

Kök Hücre E-Bülteni

ISSN: 2148-9815

DORA destekleriyle...

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.comSayı: 54
Nisan-Mayıs-Haziran 2025

Editör'den

PKH'nin İnsan Üzerindeki Sonuçları...

KHB'nin 54. sayısıyla hepinize merhaba.

İnsan kaynaklı pluripotent kök hücreler (iPKH) Thomson ve ark. tarafından 1998 yılında blastosistlerden üretilip çoğaltıldıklarında dünya çapında ses getirdi ve adeta kök hücre alanında bir dönemin başlangıcı olarak kabul edildi. Ancak bu hücrelerin kanser hücrelerine benzer biçimde kontrolsüz çoğalabilme yetilerinin çok yüksek olması nedeniyle kullanılamayacağı yönünde endişeler ön plandaydı. Geliştirilen tekniklerle bu çekince bir oranda aşıldı. Ardından 2006 yılında Yamanaka ve ark'nın geliştirdiği uyarılmış pluripotent kök hücrelerin üretilmesiyle kişiye özel kök hücre kullanılabilmesinin yolu açıldı. Bu sayımızda Kerkeby ve ark'nın yayınlamış olduğu bir derlemeyi **KHB** okurları için özetledik ve gelinen duruma kısaca göz atabilmeniz için tüm çalışmalarını büyük bir görselde topladık. Aralık 2024 itibarıyla, 83 iPKH ürününü test eden, onay alan 116 klinik çalışma yayınlanmış durumda. Denemelerin çoğunluğu göz, merkezi sinir sistemi ve kanseri hedeflemekte. Bugüne kadar 1.200'den fazla hastaya uPKH ürünleri uygulanmış, klinik olarak uygulanan hücre sayısı

1011'e ulaşmış ve şu ana kadar genelleştirilebilir bir güvenlik endişesi görülmemiştir.

Bu sayımıza önce **Dr. İrem İnanç**'in kaleminden insanda daha işlevsel bağırsak organoidlerinin epiregülin yardımıyla nasıl geliştirebildiğinin öyküsüne yer verdik. Ardından yukarıda sözünü ettiğimiz iPKH derlemesi yer alıyor. Okuyucular bu derlemenin ayrıntılarına ilgili bağlantılardan ulaşabilirler. Geçen sayımızda başladığımız *İlham Veren Bilim İnsanları* serisinin bu sayıdaki konuyu kanser alanında **Dr. Chen Wu**. Çin Tıp Bilimleri Akademisi ve Peking Union Tıp Fakültesi Kanser Etiyolojisi ve Karsinogenez Bölümü'nde Profesör olan **Chen Wu**, insanda kanserlerinin gelişimini ve ilerlemesini etkileyen genetik faktörler üzerinde yaptığı araştırmalarla tanınıyor. **Bio. Ezel Erkan KHB** okurları için Dr. Chen Wu ile yapılan röportajı özetledi. Bu sayıda Genç Gözlemler başlığıyla beş tıp fakültesi öğrencimizin derlemelerine yer verdik. Kendileri almış oldukları tıp fakültesi eğitiminin ötesine geçerek benimle birlikte kök hücre ve ilgili alanlarda makale okuma ve değerlendirme etkinliklerine katılıyorlar. Tüm yazarlarımıza teşekkür ederim.

Her zamanki gibi son olarak **Ayın Fotoğrafı**'na yer vererek bültenimizi sonlandırdık. **KHB**'nin 55. sayısına da buluşuncaya kadar mutlu ve sağlıklı kalın...

Alp Can



Doku Mühendisliği

Epiregulin ile Daha İşlevsel İnsan Bağırsağı Organoidleri Geliştirmek Mümkün!

Bağırsak organoidleri denince aklıma ilk olarak Dr. Hans Clevers ve ekibinin 2009 yılında yaptığı çalışma geliyor. Bu çalışmada Lgr5⁺ kök hücrelerinden kripta-villus yapılarının oluştuğu bağırsak organoidleri geliştirilmişti [Sato ve ark., Nature, 7244: 262-265, 2009]. Bunun için **KHB**'nin 29. sayısına göz atmanızı öneririm...

Günümüzde ise fizyolojik ve morfolojik olarak çok daha iyi organize olmuş bağırsak organoidleri dikkati çekmekte. Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalar sürse de insanlardan alınan biyopsi örneklerinden yapılan organoidler göze çarpmakta. Bir organoid oluştururken organın tüm hücrelerini geliştirebilmek, fizyolojisine benzer özellikler sağlayabilmek ve damarlanma yapısını oluşturabilmek oldukça zorlayıcı noktalar. Bunun için literatürde farklı hücrelerin bir arada kültür edildiği ortamlar ya da çipte organ teknolojisinin kullanıldığı farklı sistemler bulunmakta [İnanç, KHB 44, 2022].

İrem İnanç



Devamı 4. sayfada

Pluripotent Kök Hücreler

Alp Can



Pluripotent Kök Hücrelerle Yapılan Klinik Araştırmalarda Nereye Geldik?

İnsan pluripotent kök hücrelerinin (iPKH) 27 yıl önce ilk kez türetilmesinden bu yana, bunların farklılaşmasını ve üretimini kontrol eden teknolojiler son derece gelişmiş olup iPKH'den türetilen ürünlerle yapılan klinik çalışmaların sayısının artmasına olanak sağladı. Kirkeby ve ark., Cell Stem Cell'in Ocak 2025'te yayınladıkları derlemede [Kirkeby ve ark., Cell Stem Cell 32, 2025], klinik çalışmalarda güvenlik ve etkinlikte ilgili mevcut verileri vurgulayarak, dünya çapındaki girişimsel iPKH denemelerinin genel durumunu gözden geçirdiler. Aralık 2024 itibarıyla, 83 iPKH ürününü test eden ve ruhsat onayı olan **116 klinik çalışma** tespit ettiler. Denemelerin çoğunluğu göz, merkezi sinir sistemi ve kanseri hedeflemekte. Bugüne kadar 1200'den fazla hastaya iPKH ürünleri uygulanmış, klinik olarak uygulanan hücre sayısı 1011'e ulaşmış ve şu ana kadar genelleştirilebilir bir güvenlik endişesi görülmemiş olduğu vurgulanmakta. Biz de **KHB** olarak bu derlemeyi sadece rakamlarla sizlere aktarmak istedik.

