullanarak inceleyerek yaşadı. Daha sonra Almanya'daki EMBL/MPI-CBG doktora programına katılmak için İtalya'dan ayrıldı ve burada mikroskopiye ve gelişim biyolojisine olan ilgisi arttı.

Dr. Greco, doktora sonrası eğitimini Rockefeller Üniversitesi'nde tamamladı ve ardından Yale Tıp Fakültesi genetik bölümünde yardımcı doçent olarak göreve başladı. Bugün, Yale Tıp Fakültesi'nde Carolyn Walch Slayman Genetik Profesörü ve Tıpta Kadınların Statüsü Eş Başkanı olarak görevine devam etmektedir. Laboratuvarında Dr. Greco ve ekibi, bir organizmanın hücresel iletişim ve işbirliğini yöneten mekanizmaları tanımlama konusunda heyecan duymakta; çünkü bu mekanizmalar organizmanın yaşam boyu işlevini sürdürmesine yardımcı olmaktadır.

Alp Can



Bu röportajda Dr. Greco, kariyeri boyunca karşılaştığı bazı eşitsizliklerle mücadele etmek için yaptığı çalışmalardan söz ediyor ve bilimi olduğu kadar insanları da önemseyerek sağlıklı bir laboratuvar ortamı oluşturma konusunda tavsiyeler veriyor.

Cell Press: *Bilimde yenilik size göre nasıl görünüyor?*

V. Greco: Bilim insanı olmak, başkalarıyla iş birliği içinde bilinmeyenlere dalmak demektir. Bilimde yenilik bulmanın en iyi yolu, farklı geçmişlere, bakış açılarına, uzmanlıklara ve tutkulara sahip insanları bir soru üzerinde ekip olarak çalışmak üzere araya getirmektir. Henüz öğrenmediğim şeyleri düşünmek veya yeni bilgiler edinme ya da bildiklerimi yeni şekillerde birleştirme yollarını düşünmek beni heyecandırıyor. Bir sorunun daha kapsamlı bir şekilde anlaşılması için birden fazla bakış açısının birleştirilmesinin gücünü deneyimledim.

Bu, yalnızca uzmanlık alanları arasında iş birliği yapıldığında (örneğin, canlı görüntüleme ile makine öğrenimini birleştirirken) değil, aynı zamanda farklı ölçekler ve konular dikkate alındığında ve farklı kimliklere sahip insanlar dâhil edildiğinde de geçerlidir - ancak bu durumda bu araştırma keşiflerinden daha derin bir anlayış çıkarabiliriz. Bu tür bir iş birliğini başardığımızda, yaratıcılık ve keşif kapasitesi, herhangi bir bireyin tek başına başarabileceğinin ötesine geçer.

Cell Press: *Bilim insanı olmanız için sizi ne motive etti?*

V. Greco: Hücrelerin veya canlı organizmaların (insanlar da dahil) davranışları her zaman beni büyülemiştir ve bu ilgi, araştırmamda yaptığım seçimleri etkiliyor.

Lisans eğitimimin ilk yılında, matematiğin bana uygun olmadığını fark ettikten sonra biyolojiye yedek bir plan olarak yöneldim. Lise yıllarında matematiğin çok seviyordum, ancak üniversitedeki matematiğin daha uygulamalı olması gerektiğini düşündüğümü fark ettim. Biyolojiye geçişim ve laboratuvar araştırmalarındaki deneyimlerim, bana daha tatmin edici bir yol sundu. Laboratuvarların dokunsal doğasını çok sevdim ve etrafımda öğrenebileceğim insanlarla çevrili alanlarda çalışmaya başladım. Doktora sırasında mikroskopiyle tanışmamla birlikte ilgim daha da arttı. İçimde bilim insanı olmam gerektiğine dair bir çağrı hissettim.

Cell Press: *Şu anda alanınızda sizi en çok heyecandıran şey nedir?*

V. Greco: Yüzyıllardır sorulan soruları cevaplamamıza yardımcı olan yeni ve yenilikçi araçlar beni heyecandırıyor. Müzisyen bir meslektaşım, sevdiğimiz bazı ezgilerin yüzyıllardır aynı olduğu halde müziğe duyduğumuz heyecanı nasıl koruduğumuz üzerine düşünmem için bana ilham verdi. Bu sorunun biyoloji için de geçerli olduğunu düşünüyorum çünkü hücrelerin hem bireysel olarak hem de dokularının bir parçası olarak nasıl işlev gösterdiği veya organizmaların mutasyonlar veya hücresel yıpranma biriktirdikten sonra bile nasıl çalışmaya devam ettiği gibi aynı sorular birçok insanı büyülemiş, ilgilendirmiş ve zihinlerini meşgul etmiştir.

