ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

DORA destekleriyle...

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 59
Temmuz-Ağustos-Eylül 2026

Editör'den

Alp Can

Hücrede Zamanı Geri Sarmak!

Kök Hücre Bülteni'nin 59. sayısıyla tekrar merhaba. Bu sayımızda hücrelerin yalnızca biyolojik yapı taşları olmadığını; aynı zamanda zamanı, hafızayı, yaşlanmayı ve gelişimi taşıyan dinamik sistemler olduğunu gösteren yazılara yer verdik. Sayının genel çerçevesini oluşturan temel düşünce ise oldukça çarpıcı: Hücre gerçekten yaşlanır mı, yoksa doğru koşullar altında yeniden gençleşebilir mi? Belki de bugün biyolojinin en heyecan verici sorularından biri tam olarak burada yatıyor. Çünkü gelişim biyolojisi ile yaşlanma araştırmaları artık birbirinden bağımsız alanlar olmaktan çıkıp aynı biyolojik hikâyenin farklı zaman dilimleri gibi görünmeye başladı.

İlk olarak **Prof. Dr. Gülçin Abban Mete**, ovaryum yaşlanmasının moleküler mekanizmalarını kapsamlı bir bakış açısıyla ele aldı. Oosit rezervinin azalmasından mitokondriyal işlev kaybına, epigenetik değişikliklerden inflamasyon ve fibrozise kadar uzanan çok katmanlı süreçler, üreme biyolojisinin yaşlanma ile nasıl iç içe geçtiğini bir kez daha ortaya koyuyor. Yazı aynı zamanda, yaşlanmanın yalnızca kronolojik değil; hücresel enerji metabolizması, genomik stabilite ve mikroçevre dinamikleriyle şekillenen biyolojik bir süreç olduğunu güçlü biçimde vurguluyor.

Ardından **Dr. Ömer Eriş**, son yılların giderek önem kazanan alanlarından biri olan mekânsal hücre biyolojisine odaklanan yazısıyla karşımıza çıkıyor. Proteinlerin yalnızca miktarlarının değil, hücre içindeki yerleşimlerinin de işlevlerini belirlediğini anlatan bu yazı, hücre biyolojisinde yeni bir paradigma değişimine işaret ediyor. Özellikle proteoform kavramı, moonlighting proteinler ve sıvı-sıvı faz ayrışması gibi güncel başlıklar, hücre içi organizasyonun ne kadar dinamik ve bağlamsal olduğunu göstermekte.

Bu sayıda ayrıca son dönemin en dikkat çekici bilim insanlarından biri olan David Sinclair'in yaşlanmayı tersine çevirmeye yönelik çalışmalarını ele aldık. Sinclair'in doğal gençleşme, epigenetik yeniden programlama ve hücresel yaşın geri çevrilmesi üzerine geliştirdiği yaklaşımlar, uzun yaşam araştırmalarını artık teorik biyolojiden deneysel tıbba taşıyor gibi görünüyor. Yazının devamında yer verdiğimiz ve **Bio. Ezel Erkan** tarafından derlenen haberde CRISPR temelli gen düzeltme girişimiyse, genetik hastalıkların tedavisinde yepyeni bir dönemin kapısını aralayabilecek güçte. Leber Congenital Amaurosis hastalarında uygulanan "in vivo" gen düzenleme yaklaşımı, yalnızca bir tedavi başarısı değil; aynı zamanda genetik bilginin doğrudan yeniden yazılabilmesinin sembolik bir göstergesi olarak değerlendirilebilir.

Tuba Kaplan'ın hazırladığı "Yaşamın Başlangıcını Modellemek" başlıklı yazıysa, insan kök hücre tabanlı embriyo modellerindeki güncel gelişmeleri kapsamlı biçimde ele almakta. Gastrülasyondan organogenez aşamalarına kadar insan gelişiminin laboratuvar ortamında modellenebilmesi, yalnızca gelişim biyolojisi açısından değil; rejeneratif tıp, hastalık modelleme ve kişiselleştirilmiş tedaviler açısından da heyecan verici yeni olanaklar sunuyor.

Son olarak **Doç. Dr. Fatma Uysal Çınar**'ın koordinasyonunda gerçekleştirilen "Gelişimsel Biyoloji ve Embriyonik Mekanizmalar" toplantısına ait izlenimlere ve genç araştırmacıların sunumlarına yer verdik. Bilimin sürdürülebilirliğinin yalnızca deneysel başarılarla değil; bilimsel paylaşım kültürü ve genç araştırmacıların heyecanıyla mümkün olduğunu düşünüyorum.