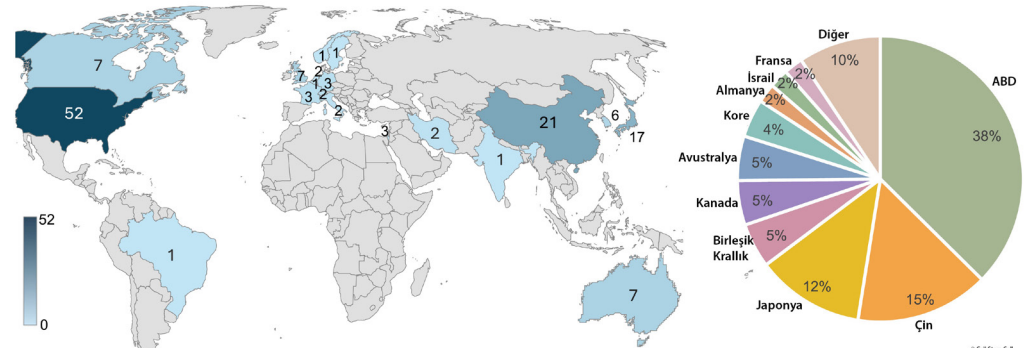
1998'de insan embriyonik kök hücrelerinin (iEKH) ilk kez türetilmesi, kanserli olmayan insan hücrelerinin pratikte sınırsız miktarlarda üretilmesine olanak sağladı. İnsan kaynaklı pluripotent kök hücrelerin (iPKH) 2007 yılında üretilmesiyse, somatik hücrelerin yeniden programlanmasına izin vererek bu beklentiyi daha da artırdı. Ancak iPKH ürünlerinin kliniğe aktarılmasında, teknolojik ve düzenleyici engeller nedeniyle zorluklar yaşanmakta, bu da

iPKH kökenli ürün geliştirmeyi uzun ve pahalı hale getirmektedir.

iPKH türevi ürünleri içeren klinik çalışmalarda hasta sonuçları çeşitli yöntemlerle belgelenmiş ve hem güvenlik hem de etkinlik verileriyle sonuçlanmıştır: **Güvenlik Değerlendirmeleri:** Çalışmalarda istenmeyen yan etkiler rapor edilmiştir. Örneğin, birçok çalışma, iPKH türevi hücrelerin uygulanmasıyla doğrudan bağlantılı genel bir greft reddi belirtisi veya ciddi yan etki olmadığını ve bunun da olumlu bir güvenlik profiline işaret ettiğini belirtmiştir. **Etkinlik Ölçümü:** Etkinlik genellikle hastalık semptomlarında veya fonksiyonlarında iyileşme gibi spesifik klinik son noktalar aracılığıyla ölçülür. Örneğin, oküler denemelerde, iPKH türevi retina pigment epiteli (RPE) ürünlerinin terapötik etkisini ölçmek için çeşitli izlem noktalarında (ör. 12 ay, 5 yıl) görme keskinliği ölçümleri kullanılmıştır. Hastalar görme keskinliğinde önemli iyileşme göstermiş, ancak bazı sonuçlar zaman içinde azalma trendine girmiş ve bu da daha fazla izleme ihtiyacını göstermiştir. Örneğin bazı hastalarda greft kaybı olmuştur.

Oküler hastalıklar için iPKH türevi hücrelerin kullanıldığı çalışmalar 2011 yılında senil makula dejenerasyonu (SMD) veya kuru yaşa bağlı makula dejenerasyonu (AMD) hastalarında başlatılmıştır. Kore'deki CHABiotech teknoloji firması MA09-hRPE ile denemeler gerçekleştirmiş ve SMD hastalarında 1 yılda 12 ve 19 harflik potansiyel görme iyileşmeleri görmüştür. 2015 yılında Çin'deki Güneybatı Hastanesi'nde SMD için kriyoprezerve edilmemiş RPE ile bir çalışma başlatılmıştır.

Merkezi sinir sistemi (MSS) hastalıklarında devam eden çalışmaların çoğu Parkinson hastalığının (PH) tedavisini içermektedir. Geron Corporation tarafın-



dan spinal kordon yaralanması (SCI)'ni (GRN-OPC1) hedeflemek üzere iPKH türevi bir oligodendrosit progenitörü hücre ürünü geliştirilmiştir. Son zamanlarda kök hücre nakli tedavisinin ilgi odağı haline gelen bir diğer MSS endikasyonu da ilaca dirençli fokal epilepsidir.

Kardiyomiyositleri ve kas hastalıklarını odağına alan klinik denemelerde kardiyomiyosit ürün dozları 5 ila 800 milyon hücre arasında değişmektedir ve birden fazla formatta sunulmaktadır. 2013 yılında Menasce ve ark. fibrin iskele içine gömülmüş epikardiyal olarak verilen kardiyomiyosit progenitörlerini test ettikleri bir klinik çalışmaya gerçekleştirmişlerdir [Menasce ve ark, *Eur Heart J* 36, 2015]. 2019-2023 yılları arasında Japonya, Çin, ABD ve Almanya'da ek kardiyomiyosit denemeleri başlatılmıştır.

Endokrin hastalıklardan tip 1 diabetes mellitus (T1DM), pankreasın endokrin adacıklarındaki insülin üreten beta hücrelerinin otoimmün aracı kaybından kaynaklanır. 2023 yılında, kadavradan pankreas adacık nakli (Lantidra), tekrarlayan şiddetli hipoglisemi atakları olan T1DM hastaları için bir tedavi olarak ABD'de FDA tarafından resmen onaylanmıştır. Viacyste ilk klinik çalışmasını 2014 yılında başlatmış ve ardından 2017-2022 yılları arasında 4 ek çalışma başlatmıştır.

İmmün sistem ve kan hastalıklarında birkaç grup CAR-T tedavilerini daha erişilebilir kılmak için allojenik kullanıma hazır hPSC türevli doğal öldürücü (NK) ve T hücre ürünleri geliştirmektedir. Bugüne kadar yapılan denemelerin çoğunda Fate Therapeutics tarafından geliştirilen FT500 ve transgenik molekülleri ifade etmek üzere tasarlanmış geliştirilmiş NK ürünleri test edilmiştir. Century Therapeutics, nükseden veya refrakter CD19-pozitif B hücre maligniteleri olan hastalarda iPKH türevi CAR19-INK hücrelerini test eden bir çalışma başlatmıştır.