İnsan olarak öznel bakış açımızı bir bilgi ve yaratıcılık kaynağı olarak kullanmanın, alanımızda ilerlemenin en umut verici yolu olduğuna inanıyorum: zor sorulara yaratıcı bakış açıları ve yeni araçlarla yaklaşarak. Bu, yeni keşiflere yol açar ve bilim insanlarının potansiyellerini en üst düzeye çıkaracak şekilde büyüyüp öğrenmelerine olanak tanır ki, bu da tüm alanı ileriye taşır.

Cell Press: *Bilimle ilgilenen öğrencilere vereceğiniz bir tavsiye var mı?*

V. Greco: Bence bu meslek çok şey sunabilir ve size ihtiyacımız var! Alanın nasıl geliştirilmesi gerektiğine dair radikal görüşlerinize, önemli bakış açınıza ve potansiyelinin tamamına ulaşmakta zorlanan bir meslek üzerindeki kolektif baskınıza ihtiyacımız var. Öğrencilerin, akademinin sahip olduğumuz kapsayıcı ve büyüme odaklı değerleri tam olarak desteklediği yolları teşhis etmek için gruplar halinde toplanmaya devam etmelerini teşvik ediyorum. Profesyonel dünya, birey üzerinde kariyerine uygun olmadığını veya yeterince iyi olmadığını hissettirmek için baskı yapar. Bizlere, bu 'sahtekarlık sendromu' ile doğduğumuz ve bunun içimizden geldiği söyleniyor, ancak gerçekte bu, dışarıdan gelen mesajları içselleştirmemizin bir ifadesidir. Çoğu zaman, bu mesajlar bizi belirli özelliklere (örn. cinsiyet, ırk, engellilik durumu, sosyoekonomik statü vb.) dayanarak daha düşük seviyede çerçeveler. Kariyerimizde, beslemek istediğimiz tutkulara dayanarak karar vermek ile dışsal özelliklerimize dayanarak belirli bir alanda yeterince iyi olup olmadığımızın söylenmesi arasında bir fark olduğunu düşünüyorum. İkincisi, henüz bizim bu alanda olmamızdan rahat hissetmeyen güç pozisyonundaki bir grup insan arasında çoklu perspektif eksikliğini bir ifadesidir.

Cell Press: *Mesleğinizde veya bilim alanınızda karşılaştığınız ya da karşılaşmak zorunda kaldığınız engeller veya zorluklar var mı? Bunları nasıl aştınız?*

V. Greco: Kariyerimin başlarında tutarsız bir mentorluk aldım: Öğretmenlerimle etkileşimlerim bazen harika, bazen ise zedeleyici ve moral bozucuydu. Akademide makalelerin ve proje bütçelerinin, bu ürünleri yaratan insanlardan daha fazla değer gördüğünü fark ettim. Ayrıca kadınları mesleki alanlardan sınırlayan ve dışlayan cinsiyetçiliğin gücünü de yaşadım. Çoğunluğu erkeklerden oluşan bir liderlik tarafından tanımlanan bir başarı dünyasında bir kadın olarak, tüm bilimsel yeteneklere sahip olmamın yanı sıra erkeklerin tanıyıp değer verdiği dile, davranışlara ve hatta görünümüne uyum sağlama yeteneğine sahip olmam bekleniyor. Uyarlanma ve uyum sağlama davranışlarının bazen başarılı olmak için gerekli olduğunu anlıyorum. Ancak kadınlardan, açıkça veya dolaylı olarak, erkek normlarına uymalarının istenmesi, bu alandaki çeşitliliği ve kadınların kimliğini elinden alır. Ayrıca, bilim insanlarının çoğunlukla liderlik becerileri için gerekli olan yönetim becerilerine dair eğitim almadan liderlik rolleri üstlendiğini fark ettim. Laboratuvarımı kurduğumda, meslektaşlarımla birlikte araştırmacılar için mentorluk kursları ve organizasyonel bir psikolog tarafından yönetilen, etkili ve empatik birer yönetici ve bilim insanı olmayı öğrenmeye adanmış bir akran grubu gibi bir dizi eğitim fırsatı geliştirdik.