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

Üreme Hücreleri

Gülçin Abban Mete

Ovaryumun Yaşlanması Neden mi, Sonuç mu?

Dişi gonadları olan ovaryumların yaşlanması, kadın üreme biyolojisinin temel belirleyicilerinden biri olup döllenebilme yetisi, hormon dengesi ve genel sağlık durumunu doğrudan etkileyen karmaşık bir biyolojik süreçtir. Bu süreç esas olarak ovaryumdaki folikül ve oosit rezervinin giderek azalması, oosit kalitesinin bozulması ve endokrin işlevlerinin değişmesiyle tanımlanır. Azalmış ovaryum rezervi (*Diminished Ovarian Reserve, DOR*), infertilitenin önemli nedenlerinden birisi olup yardımcı üreme tekniklerinde elde edilen gebelik başarı oranlarını belirgin şekilde etkiler. Bunun yanı sıra ovaryumların yaşlanmasının kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, osteoporoz ve nörodejeneratif hastalıklar başta olmak üzere yaşa bağlı sistemik patolojilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Deneysel çalışmalar, ovaryum fonksiyonunun korunmasının organizmanın biyolojik yaşlanma sürecini kontrol edebileceğini düşündürmektedir. Bu süreci etkileyen faktörler; kromozomal, genetik, mitokondriyal ve sitoplazmik bileşenler olmak üzere geniş bir yelpazede yer alır [Park ve ark, 2012; Wang ve ark, 2023; Hirano ver ak, 2025; Zhang ver ark, 2023].

Oogenez ve Folikül Havuzu Nasıl Korunur, Nasıl Azalır?

Ovaryumdaki primordial foliküller fetüs döneminde ortaya çıkar; içlerindeki primer oositler bu süreçte mayoz bölünenin birinci profaz aşamasının diploten/diktiyoten evresinde, ergenliğe kadar duraklamış halde bekler. Bu uzun bekleme süresi, özellikle oksidatif stres ve DNA onarım kapasitesindeki değişikliklerle birlikte DNA hasarı birikimine zemin hazırlayabilir. Folikül sayısı fetüsün gelişimin sürecinde beşinci aydaki yaklaşık 7 milyona ulaşır, doğumda 2 milyona iner; doğumdan sonra da azalmaya devam eder ve ergenlikten itibaren her adet döngüsüyle birlikte folikül kaybı sürer. Her folikülün üç olası kaderi vardır: atreziye uğrama, sessiz/hareketsiz kalma veya büyümeye başlama. Hücrede mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*) yolağının aşırı aktivasyonu folikül tükenmesini hızlandırırken AMPK, FOXO3, SIRT1 ve Nrf2 yolakları rezervin korunmasında kritik rol oynar [Hu ve ark, 2024; Zhang ve ark, 2022; Gao ve ark, 2023; Xing ve ark, 2023].

Kromozom ve Mayoz Bölünme Hataları Önemli Faktörlerdir.

Yaşla birlikte mayoz bölünmede görevli olan kohezin proetininde özellikle REC8, SMC1β ve STAG3 gibi proteinlerde ve sentromerik kohezinlerin korunmasında görevli bir shugoshin proteini olan SGO2 de azalma görülür. Bu azalma kinetokor ile buna tutunan mikrotübül bağlantılarını bozar, bölünme mekiği düzeneği kontrol noktasının (SAC) etkinliğini zayıflatır ve anöploidi riskini belirgin olarak artırır. BRCA1 ifadesi veya işlevindeki azalma da mekik oluşumunu ve kromozom hizalanmasını bozar. Bunların yanı sıra BRCA2, ATM ve CHEK2 gibi DNA onarım genlerinin de yaşlı ovaryumda ifadeleri azalır [Miao ve ark, 2017; Garcia-Cruz ve ark, 2010].

Telomer Kısalması ve Telomeraz Aktivitesi de Önemli Etkenlerdir.

Fetüsün gelişiminde gerçekleşen oogenezde kromozomlar arası rekombinasyon/kiazma oluşumundaki yetersizlikler ilerleyen dönemde kromozom ayrılma hataları ve anöploidi riskine katkıda bulunabilir. Telomer hasarıysa uzun süreli mayoz duraksaması sırasında biriken oksidatif stres, DNA hasarı yanıtındaki bozulmalar ve telomer/telomeraz sistemindeki değişikliklerle ilişkilidir. Bunun yanı sıra yaşlanmayla birlikte telomeraz bileşenlerinin/alt birimlerinin (TERC, TERT) ve telomerle ilişkili proteinlerin (TRF1/2, POT1A) azalması tekrarlayan düşük, trizomi 21 ve IVF başarısızlığı ile ilişkili olabilir [Robinson ver ak, 2023; Yamada-Fukunaga ve ark, 2013].