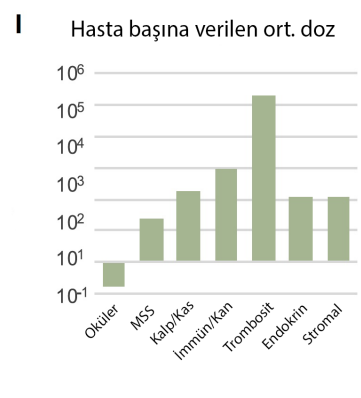
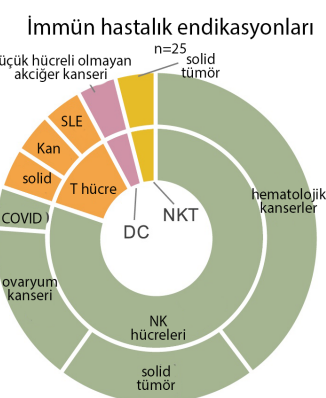
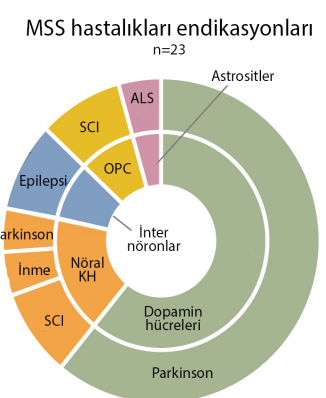
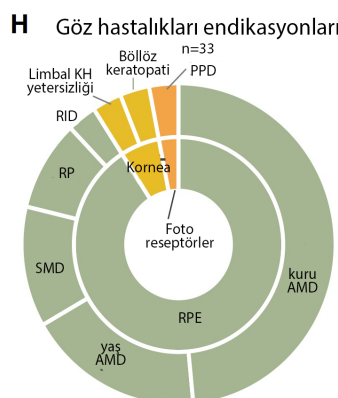
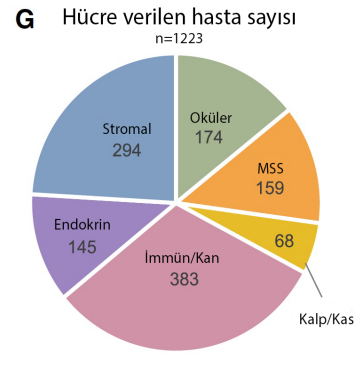
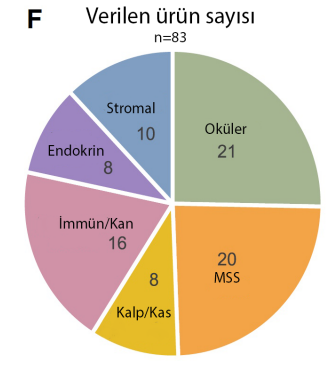
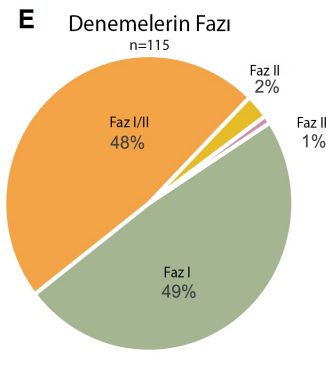
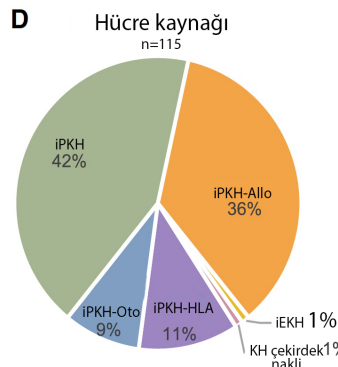
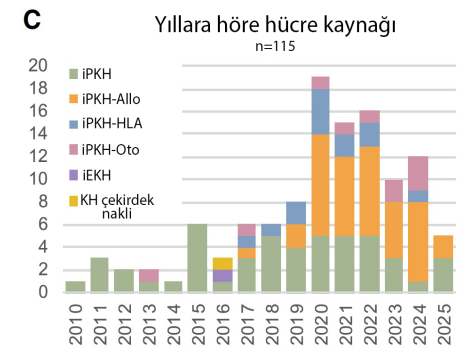
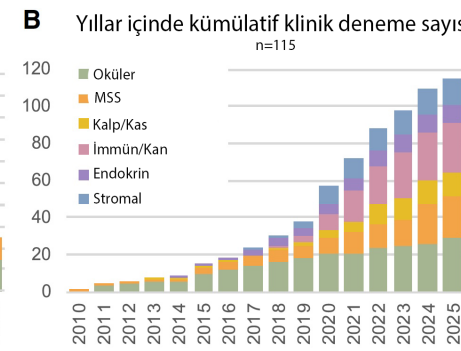
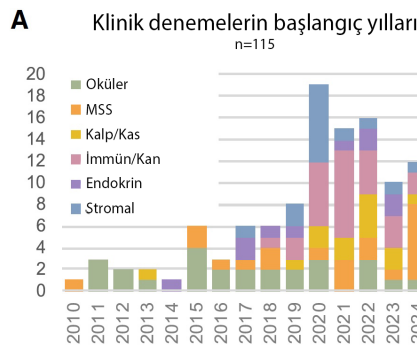
Mezenkimal stromal hücrelerinin (MSH) immüno-supresif ve trofik etkileri olduğu bilindiği üzere ve bu sayede immün baskılanmanın faydalı olabileceği durumlar için Avustralya'daki Cynata Therapeutics, insan uyarılmış pluripotent kök hücre (iUPKH) türevi MSH'leri GvHD, COVID-19, böbrek nakli, diyabetik ayak ülserleri ve osteoartrit için klinik çalışmalarda test etmiştir. 2020 yılında Cynata Therapeutics, osteoartritli hastalarda CYP-004'ü test eden faz III, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışma başlatmıştır.

Bundan Sonra Neler Yapılabilir?

Bu alanda hastaların immüno-supresyonunu aşmak için dört ana strateji izlenmektedir: (1) otolog transplantasyon, (2) HLA-haplotipli iUPKH bankaları, (3) hipoimmün hücre hatlarının gen düzenlemesi ve (4) immüno-protektif kapsülleme. Buna karşılık, evrensel olarak uygulanabilir hipoimmün hücre hatlarının oluşturulması, şu anda ilaç şirketlerinin peşinde olduğu bir stratejidir.

Kapsülleme endokrin işlevi için işe yarayabilir ancak konak dokular içinde işlevsel hücresel temaslara ihtiyaç duyan hücreler için uygulanamaz.