Benim için bu organizasyonel psikoloji dersleri, bir yönetici olarak sorun çözme yeteneğimi geliştirmede çok önemliydi. Ayrıca, kendimi daha iyi anlamamı ve akademiye 'kazanlar ve kaybedenler' yaklaşımını destekleyen sömürücü çerçeveye karşı yokmam için gereken becerileri geliştirmemi sağlayan bir öz değerlendirme alanı oluşturdu. Bu derslerin bana laboratuvar üyelerimi daha iyi desteklemek ve yaratıcılıklarını açığa çıkarmaya adanmak için gereken araçları verdiğine inanıyorum. Laboratuvarların, hem mentorluk hem de üretkenliğe değer verilerek sağlıklı bir şekilde yönetildiğinde başarılı olabileceğini öğrendim. Bu tür bir laboratuvar ortamı, bilim insanlarının tam potansiyellerini geliştirmelerine olanak tanır ve bu da yalnızca araştırmayı iyileştirir.

Cell Press: *Önümüzdeki 50 yıl, alanınız veya bilim genel olarak nasıl görünecek? Hangi değişiklikleri görmek istersiniz?*

V. Greco: Bilim insanlarının, toplumsal normların bilimsel soruları sorma şeklimizi nasıl derinlemesine etkilediğine ve aynı zamanda kısıtladığına daha yakından baktıkları bir zamanın hayalini kuruyorum.

Bu normlar, incelediğimiz sorunları tanımlamak için kullandığımız dilde, formüle ettiğimiz hipotezlerde ve neyi çalışmaya (veya çalışmamaya) karar verdiğimizde kendini gösterir.

Mesleğimiz, hızlı sonuçları ödüllendiriyor ve dışlayıcı uygulamaların bir geçmişine sahip. Bilimdeki anlayışımızda yüzeysel kalma ve bu dışlayıcı kültürü sürdürme riskiyle karşı karşıyayız—ve bu iki şey, bilimde aradığımız derinliğe ulaşmamızı engelleyecektir. Zaman ve düşünce çalışmalarımıza uygun şekilde ayrılmadığında, işlerimizi her zaman yaptığımız gibi yapmaya geri döneriz ve alanımızı tüm geçmişlerden gelen insanları güçlendirebilecek bir alan haline getirmekte başarısız oluruz.

Bu soruları düşünürken, içimde iki çelişen gerginlik hissediyorum. İlk olarak, cisgender, beyaz, engelli olmayan, heteroseksüel bir kişi olarak sahip olduğum büyük ayrıcalıklardan yararlandığımı ve bunların bilinçli ya da bilinçsiz olarak, akademide ve genel olarak profesyonel dünyada tarif ettiğim sorunlara katkıda bulunduğunun farkındayım. Bu ayrıcalıklar

nedeniyle kör noktalarım var. Bu yüzden kendime şunu soruyorum: Ayrıcalığımı kullanarak, akademinin dışlayıcı yapısı hakkında hiyerarşinin her seviyesinde zorlayıcı konuşmalara nasıl öncülük edebilirim ve bunu desteklememizdeki sorumluluğumuzu nasıl kabul edebilirim?

İkinci olarak, her gün bizi tüketen ve yoran eşitsizliklerin boyutunu en derin ve en net şekilde ifade edecek sözleri bulmak için sabırsızlanıyorum. Bu iki gerginlik her zaman içimde. Umudum, 50 yıl sonra, her gruptan ve geçmişten gelen bilim insanlarının, başkalarının söylediklerine eşit şekilde değer vererek açıkça konuşabilecekleri bir ortamda olmalarıdır.

Bir gün, çeşitli cinsiyetlerimizin, ırklarımızın, menşeh ülkelerimizin, cinsel yönelimlerimizin vb. seçtiğimiz her alanda hoş karşılanacağı, ait hissetmek için kendimizden bir parçayı feda etmek veya inkar etmek zorunda kalmayacağımız bir zamanın gelmesini umuyorum. Bu umutları yakında gerçek olacak bir geleceğe dönüştürmek için birlikte çalışalım.