Mitokondriyonların İşlev Kaybı.

Yaşlı ovaryumda elektron taşıma zincirinin (ETZ) verimliliği azalır; Kompleks I ve III'ten sızan elektronlar süperoksit radikali oluşturarak reaktif oksijen türlerinin (ROS) birikmesine yol açar. Artan ROS mitokondriyal DNA'ya (mtDNA) zarar verir, hasarlı mtDNA ise ETZ proteinlerinin sentezini bozarak kısır döngüye neden olur. Eş zamanlı olarak mitofaji mekanizması bozulduğundan hasarlı mitokondriyonlar temizlenemez ve hücre içinde birikir. NAD+, SIRT1/3 ve PGC-1α düzeylerinin azalması yeni mitokondriyon üretimini de sekteye uğratır. Tüm bu gelişmelerin sonucunda ATP üretimi yetersiz

kalabilir, mayoz bölünmenin ilerleyişi bozulabilir ve anöploidi ile embriyo kalite bozukluğu riski artabilir [Ju ve ark, 2024; Wang ve ark, 2024].

Oksidatif Stres.

Ovaryum içi antioksidan kapasite yaşla birlikte azalırken ROS üretimi artar. İleri glikasyon son ürünleri (AGE) pro-inflamatuar yolları aktive ederek oosit kalitesini düşürür. Granüloza hücrelerinde FSH reseptörü (FSHR) ifadesi baskılanır ve gonadotropin direnci gelişir. Oosit ile granüloza hücresi arasındaki iletişim bozulur; bu durum ovulasyon öncesi olgunlaşmayı olumsuz etkiler ve foliküler atreziyi hızlandırabilir. Lipid peroksidasyon basamakları folikülogenezi ve mayozu ciddi şekilde sekteye uğratabilir [Ju ve ark, 2024; Wang ve ark, 2024].

Epigenetik Değişiklikler.

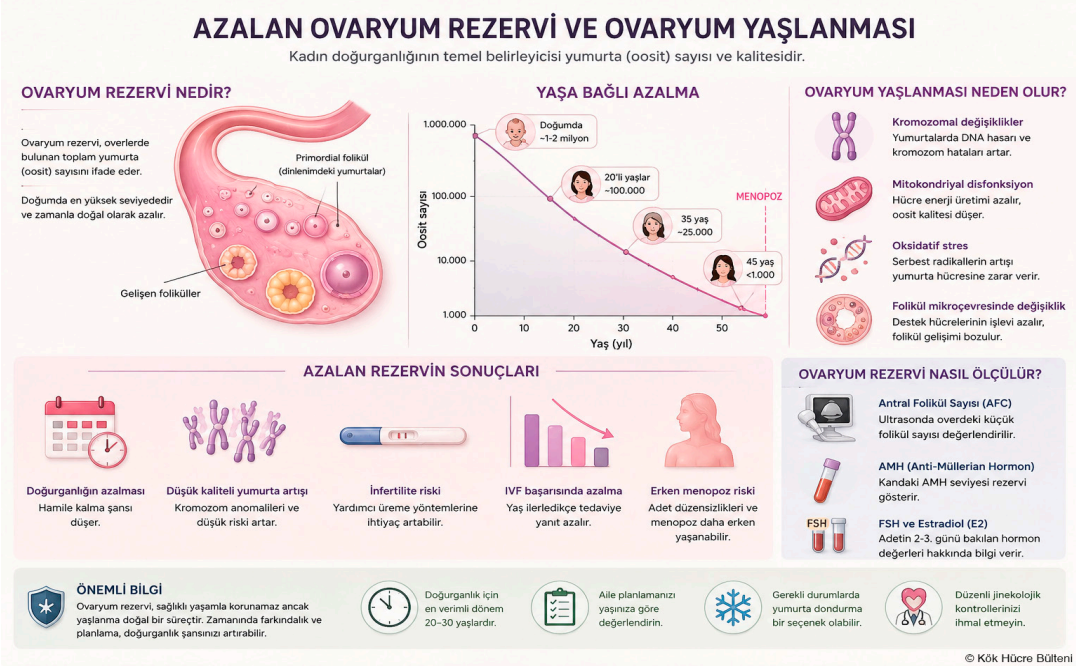
DNA metiltransferazların (DNMT1/3A/3L) ve demetilasyon enzimlerinin (TET1/2/3) azalması hipometilasyona ve genomik istikrarsızlığa yol açabilir. Histon asetilasyon (H4K12) ve metilasyon işaretleri (H3K9me3 ve diğerleri) yaşla birlikte bozularak kromozomların yanlış hizalanmasına katkıda bulunabilir. Biyolojik yaş ve üreme yaşlanması ilişkisini değerlendirmek amacıyla epigenetik saat modelleri kullanılmaktadır. Horvath, Hannum, GrimAge ve PhenoAge gibi epigenetik saatler biyolojik yaşın değerlendirilmesinde kullanılan modellerdir; kadınlarda üremenin yaşlanması ve fertiliteyle olan ilişkileri araştırılmakla birlikte, ovaryum yaşını doğrudan ve tek başına belirleyen klinik araçlar olarak değerlendirilmemelidir [Simpson ve ark, 2021; Freire-Aradas ve ark., 2022].