Sonuç olarak; Aralık 2024 itibarıyla, 83 hPSC türevi ürün dünya çapında 116 klinik çalışmada test edilmektedir. Aralık 2024 itibarıyla toplanan veriler, 1.200'den fazla hastaya iPKH ürünleri uygulandığını, 190 milyardan fazla hücre biriktiğini ve genelleştirilebilir bir güvenlik endişesi olmadığını göstermektedir. Bu sonuçlar, iPKH'den türetilen tedavilerin güvenli olduklarını ve tolere edilebilirliğini desteklemekte ve böylece potansiyel klinik uygulamaları özelinde güven oluşturmaktadır. Veriler, düzenleyici kontrol altındaki iPKH türevi ürünlerin nakil sonrası 10 yıla kadar bile iyi tolere edildiğini göstermektedir. Özellikle diyabet, epilepsi, PH ve AMD için olmak üzere



çeşitli denemelerden sağlam etkinlik verileri ortaya çıkmaktadır. Denemeler, MSS bozuklukları, diyabet ve kanser gibi alanları kapsayan oküler hastalıkların ötesinde çoklu endikasyonları kapsamaktadır. Bu denemelerden elde edilen raporlar, iPKH'den türetilen tedavilerin farklı hastalıklardaki etkinliğinin daha geniş bir şekilde anlaşılmasına katkıda bulunmaktadır. İstenmeyen yan etkileri, semptomların iyileşmesini, uzun süreli izlemi ve kümülatif veri

analizini değerlendiren bu çok yönlü yaklaşımlar sayesinde, klinik çalışmalar hasta sonuçlarını etkili bir şekilde belgeleyerek iPKH türevli tedavilerde gelecekteki ilerlemelerin önünü açmıştır.

Yukarıda özetlediğimiz çalışmaların tüm ayrıntılarına Kirkeby ve ark'nın kaleme aldığı ve [Cell Stem Cell'in Ocak 2025'te yayınladığı](#) açık erişimli derlemeden ulaşmak mümkündür.

İlham Veren Bilim İnsanları

İlkinde geçen sayımızda yer verdiğimiz **İlham Veren Bilim İnsanları** serisinde 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 ikinci ismi olarak kanser alanından **Dr. Chen Wu**'yu sizler için seçtik.

Çin Tıp Bilimleri Akademisi ve Peking Union Tıp Fakültesi Kanser Etiyolojisi ve Karsinogenez Bölümü'nde Profesör olan **Chen Wu**, insanda kanserlerinin gelişimini ve ilerlemesini etkileyen genetik faktörler üzerine yaptığı araştırmalarla Cell Press'in İlham Veren 50 Bilim İnsanı'ndan biri olarak seçildi.

Dr. Wu, Çin Tıp Üniversitesi'nden MD derecesini ve Pekin Birliği Tıp Fakültesi'nden doktora derecesini aldı. Ardından Dana-Farber Kanser Enstitüsü ve Harvard T.H. Chan Halk Sağlığı Okulu'nda doktora sonrası eğitimini tamamladı. **Dr. Wu**, 2013 yılından bu yana araştırmalarını kanser genetiği ve genomu üzerine yoğunlaştırmıştır. Amacı, hasta sonuçlarını iyileştirmek ve kişiselleştirilmiş önleme ve tedavi stratejileri geliştirmek için kanserde yer alan moleküler değişiklikleri haritalamaktır. Bugüne kadar yaptığı çalışmalar sayesinde, tümörlerin nasıl geliştiğine ilişkin bir anlayış oluşturma yolunda önemli adımlar atmıştır. Bunlar arasında, Çin nüfusunda yapılan büyük ölçekli çalışmalarla insanları çeşitli kanserlere karşı daha duyarlı hale getiren genlerin belirlenmesi, sağlıklı yaşlanan bireylerdeki genomik değişiklikleri belirlemek için morfolojik olarak normal insan organlarının vücut haritasının oluşturulması ve erken teşhis ve tanıya yardımcı olmak için özofagus kanserinin nasıl geliştiğinin haritalanmasıdır. **Dr. Wu** ayrıca Çin'deki en büyük prospektif özofagus kanseri kohort çalışmalarından birine liderlik etmiş ve tümörigenez araştırmalarına adanmış bir biyobanka kurmuştur.

Dr. Chen Wu, bu bölümümüzde, uzun vadeli projelerin önemine değiniyor ve kanser araştırmalarının geleceği konusunda neden umutlu olduğunu paylaşıyor.

Ezel Erkan



Cell Press: *Sizi bilim insanı olmaya yönlendiren etken neydi?*

Chen Wu: Küçük yaşlardan itibaren, soyut kavramların somut keşiflere dönüştürüldüğü okuldaki fen deneyleri beni büyüledi. Bu hayranlık giderek insan sağlığı ve hastalıklarının ardındaki mekanizmaları anlama arzusuyla biyoloji ve tıp tutkusuna dönüştü. Hem Çin'de hem de dünya çapında ikinci önde gelen ölüm nedeni olan kansere odaklandıkça ilğim daha da derinleşti.

Kansere bağlı ölümlerin çoğu, hastalığın tedavisi zor olan ileri evrelere ilerlediği geç teşhislerin bir sonucu olarak ortaya çıkıyor. Özellikle kanser hastalarına yardım etmeye ve kanserin nasıl geliştiğini keşfetmeye ilgi duymaya başladım. Karmaşık tümör oluşum süreçleri ve sağlıklı yaşlanma ile kanser gelişimi arasındaki hassas denge beni büyülüyor. Bu ilgi, gizemlerini ortaya çıkarma şansı ve çok sayıda hayatı kurtarma potansiyeli ile beni kanser araştırmalarına yönlendirdi.

Kariyerimin başlarında, enstitümüzdeki kanser bilimcilerden büyük ilham aldım. Bu kişiler hayatlarını kanserlerin, özellikle de Çin'in Henan eyaletinin LinXian kentinde oldukça yaygın olan özofagusun yassı hücreli karsinomunun nedenlerini araştırmaya adanmış. Onların tutkusu, azmi ve kanser araştırmalarına katkıları beni de benzer bir yol izlemeye motive etti. Kanser araştırmalarının derinliklerine indikçe, kanserin karmaşıklığını ortaya çıkarmaya ve erken teşhis, tanı ve kişiselleştirilmiş tedavi için yenilikçi stratejiler geliştirmeye olan bağlılığımı sürdürüyorum. Nesiller boyu kanser araştırmacılarının çalışmalarını temel alarak ve farklı alanlarda işbirliği yaparak, gelecekte kanseri birlikte yenebileceğimizden eminim.