Hücrel Tedavi ve Rejeneratif Tıp

Bilge Serdaroğlu



Yaşlanmaya Karşı Mezenkimal Kök Hücreler

Giderek artan yaşam süresi ve azalan doğum oranları nedeniyle yaşlanma konusu araştırma odağı haline geldi. Yaşlanmanın temel belirtileri, yaşlanan doku ve organların yapısal dejenerasyonu ve işlevsel düşüşün bir sonucu olarak yaşam kalitesinin düşmesi, bağışıklığın azalması ve yaşlılığa bağlı dejeneratif hastalıkların artmasıdır. Organizmanın yaşlanması, aslında hücrelerin yaşlanmasıdır ve telomer kısalması, DNA hasarı, mitokondriyonlarda işlev bozukluğu, epigenetik değişiklikler ve oksidatif stres gibi birden fazla faktörden etkilenir. Ayrıca hücrelerin salgı fenotipi değişir; proinflatuar sitokinler, kemokinler, anjiyojenik faktörler, büyüme modülatörleri ve matris metalloproteinazlar dahil olmak üzere çok sayıda faktörün salgılanmasındaki bozulmalar kronik inflamasyonu tetikleyerek ateroskleroz, nörodejenerasyon ve miyokardiyal fibrozis gibi sonuçları ortaya çıkarır [Beck ve ark. *Vet Pathol*, 57: 747-757, 2020]. Hücrel, moleküler ve sistemik düzeyde birden fazla mekanizmanın etkin olduğu bu süreci anlamak, yaşlanma karşıtı tedavi stratejileri oluşturmak için önemlidir.

Yaşlanma, dokulardaki kök hücre nişinin kendini yenileme ve farklılaşma kapasitesini etkileyerek, rejenerasyon kapasitesini azaltır. Kök hücre terapisi, dokuların yenilenmesiyle yaşlanmayı kontrol etmek için umut verici yöntemlerden birisi olabilir. Yetişkin kök hücrelerinin bir alt türü olan **mezenkimal kök hücreler (MKH)** doku onarımı ve bağışıklığın düzenlenmesi gibi rollerinin yanı sıra yaşlanmayla ilişkili çok yönlü süreçlere mütadele edebilir. MKH'nin sekretomu büyüme faktörleri, sitokinler ve bir hücre dışı vezikül alt kümesi olan ekzozomları içerir. Sekretomu yoluyla parakrin olarak komşu ve uzak hücreleri etkileyerek rejeneratif mekanizmaları harekete geçirebilir [El Assaad ve ark. *World J Exp Med* 20: 97233, 2024].

Mitoz hücre bölünmesiyle telomerlerin ilerleyici kaybı hücrel yaşlanmayla ilişkilidir. Güncel araştırmalarda, hücre yaşlanmasını azaltmak ve önlemek için **telomer uzunluğunun korunmasını** veya telomeraz aktivitesinin artırılması gündemdedir. Yeni çalışmalar, hücre dışı veziküllerin alıcı hücrelerde telomerleri korumadaki olası rolünü göstermiştir. Bu mekanizmalar arasında proteinlerin, mRNA'ların veya hatta telomerik DNA elementlerinin bir hücreden diğerine doğrudan aktarılması söz konusudur [Arellano MYG ve ark. *Bioengineering* 21: 524, 2024]. Lei ve ark. çalışmasında [Lei Q ve ark. *Sci Trans Med*

13: 2021], göbek kordonu MKH hücre dışı vezikülleri ile aktarılan PCNA proteini mRNA'sının, kemik iliği MKH'de telomerazın korunmasını sağlayarak gençleştirdiği gösterilmiştir.