Yaşlanmada miRNA'ların Rolü.

miR-143-3p granüloza hücresi çoğalmasını ve steroid sentezini baskılarken, miR-425-5p'nin aşırı ifades, oosit olgunlaşmasını engellemekte; inhibisyonu ise yaşlı oositlerde olgunlaşmayı artırmaktadır [Deng ve ark, 2023; Jueraitetibaike ve ark, 2024].

İnflamasyon ve Fibrozis.

Yaşlanan hücreler Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) faktörleri olan IL-6, IL-1β, TNF-α salgılayarak ovaryumda kronik inflamasyon ortamı oluşturur; NLRP3 inflamazomunun aktivasyonu bu süreci daha da şiddetlendirebilir. TGF-β/SMAD2-3 yolağı ve LOX enzimi kollajen birikimini artırarak stromal dokuyu mekanik olarak sertleştirir. Stromal sertleşme Hippo-YAP/TAZ sinyalini ve mikrovasküler yapıyı bozar. Fibrozis ile hipoksi oluşur ve HIF-1α aktivasyonu oksidatif stresi artar. Folikül gelişimi mekanik baskı altında baskılanabilir ve atrezi eğilimi artabilir [Orisaka ve ark, 2023; Ma ve ark, 2024; Gu ve ark, 2024].



Tedavi Yaklaşımları Olarak Neler Yapılabilir?

Tedavi alanında mezenkimal kök hücre uygulamaları, trombositten zengin plazma (PRP) ve mitokondriyon transferi ovaryum mikroortamını yenilemeyi hedeflemektedir [Hosseinisadat ve ark, 2022; Sheikhansari ve ark, 2022]. CoQ10, resveratrol ve melatonin gibi antioksidan veya mitokondriyon/metabolizma hedefli ajanlar umut verici preklinik ve erken klinik sonuçlar bildirmiştir [Zhang ve ark, 2019]. Ancak bu yaklaşımların etkinliği, güvenliği, başlama zamanlaması ve uzun vadeli etkileri klinik çalışmalarla henüz tam olarak kanıtlanamamıştır. Kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin yeterince standartlaştırılamaması ve bu deneysel uygulamaların klinik pratiğe güvenli biçimde entegre edilememesi, alanın önündeki en önemli sorunlardır.

Kök Hücre Biyolojisi

Ömer Eriş

Proteinlerin Hücredeki Yeri de En Az Kendileri Kadar Önemli!

Proteinlerin işlevi yıllar boyunca miktarları, genler tarafından ifade edilme düzeyleri ve moleküler yapıları üzerinden açıklanmaya çalışılmıştır. Bunun doğal sonucu olarak, moleküler biyoloji ve genetik bilim alanları uzun süre "bir gen–bir protein–bir işlev" anlayışı etrafında şekillendi. Ancak son yıllarda gelişen mekânsal proteomik yaklaşımlar, yüksek çözünürlüklü görüntüleme yöntemleri ve yüksek ölçekli omik teknolojileri, protein işlevlerinin yalnızca proteinin varlığına değil, hücre içindeki konumuna da sıkı biçimde bağlı olduğunu göstermekte. **Nature Reviews Molecular Cell Biology** dergisinin 18 Şubat 2026 tarihinde yayınlanan "*Subcellular localization as a driver of protein function*" başlıklı kapsamlı bir derleme [Sigaeva ve ark. 2026]. Subcellular localization as a driver of protein function. Nature Reviews Molecular Cell Biology, hücrede protein yerleşimlerinin hücrenin işlevinin temel belirleyicilerinden biri olduğunu öne sürerek hücre biyolojisinde önemli bir kavramsal değişime işaret etmektedir.