Cell Press: *Bilimde yenilikçilik size nasıl görünüyor?*

Chen Wu: Bana göre bilimde yenilikçilik (inovasyon), önemli zorlukların üstesinden gelmek ve insan hayatını iyileştirmek için mevcut bilgi ve teknolojinin sınırlarını zorlamak anlamına geliyor. Kanser araştırmaları konusundaki çalışmalarımızda bu, kanseri daha erken ve daha doğru bir şekilde tanımlamak için, hastalığın ilerleyişini izleme ve hastaların sonuçlarını tahmin etmede genellikle hassas olmayan mevcut araçlardan daha iyi yöntemler geliştirmeyi içeriyor.

Bunu başarmak için, kanser gelişimini titizlikle takip etmek, hücrelerin evrimini ve tümörigenez boyunca



Kanser araştırmacısı Dr. Chen Wu

mikroçevre ile etkileşimlerini araştırmak için büyük ölçekli prospektif kohortlar kullanıyoruz. Amacımız, kanser gelişiminde rol oynayan moleküler değişikliklerin kapsamlı bir haritasını sunmak için bu büyük kohortlar üzerinde uzun zaman dilimlerinde yaptığımız çalışmalarını kullanmaktır. Bu, tümör başlangıcını ve ilerlemesini yönlendiren altta yatan moleküler mekanizmaları anlamamıza yardımcı olacaktır. Bu temele dayanarak, hastaların semptomları ortaya çıkmadan önce kanseri tespit etmek ve teşhis etmek için daha iyi tarama araçları geliştirebiliriz. Ayrıca hastaların sonuçlarını iyileştirmek ve kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin önünü açmak için daha fazla terapötik hedef belirleyebiliriz. Bu kohortları oluşturmak kariyerimin en önemli noktası oldu.

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

Chen Wu: Günümüzde onkoloji araştırmalarının en heyecan verici yönlerinden biri, hücrelerin nasıl

geliştiğini ve çevreleriyle nasıl etkileşime girdiğini anlamadaki hızlı ilerlemedir. Moleküler tespit teknolojisindeki son gelişmeler, tümör gelişiminin altında yatan karmaşık moleküler değişiklikleri hem mekansal hem de zamansal olarak benzeri görülmüş bir hassasiyetle haritalama becerimizde devrim yaratmıştır. Artık genom, transkriptom, proteom, epigenom, metabolom ve ötesi dahil olmak üzere moleküler manzaranın birden fazla katmanına girme yeteneğine sahibiz. Ayrıca, yapay zeka yöntemlerini kullanmak ve mekanizmaları daha derinlemesine incelemek, bu multimodal verileri yorumlamamızı ve kanser gelişimini yönlendiren önemli moleküler süreçleri belirlememizi sağlıyor.

Bu ilerlemeler kanser taraması, teşhisi ve tedavisi için daha iyi stratejiler geliştirmenin yolunu açarak kanser morbidite ve mortalitesini potansiyel olarak azaltmaktadır. Bu dönüştürücü yolculuğun bir parçası olmak son derece tatmin edici.

Cell Press: *Bilim alanında kariyer yapmayı düşünen öğrenciler için söyleyecek bilgece sözleriniz var mı?*

Chen Wu: **İlk olarak, teknolojik gelişmelerden haberdar olun.** Hekim bilim insanları bilim ve teknolojiye en son gelişmeleri takip etmelidir. Bu alan hızla gelişmektedir ve yeni araçlar ve yöntemler araştırma yeteneklerini büyük ölçüde artırabilir. Keşif için yeni yollar açtıklarından, çalışmalarınızda ve araştırmalarınızda yapay zeka gibi yenilikleri benimseyin.

İkinci olarak, bağımsız düşünmeye devam edin ve uzun vadeli çalışma ve işlere kendinizi adan.

Bağımsız düşünme ve uzun vadeli projelere adanmışlık bilimde çok önemlidir. Zorlu olsa da, uzun vadeli çalışmalar genellikle en ödüllendirici olanlardır. Örneğin, tümör oluşum sürecini araştırmak, boyamsal çalışmalar için ileriye dönük bir kohort oluşturmayı gerektirir. Bu çabalar sürekli çalışmaya dayanır ve anında geri bildirim vermeyebilir. Sabat ve sabır da bilimde temel erdemlerdir. Bir şeye inanıyorsanız, ona bağlı kalın ve vazgeçmeyin.

Üçüncüsü, disiplinler arası bilimi benimseyin. Kendinizi tek bir çalışma alanıyla sınırlamayın.

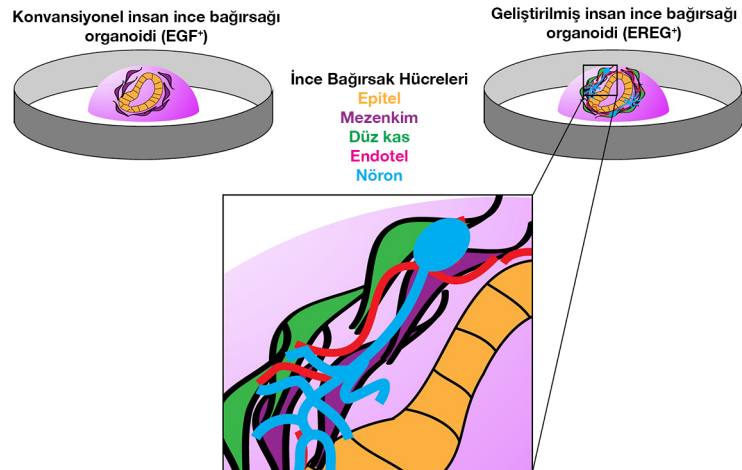
Çığır açan birçok keşif, farklı disiplinlerin keşittiği noktada gerçekleşir. Diğer alanlardan uzmanlarla işbirliği yapın, onların bakış açılarından öğrenin ve bilgilerinizi çalışmalarınıza entegre edin. Disiplinler arası bilim, yenilikçi çözümlere ve karmaşık sorunların daha bütünsel bir şekilde anlaşılmasına yol açabilir.