Inflamasyon yaşlanma sürecinde önemli bir başka faktördür. MKH çeşitli anti-inflatuar sitokinler ve büyüme faktörleri içeren sekretomuyla aşırı inflamasyonu baskılar, Th1 yanıtının baskılanması ve Th2 fenotipine geçişle proinflatuar ve antiinflatuar yanıtları dengeleyerek bağışıklığı düzenleyici özellikler sergiler. Bu sayede hücre çoğalmasını uyarır, doku onarımını geliştirir ve bağışıklık sistemini düzenleyerek genel sağlığa katkıda bulunur, dejeneratif hastalıklara karşı koruma sağlar [Han Y ve ark. *Signal Trans Targeted Ther* 7; 2022]. **Fibrozis**, organlarda işlev gören stromanın yerini kollajenden zengin bir dokunun almasıyla organ işlevlerinin bozulmasına yol açan, yaşlanmayla ilerleyen patolojik bir süreçtir. MKH'nin salgıları, organlarda fibrozis birikimini azaltabilir. MKH, bunu yuva bulma yeteneğiyle, dokunun onarımıyla, hücre dışı matrisin yeniden şekillendirilmesiyle, hücre çoğalmasını uyararak ve apoptozu düzenleyerek sağlar. Bu etkiler, immün baskılama, TGF-β1 yolunun engellenmesi, hipoksi ve oksidatif stresin hafifletilmesiyle desteklenir [Qin L ve ark. *Acta Pharmacol Sin* 44: 268-287, 2023]. MKH'nin reaktif oksijen türlerini ve hidrojen peroksit gibi oksidatif stresin biyobelirteçlerini azaltabileceği gösterilmiştir. MKH kaynaklı ekzozomlar hücreleri hasardan ve hızlandırılmış yaşlanma süreciyle ilişkili olan **oksidatif streten** korumaya yardımcı olur [Stavely ve Nurgali. *Stem Cells Trans Med* 9: 985-1006, 2020]. 2023 yılında, genç farelerden alınan yağ dokusu kaynaklı MKH yaşlı farelere verilmiş ve yaşlanmayla ortaya çıkan etkilerden karın bölgesi yağlanmasının azaldığı, inflamasyonun baskılandığı ve antioksidan enzim ve hormonların düzenlendiği görülmüştür [Wang T ve ark. *Stem Cell Res Ther* 14: 1982, 2023].

Yaşlanma sürecinde telomer bağımlı veya bağımsız DNA hasarı nedeniyle **mitokondriyonlarda işlev bozukluğu** meydana gelebilir. Enerji mekanizmasındaki bozukluk nedeniyle ortaya çıkan yüksek reaktif oksijen radikali oluşumu telomer kısalmasını hızlandırır; böylece DNA hasarı ve senesans yollarının aktivasyonunu daha da artırır ve kısır bir döngü içinde hem dokuların hem de kök hücrelerin yaşlanmasını şiddetlendirir. MKH'nin, oksidatif fosforilasyon ve ATP üretimini iyileştiren bir yolu olarak, komşu hücrelere sağlıklı mitokondriyon gönderdiği bilinmektedir; bunu nanotüpler veya hücre dışı veziküller vasıtasıyla mitokondriyon taşınması yoluyla olduğu varsayılmaktadır. Kemik iliği MKH naklinin, farelerde yaşlanma belirtilerini azalttığı ve IMR-90 (insan

fetüsü akciğeri) hücre hattında in-vitro mitokondriyon işlevini koruduğu gösterilmiştir [Liu Q ve ark. *Ann Trans Med* 10: 1092, 2022]. MKH'den elde edilen ekzozomlar, hücrenin hasarlı bileşenlerini ortadan kaldıran bir süreç olan otofajiyi uyarabilir. **Otofaji aktivitesinin yaşla birlikte azaldığı** ve yaşlanma sırasında hasarlı makromoleküllerin ve organellerin birikmesine yol açtığı; nörodejenerasyon veya kanser gibi yaşlanmayla ilişkili hastalıkları kötüleştirdiği bilinmektedir. Benzer şekilde, farklı organizmalarda sağlıklı otofajik aktivitenin sürdürülmesinin ömrü uzatmaya katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. 100 yaşını geçen sağlıklı insanların serumlarında bir otofaji biyobelirteci olan Beclin-1'in arttığı gösterilmiştir [Emanuele E ve ark. *Rejuvenation Res.* 17: 518-24, 2014]. Ekzozomların miRNA içeriklerinin, mTOR ve Beclin-1 gibi sinyal yollarını uyararak ve otofajiyi ilişkili proteinlerin ifadesini artırarak hedef hücrelerin otofajik seviyesini düzenleyebildiği ve böylece ilişkili hastalıkların gelişimini etkileyebildiği gösterilmiştir [Xing, H ve ark. *J Cell Mol Med* 25: 2297-2308, 2021].

Derideki değişiklikler de yaşlanmanın sonuçlarındadır. MKH ile çalışmalarda, deri ve saç yenilenmesi için gerekli faktörlerin salgılanmasının arttığı, kollajen sentezinin arttığı ve metalloproteinazların ifadesinin baskılandığı gözlenmiştir. Bu etkiler **hücre dışı matrisinin yeniden şekillenmesine** katkıda bulunarak doku yapısının, elastikiyetinin korunmasını sağlayarak deri ve saç yenilenmesinde iyi bir uygulama beklentisi oluşturur [Jo H ve ark. *Int J Mol Sci* 22: 2410, 2021]. Yanı sıra, MKH sekretomunda bulunan büyüme faktörleri anjiyogenezini artırır; sağlıklı dokuların desteklenmesi, doku ve organ bütünlüğünün korunması için önemli bir faktördür. MKH ve MKH sekretomu içeren preparatlara yaşlanmayla ortaya çıkan fiziksel zayıflık ve yüz deri yaşlanması için klinik çalışmalar sürdürülmektedir. 2023 yılında yayınlanan bir derlemede bunlar ele alınmıştır [Garay RP. *Front Aging.* 6:1148926, 2013]. İnsan göbek kordonu, yağ dokusu ve kemik iliği MKH kullanılarak yapılan Faz 1/2 araştırmalarında fiziksel zayıflık için inflamasyon ve fiziksel performans değerlendirilmiş ve iyileşme gözlenmiştir. Aynı şekilde yüz derisi yaşlanması için de olumlu sonuçlar elde edilmiştir. Ancak klinik çalışmalarda henüz standart bir protokol oluşturulamaması, az sayıda farmakokinetik ve dozaj verisinin mevcut olması ve çoklu hastalığı nedeniyle tedavi gören yaşlı insanların araştırılması gibi kısıtlılıklar da bulunmaktadır. Kısaca MKH, kronik inflamasyon, hücrel yaşlanma ve oksidatif stres gibi yaşlanmanın altta yatan mekanizmalarını hedef alarak umut verici yaşlanma karşıtı özellikler sergiler.

Kongre, Sempozyum ve Kurslar

Irem İnanç



ESHRE 2024 Kongresinden Kesitler...

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

Bu yazının ilk bölümün 52. sayıda bulabilirsiniz.

Önemli başka bir sunum ise 2020 yılında kimya alanında Nobel ödülü alan Crispr-Cas teknolojisiyle ilgili olanıydı. Crispr-Cas sisteminin bakterideki işlevi detaylı verildikten sonra sistemlere nasıl entegre edilebileceği tartışıldı [Staals, Human Reproduction, Supplement 1: 2024]. Asıl önemli nokta insan üreme sistemi üzerinde bu teknolojinin nasıl kullanılabilirliği idi. İlerleyen dönemlerde Crispr-Cas teknolojinin tüp bebek merkezlerinde rutin bir uygulama haline gelebilir! Kim bilir...

Memelilerin zigotunda mitoz bölünme sırasında sentrozomların rolünün ne olduğu ve spermdeki sentriyollerin atipik yapısının zigotun işlevini nasıl etkilediğine dair bir çalışma da oldukça ilgi çekiciydi [Larreategui ve ark., Human Reproduction, Supplement 1: 2024]. Etik nedenlerden dolayı, insan zigotlarının manipüle edemedikleri ve siğir ile insan spermının sentriyollerin yapısı birbirine çok benzediği için araştırmacılar siğir zigotlarını kullanmış. Sperm kaynaklı sentriyollerin işlevselliğini incelemek için, PLK4 inhibitörü (PLK4i) kullanarak yavru sentriyollerin oluşumu engellenmişler. Kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında mitoz mekiğinin bipolar olmasına rağmen alışılmadık şekilde uzadığını ve kromozomların metafazda doğru şekilde hizalanmadığını ya da anafazda gecikme olduğunu göstermişler. Ayrıca, her iki sentriyol de aynı mekik kutbunda konumlandırılmış olsa da hücre zarına doğru şekilde tutunmadığı ve zigotun sitokinez başarısızlığının %47'ye kadar artmasına neden olduğunu ortaya koymuşlar.