Baş tarafı 1. sayfa Gelelim günümüzdeki bağırsak organoidlerine... İnsan bağırsağı organoidleri, in vitro koşullarda geliştirilen uyarılmış pluripotent kök hücrelerden (uPKH) türetilen üç boyutlu yapılardır [Tsai ve ark, *Development* 6: 2017; McCauley ve ark, *Nat Commun* 1, 2020; Sarvestani ve ark, *Nat Commun* 1: 2021; Krishnamurthy ve ark, *Gastroenterology* 4, 2022]. Bağırsağı modelleren bu sistemler; insan gelişimini, fizyolojisini ve patofizyolojisini incelenmek için oldukça önemlidir [Spence ve ark, *Nature* 7332, 2011], fakat bu yapılar bağırsağın karmaşık düzenini tam anlamıyla yansıtmamakta. Örneğin nöronlar, endotel hücreleri ve düz kas gibi bağırsak işlevi için önemli olan hücre tiplerinden yoksundur [Childs ve ark, *Development* 20, 2022]. İnsan bağırsak organoidlerini daha işlevsel hale getirebilmek için, çeşitli hücre tiplerini içeren ortak bir költür ortamına bırakılabilmektedir. Ayrıca damarlanmanın gelişmesi için de organoidlerin bir fare konakçısına nakledildiği çalışmalar da bulunmaktadır. Bu sayede organoidlerde damarlanma sağlanabilmekte ve bağırsak yapısına benzeyen kripta ve villus yapıları gelişebilmektedir. Ayrıca mukozaya eşlik eden kas katmanı (muskularis mukoza) ve dış kas katmanının (tunika muskularis) gelişmesini sağlanabilmekte [Watson ve ark, *Nat Med* 11, 2014; Finkbeiner ve ark, *Stem Cell Reports* 6, 2015; Cortez ve ark, *Surgery* 4, 2018].

Bunların dışında farklı hücrelerin gelişimini sağlamak için organoidlerin farklılaşma sırasında mevcut olan büyüme faktörlerini değiştirmek de bir yöntem olarak kullanılmaktadır [Schlieve ve ark, *Stem Cell Reports*, 3, 2017; Workman ve ark, *Nat Med* 1, 2017; Holloway ve ark, *Development* 8, 2019; Holloway ve ark, *Dev Cell* 4, 2020; Capeling ve ark, *Cell Rep* 7, 2022]; ancak, daha önce aynı organoidde birden fazla hücre soyunun eşgüdümlü farklılaşmasını sağlayabilmek için tek bir költür ortamı oluşturmak pek de başarılı olmamıştır. İnsan bağırsak organoidleri için standart bir költür ortamı söz konusu olduğunda, uPKH ilk üç gün boyunca Activin A ile inkübe edilir. 3. ve 9. günler arasında FGF4 (Fibroblast Büyüme Faktörü 4) ve CHIR (GSJ-3β inhibitörü) bulunan bir költür ortamı oluşturulur. 9. ve 12. günler arasında EGF (Epidermal Büyüme Faktörü), Noggin ve Rspo1 (R-spondin1) içeren bir

ortamda hücreler küresel yapılarını oluşturur ve 12. günden sonra költür ortamında EGF bulunur ve insan bağırsak organoidleri gelişir.

Geçtiğimiz aylarda Cell Stem Cell'de Childs ve ark. tarafından yayınlanan çalışmalarında sferoid gelişimi olan 9 ve 12. günlerde költür ortamına EGF yerine **Epiregulin (EREG)** eklemeyi denemişler [Childs ve ark, *Cell Stem Cell*, 2025]. Epiregulin, EGF ailesinin bir üyesidir [Childs ve ark, *JCI Insight* 6, 2023] ve aynı zamanda EGF reseptörünün ligandı olarak işlev görür [Sato ve ark, *FEBS Lett* 3, 2003]. Peki sonuçlar bize ne gösteriyor? Geleneksel EGF içeren bir költür ortamında gelişen insan bağırsak organoidlerinde epitel ve mezenkim yapısı izlenirken EREG içeren költür ortamında geliştirilen insan bağırsak organoidlerinde epitel, mezenkim, düz kas, endotel hücreleri ve nöronların gelişebildiği izlenmiştir. Hücrelerin bu farklılaşma sürecinde farklı hücre gruplarıyla ortak bir költür ortamı oluşturmadan tek bir költür ortamında birden fazla hücre grubunun farklılaşma süreci gerçekleşmiştir. Araştırmacılar aynı zamanda geliştirdikleri bu organoidleri bir fare konakçısına naklettiklerinde, organoidlerin daha fazla olgunlaştığını ve peristaltik kasılmalar ve damar oluşumu gibi işlevsel özellikler gösterdiğini de ortaya koymuşlar. Araştırmacıların yapmış oldukları bu çalışmayla insan bağırsak organoidlerinin karmaşık hücre tiplerinin oluşumunu sağlamak için gelişmekte olan insan bağırsağından endojen sinyallerinin kullanılması oldukça önemli. Bu sayede insan bağırsak gelişimini, hastalık modellemesini, ilaç taramalarını anlamak için bu organoidlerin kullanılması kaçılmaz. Aynı zamanda kişiselleştirilmiş tıp alanlarında da bu sistemle oluşturulan bağırsak organoidlerini kullanması oldukça fayda sağlayabilir.



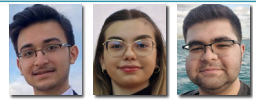
Genç Gözlemler

Ekzozomlar Miyokard İskemisinde Etkili Bulundu!

Miyokardiyal iske mi sonrası reperfüzyon hasarı, iskemiden sonra oluşan kalp yetmezliğinin temel nedenlerinden birisidir. Trombolitik tedavi ve perkütan koroner girişim ile kan akışı geri kazanılabilirken reperfüzyon hasarı kaçınılmazdır [Wang ve ark, *Int J Mol Med* 50, 2022]. İske mi-reperfüzyon sırasında ortaya çıkan oksidatif stres hasarda önemli rol oynar. Çin'den Choi ve ark'nın yaptığı çalışmada thioredoxin ile ilişkili protein (TXNIP), bir antioksidan protein olan TRX ile etkileşime girerek TRX proteininin antioksidan işlevini ve ifadesini engellediği gösterildi [Choi ve Park, *Exp Mol Med* 55, 2023]. Öte yandan N6-metil adenosin (m6A) modifikasyonu adenosin nükleotidinin azotunun metilasyonu işlemidir ve metiltransferaz kompleksi vasıtasıyla gerçekleşir. Bu işlem mRNA molekülünün stabilitesinin korunmasını sağlar. [Liu ve ark, *Mol Ther Nucleic Acids* 19, 2020]. WTAP proteini bu kompleksin içinde yer alır [Huang ve ark, *Cell Death Dis* 13, 2022]. Bu modifikasyon iske mi/reperfüzyon hasarı ile ilişkilendirilmiştir [Wang ve ark, *Pharmacol Res* 170, 105743; 2021]. Araştırmada kullanılan siRNA'lar gen susturulması için kullanılan ve kodlanmayan RNA molekülleridir.