Sıradaki çalışma ise Çin'den gelmekte. Araştırmacıların sorusu: "İnsan endometriyumdan epitel organoidler oluşturulup bunların endometriyal stromal hücreler ve HUVEC'ler kullanılarak in vitro koşullarda damarlanma ağı olan bir endometriyal organoid oluşturmak mümkün müdür?" [Dai ve ark., Human Reproduction, Supplement 1: 2024]. Kısa yanıt vermek gerekirse evet mümkün! Organoid teknolojisinin inanılmaz boyutlara geldiği ortada. Ama her zaman çok klasik

bir soru karşımıza çıkıyor. Kan damarlarını bu organoidlere entegre etmek mümkün mü? Çünkü amacımız hem 3 boyutlu organlar yapmak hem de fizyolojik olarak aksın gerçeğe uygun yansıması. Tüm bunlar bir araya gelince de tümör oluşumu için inanılmaz bir ortamın da olabileceği gözden kaçmamalı. Dolayısıyla normal süreçte bulunan dokuları 3 boyutlu hale getirip kan damarlarıyla birleştirmek o kadar da kolay değil. Araştırmacıların oluşturduğu organoidler, endometriyumunda yara oluşturulan farelere transfer edilmiş. Bu yapılar üreme hormonlarına yanıt vererek endometriyumun yenilenmesini kolaylaştırdığı ve ve endometriyum yaranasının olan farelerin üreme kapasitesini iyileştirdiği ortaya konmuş. Her ne kadar araştırmacılar zaman kısıtlaması olduğu için farelerde canlı doğum izlemeseler de ileride yapacakları çalışmaların bu yönde olacağını sinyali veriyorlar.

Bu kadar çok araştırmaya rağmen infertilitenin altında yatan nedenlerin çoğu hâlâ bilinmemekte. Erkek infertilitesine bakıldığında özellikle semen parametreleri referans alınmakta. Fakat semen analiziyle tespit edilemeyen kusurlar infertilitenin erken teşhisini ve tedavisini engellenmekte. Açıklanamayan erkek infertilitesinin altında yatan mekanizmaları çözmek için 2300 erkeğin spermindeki sperm-spesifik çoklu alt birimli CatSper-kanal kompleksinin işlevi basit bir hareketlilik tabanlı 'CatSper-Testi' kullanarak sistematik olarak değerlendirilmiş [Strünker, Human Reproduction, Supplement- 1: 2024]. Böylece, normal semen parametrelerine sahip ancak kusurlu CatSper işlevine sahip bir grup belirlenmiş. Bu erkeklerin spermi kullanılarak in vitro fertilizasyon tekniği uygulansa da eşlerinde gebelik görülmemiş. Kusurlu CatSper işlevinin CATSPER genlerindeki varyasyonlardan kaynaklandığını ortaya konulmuş. Dahası, CatSper eksikliği olan insan spermalarının hiperaktif hareketliliğe sahip olmadığını ve bu nedenle ovosite penetre olamadığı belirtilmekte. Bu çalışmayla her ne kadar semen parametrelerinin önemli bir işlevi olsa da bahsedilen CatSper-Testinin kullanımının daha yaygın olabileceğini düşündürmekte.

Gelelim kök hücrelerle ilgili yaklaşımlara... Doğumda sınırlı bir ovosit havuzu olduğu görüşüne karşın, ovaryumun yenilenmesini içeren araştırmalar ovaryumda kök hücrelerinin varlığını çürütürerek bilim camiasında tartışmalara yol açmakta. Ovositin yenilenmesi için ovaryum kök hücresinden türetilen mitokondrilerin AUGMENT olarak tanımlanan teknikle doğurganlığı artırması amaçlanmış, fakat

klini çalışmalarda beklentilerin altında kalmış. Buna karşılık, otolog kök hücreli ovaryum nakli (ASCOT), ovaryum işlevini yenileyerek üreme potansiyelini artırmak için umut verici bir yol sunmakta. Hâlâ araştırılmakta olsa da ilk sonuçlar cesaret verici. Ayrıca, bu yolla kök hücrelerden in vitro ovosit üretimi konusundaki son gelişmeler, ovaryum yetmezliğiyle ilişkili infertilitenin üstesinden gelmede çığır açıcı bir yaklaşım sunmakta [Seli, Human Reproduction, Supplement 1: 2024].

Desidualizasyon direnci, endometriyumun gebelik sırasında bir dizi değişikliğe uğramamasıdır. Endometriyozis, tekrarlayan gebelik kaybı, preeklampsi gibi durumlarda görülür ve neden olan moleküler mekanizmalar henüz bilinmemekte. Araştırmacılar buradan yola çıkarak daha önce şiddetli preeklampsi geçirmiş hastalardan alınan geç salgılama fazı endometriyum biyopsilerini kontrol grubuyla karşılaştırılmış. Tek hücreli RNA dizilimi için 11 preeklampsi hastası ve 12 kontrol katılımcısından, 95 doku bölgesini kapsayan mekansal transkriptomik haritalaması için 8 preeklampsi hastası ve 8 kontrol, proteomik analiz için 10 preeklampsi hastası ve 10 kontrol grubu incelenmiş. Tek hücreli RNA analiziyle preeklampsi hastalarında stromada (MMP11, SFRP1) ve epitelde (IHH, EMID) proliferatif belirteçleri ifade eden daha yüksek oranda hücre olduğunu belirlenmiş. Normal koşullarda desidualizasyonla bağlantılı olan epitel-stroma geçişinin neredeyse

yok denecek kadar az olduğunu gösterilmiş. Ayrıca, tanımlanan üç desidualizasyon aşamasında gen düzensizliği tespit edilmiş. Bu çalışmayla hücre-hücre arasındaki iletişim ağlarının haritalanmasıyla temel yollarda (örn. endoglin, WNT, SPP1) yer alan hücre tipleri arasında anormal sinyalizasyon da doğrulanmış [Munoz Blat ve ark., Human Reproduction, Supplement_1: 2024].

Son olarak eğer yolunuz Amsterdam'a düşerse Rijksmuseum'a gitmenizi şiddetle tavsiye ediyorum.

Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 53 (Ocak-Şubat-Mart 2025)

Üç ayda bir yayınlanır. www.kokhucrebulteni.com
Yayınlananların sorumluluğu yazarlarına aittir.

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

Bu sayıya katkıda bulunanlar; (yazıların gelişi sırasına göre)

Dr. Irem İnanç (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

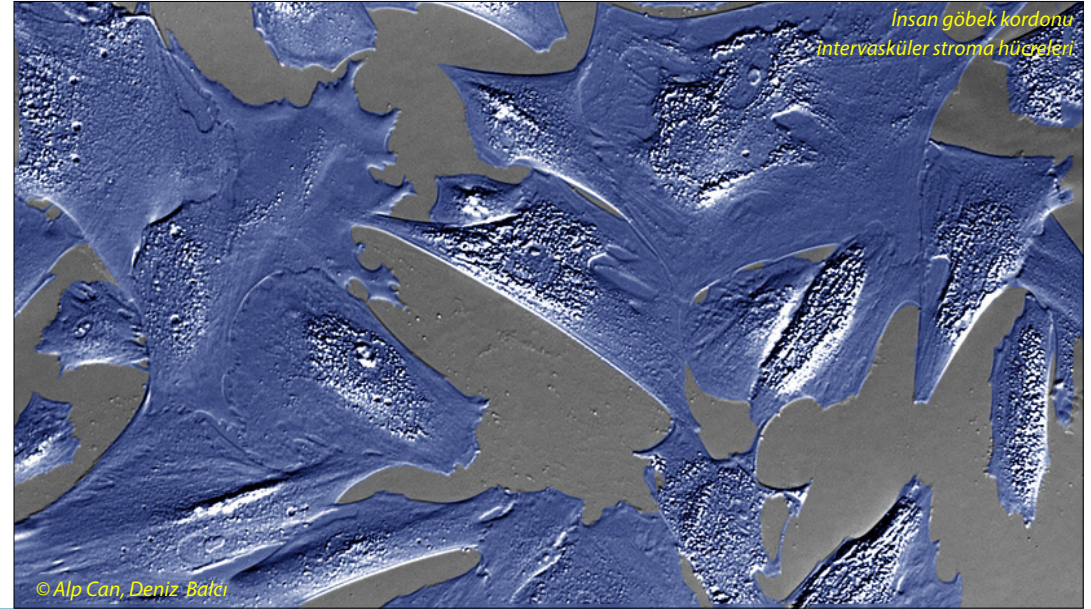
Dr. Ekin Baysal (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

Dr. İbrahim Alptekin (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

Dr. Bilge Serdaroğlu (S.B. Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi)

Doç.Dr. Açelya Yılmaz (Ankara Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Bölümü)

AYIN FOTOĞRAFI



© Alp Can, Deniz Baltı