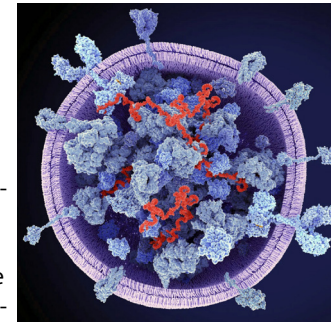
Son olarak Yin ve ark'nın çalışmasında, miyokardiyal iske mi/reperfüzyon (H/R) modelinde TXNIP mRNA'sının m6A modifikasyonunun ve WTAP'ın bu modifikasyon üzerindeki rolü araştırılmıştır [Yin ve ark, *Eur J Pharma Biopharma* 197, 2024]. H/R tedavisi, iske mi sonrası kan akışının yeniden sağlanması sürecini ifade ederken, bu süreçte oluşan oksidatif stres ve enflamasyon kardiyak hasara neden olabilmektedir [Wang ve ark, *Int J Mol Med* 50, 2022]. Yin ve ark'nın çalışmasında, iske mi/reperfüzyon sırasında TXNIP ve m6A düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir, özellikle WTAP ifadesinin dört kat arttığı bulunmuştur. WTAP'ın TXNIP mRNA üzerindeki etkisini incelemek amacıyla, WTAP siRNA ile susturulmuş ve bu durum, TXNIP mRNA'sının m6A modifikasyon düzeylerini

Yunus Emre Aydın, Miray Gürbüzler, Emir Oktay Kırbıyık



ve protein ifadesini azaltmıştır. H9C2 hücrelerinde yapılan bu çalışmada, WTAP'ın susturulması H/R tedavisiyle uyarılan oksidatif stres ve apoptozu azaltmış, hücrelerin hayatta kalmasını desteklemiştir. Ayrıca, WTAP'ın susturulması TXNIP mRNA düzeylerini de azaltarak, kardiyomiyosit hasarının giderilmesine katkıda bulunmuştur [Choi ve Park, *Exp Mol Med* 55, 2023].

Bu bulgular, WTAP'ın TXNIP mRNA modifikasyonları üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğunu ve kardiyomiyositlerde oluşan hasarı iyileştirmede potansiyel bir hedef olabileceğini ortaya koymuştur [Huang ve ark, *Cell Death Dis* 13, 852, 2022]. Daha sonrasında, WTAP siRNA'sını taşıyan ekzozomlar, iske mi/reperfüzyon sonrası miyokardiyal hasarı azaltmada etkili olmuştur. İske mik miyokardiyumu özgün olarak hedeflemek amacıyla, IMTP1 (CSSRT-PSDKYC) ve IMTP2 (CRPPR) peptidleriyle güçlendirilmiş ekzozomlar kullanılmıştır. IMTP peptidleri, iske miye uğramış miyokardiyal dokuyu spesifik olarak hedefleyen kısa amino asit dizileridir ve bu sayede ekzozomların tedavi etkinliği artırılmıştır [Kanki ve ark, *J Mol Cell Cardiol* 50, 2011]. IMTP peptidiyle güçlendirilmiş ekzozomlar, kalp kasına



daha spesifik bir şekilde ulaşarak infarkt boyutunu küçültmüş ve kalbin fonksiyonunu artırmıştır [Wang ve ark, *J Am Heart Assoc* 7(15), e008737, 2018]. Böylece, IMTP ile tasarlanan ekzozomların iske mik miyokardiyumu özgün olarak hedefleyebileceği doğrulanmıştır. Hemodinamik analizler, bu tedavinin kalbin kasılma ve gevşeme fonksiyonlarını iyileştirdiğini göstermiştir.

Bu bulgular, ekzozomların miyokardiyal hasarı tedavi etme ve iyileştirme konusunda etkili bir araç olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Sonuç olarak, WTAP'ın TXNIP mRNA'sını modüle ederek kardiyak hasarı azaltabileceği ve ekzozomların hedeflenmiş tedavi için etkili bir araç olduğu sonucuna varılmıştır. Bu çalışma, miyokardiyal hasarın tedavisinde WTAP ve m6A modifikasyonlarının önemli bir rol oynayabileceğini ve ekzozomların tedavi aracı olarak potansiyelini vurgulamıştır.

Genç Gözlemler

Kök Hücrelerden Üç Boyutlu Biyoyazıcıyla Kalp Üretimi! Hayal mi, Gerçek mi?

Kalp, vücudun en önemli organıdır, o çalışmazsa yaşam sona erer. Ancak yaşam boyu milyarlarca kez kasılması için kendini durmadan yenilemesi gerekir. Kalp kası çeşitli sebeplerden dolayı hasarlandığında, kök hücrelerin yenilenme ve farklılaşma hızı yeterli olmadığı için oluşan hasar giderilemez [Tzahor ve ark, *Science* 356, 2017]. Günümüzde insan uyarılmış pluripotent kök hücrelerin (iPKH) farklılaşmasıyla elde edilen kardiyomyositlerin, miyokard hasarını onarmada kullanılabilmesine yönelik çalışmalar yapılmaktadır.

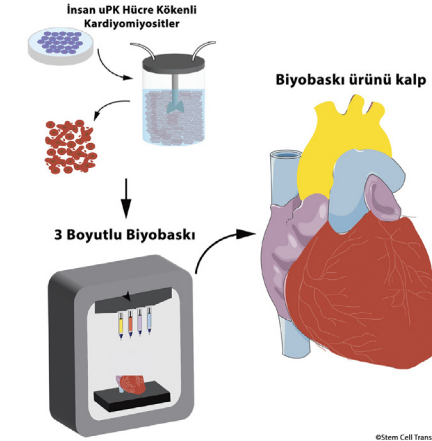
Kalp, elektriksel iletim sistemlerinin ve kardiyomyositlerin oldukça düzenli şekilde dizildiği kompleks bir organdır. Farklı doku ve hücre tiplerinin, çalışan bir kalptekine benzer şekilde düzenlenmesi yapay kalp üretmedeki en büyük zorluklardan biridir. Bu sorun, günümüzde üç boyutlu (3B) biyobaskı teknolojilerindeki ilerlemeyle neredeyse çözülmüştür. Bilgisayar destekli tasarım (CAD) modelleri kullanılarak tip 1 kollajenden kişisel organ modelleri üretilebilmektedir. Bu gibi modeller ameliyatların planlanmasında işe yarayabilir [Lee ve ark, *Science* 365, 2019]. Biomürekkep, hücrelerin ve biyomateriyallerin kombinasyonu ile oluşturulan, 3B baskıda kullanılabilen bir tür mürekkeptir. 3B biyoyazıcı, hücrelerin uzaysal dizilimini farklı biomürekkepleri bir arada kullanarak doğru şekilde yapabilmekte; örneğin damarın içine endotel tabakası yerleştirilmektedir [Noor ve ark, *Adv Sci* 6, 2019]. Hücrelerin belirli yönlerde hizalanması, püskürtme temelli 3B biyobaskı sırasında iğne içindeki kayma stresi sayesinde sağlanır. Bu yöntemle düz (uniaxial), zikzak (chevron) veya dairesel olarak düzenlenmiş miyokardiyum oluşturulabilir. Böylece kasılma etkinliği artırılarak daha işlevsel bir kalp elde edilebilir. Ayrıca, damarlanmayı destekleyen yapılar geliştirilerek hücrelerin beslenmesi ve oksijenlenmesi sağlanabilir.

Ancak kalbin bütünü için gereken milyarlarca hücrenin üretimini artırmada sınırlamalar vardır. Standart 2B hücre kültürü ve iPKH'nin farklılaştı-

Irmak Kuru, Ozan Eser

rilmasını kullanarak bir kalbi inşa ortaya çıkarmak için 3-4 milyar kardiyomyosit oluşturmak zordur [Tirziu ve ark, *Circulation* 122, 2010]. Alternatif olarak, süspansiyon şeklinde üretim yapan biyoreaktörlerde hücreleri çoğaltma ve iPKH'nin kardiyomyositlere farklılaştırılması, tüm kalbi oluşturmak için gereken milyarlarca hücreyi üretmek için yeterli olabilir. Nakledilen bir dokunun uzun süreli in vivo işlev görebilmesi için hastanın bağışıklık sisteminden kaçması gerekir. Seçeneklerden birisi, hastanın kendi PKH'lerini kullanmaktır. Ancak bu zaman alıcı ve pahalı bir süreçtir. Diğer seçenek ise ölçeklenebilir ve ekonomik bir çözüm olarak 3B biyoreaktör genişletme ve farklılaştırma için optimize edilmiş allojenik iPKH hatlarıdır. Son seçenek ise, CRISPR-Cas9 gen düzenlemesini kullanarak oluşturulan hipoommün iPKH'lerdir [Deuse ve ark, *Nat Biotechnol* 37, 2019; Deuse ve ark, *Proc Natl Acad Sci USA* 118, 2021; Ye ve ark, *Cell Prolif* 53, 2020]. Kardiyak organoidlerin veya agregatların zayıf tarafı, çapı 150-500 µm arasında değişen ve çözünürlüğü sınırlayan boyutlarıdır [Boulaoui ve ark, *Bioprinting* 20, 2020].

Basılan hücrelerin olgunlaşma durumu ve olgunlaşmamış hücrelerin baskı sonrası farklılaştırılması ya da olgunlaştırılmasının, baskı işleminden önce yapılmasının avantajlı olup olmadığı sorusu önemlidir. Miyokard enfarktüsü modellerinde olgunlaşmamış kardiyomyositler olumsuz koşullar altında (kriyostorage gibi) daha iyi hayatta kalma [Funakoshi ve ark, *Nat Commun* 12, 2021], çoğalma [Karbassi ve ark, *Nat Rev Cardiol* 17, 2020], elektriksel ve mekanik uyarın duyarlılığı gösterir. Buna karşılık olgun kardiyomyositler, miyofibril organizasyonunu geliştirmesi, kasılma ve elektrofizyolojik işlevde daha fazla iyileştirme ile dokunun yapısına ve işlevine daha fazla katkıda bulunur [Funakoshi ve ark, *Nat Commun* 12, 2021; Dhahri ve ark, *Circulation* 145, 2022]. PKH'den doğrudan basılabilir ve baskı sonrasında kardiyomyositlere farklılaştırılabilir. Fakat baskı sonrasında kullanılan



kimyasal karışımların belli hücre tipine özgü olması in situ farklılaşmayı sınırlı tutar.

İnsanda uPKH türevi kalp kası dokusu, doğal kalp kasına göre daha düşük miyofibril yoğunluğu, kasılma ve iletim hızı gibi olgunlaşmamış yapı ve işlevler sergiler [Feinberg ve ark, *Stem Cell Rep*, 2013; Lundy S ve ark, *Stem cells and Dev*, 2013]. Bunu geliştirmek için, olgunlaşma stratejileri

bir den fazla hücre tipini (fibroblastlar ve endotel hücreleri) dahil ederek ve biyokimyasal, elektriksel, alansal veya biyomekanik verileri kullanarak doğal mikro çevreyi taklit etmeyi hedeflemektedir. Fiziksel koşullar kontraktiletiyi iyileştirmekte ve daha olgun kardiyomyosit fenotipi üretmektedir. Bu sayede insan fetal kalp dokusundan daha fazla kuvvet üreten dokular üretilmiştir, ancak yine de yetişkin miyokardından önemli ölçüde daha düşüktür.

İnsan kalbinin biyofabrikasyonu transplantasyonu uygulanabilir bir alternatif olabilecek mi? Klinik uygulamalar açısından değerlendirildiğinde,

biyoyazıcıdan üretilen kalp dokuları henüz insanlar üzerinde test edilmemiştir [Tenreiro MF ve ark, *NPJ Regener Med* 6, 2021]. Ancak, hayvan modellerinde yapılan deneylerde, 3B yazıcıdan basılmış kalp yamalarının, hücre canlılığını koruduğu ve kalp işlevlerini iyileştirdiği gösterilmiştir [Gaetani R ve ark, *Biomaterials* 61, 2015]. Bu teknolojinin insanlara uygulanabilmesi için, biyofabrikasyon sürecinin ötesine geçilerek tüm bir kalbin mühendisliği için temel kriterlerin ele alınması ve in vivo dayanıklılığının tespit edilmesi gerekecektir.

Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 54 (Nisan-Mayıs-Haziran 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; (yazarların geliş sırasına göre)

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

Bio Ezel Erkan (Ankara Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

Yunus Emre Aydın (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Miray Gürbüz (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Emir Oktay Kırbıyık (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Irmak Kuru (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi)

Ozan Eser (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi)

AYIN FOTOĞRAFI

İnsan gastrointestinal sistem organoidleri © Julia Co ve ark, *Nat Comm*, 2021