Hücrede protein yerleşiminin pasif bir süreç olmadığı, aksine çok katmanlı ve dinamik bir düzenleme mekanizması olduğu anlaşılmaktadır. Bu bağlamda, proteinlerin hücre içindeki dağılımını belirleyen mekanizmalar translasyon öncesinden başlayarak incelenmektedir. mRNA'ların taşıdığı "RNA zip-code" dizileri, RNA-bağlayıcı proteinler aracılığıyla belirli hücresel bölgelere yönlendirilmekte, böylece hücre içinde bölgesel translasyon gerçekleşmektedir. Bu mekanizma özellikle nöronlarda, büyüme konilerinde veya dendritik yapılarda yerel protein sentezine olanak sağlayarak hücre polaritesi ve yönlenmiş büyüme gibi süreçleri düzenlemektedir.

Proteinin sentezinden sonra yerleşimi de, aminoasit dizilerindeki hedefleme sinyalleri, katlanmış protein yapıları ve bunların oluşturduğu moleküler etkileşim ağları aracılığıyla belirlenmektedir. **Nükleer lokalizasyon sinyalleri** (**NLS**), **mitokondriyal hedefleme dizileri** veya **endoplazma retikulumu sinyal peptitleri** bu mekanizmanın klasik örneklerini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, lokalizasyon sinyallerinin tek başına yeterli olmadığı; proteinlerin izoelektrik noktası, hidrofobisitesi, intrinsik düzensiz bölgeleri ve bağlanma eşlenikleri gibi özelliklerin de hücre içindeki hedefin belirleyicisi olduğu görülmektedir.

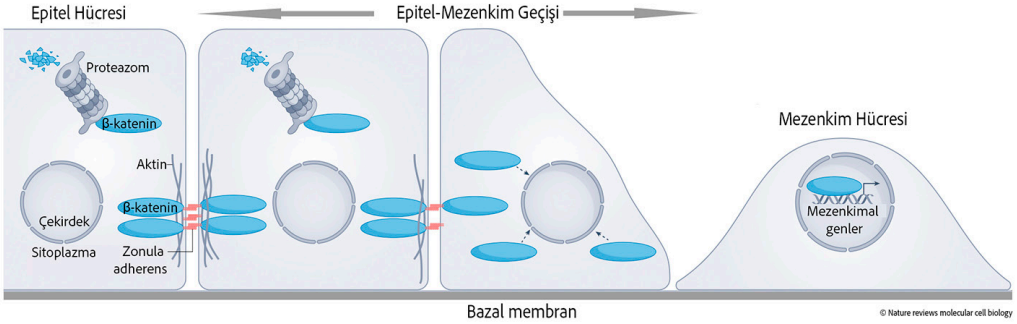
Proteinlerin işlevlerinin anlaşılmasında "**proteoform**" kavramı giderek daha fazla önem kazanmaktadır. Alternatif kesim (splicing), proteolitik işlemler ve post-translasyonel modifikasyonlar sonucunda tek bir gen ürününden farklı proteoformlar oluşabilmekte ve bu moleküler varyantlar birbirlerinden tamamen farklı hücre içi yerleşimler gösterebilmektedir. Bu durum, protein işlevinin yalnızca gen düzeyinde açıklanamayacağını ve proteoform düzeyindeki çeşitliliğin dikkate alınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Özellikle fosforilasyon, metilasyon, glikozilasyon ve palmitoilasyon gibi post-translasyonel modifikasyonların, proteinlerin yerleşimini değiştiren moleküler anahtarlar gibi davrandığı görülmektedir.

Protein yerleşiminin düzenlenmesinde biyomoleküler yoğunlaşmalar ve "**sıvı-sıvı faz ayrışması (LLPS)**" mekanizmaları da önemli rol oynamaktadır. **Stres granülleri**, **çekirdek içindeki membransız protein-RNA yoğunlaşmaları** (*nuclear speckles*) ve **sinyalizom benzeri geçici yapılar,** bazı proteinlerin hücre içinde belirli bölgelerde yoğunlaşmasını veya

bulundukları bölgeden uzaklaştırılmasını sağlamaktadır. Bu sayede hücresel yanıtlar yalnızca protein miktarındaki değişikliklerle değil, proteinlerin hücre içindeki dinamik dağılımı yoluyla da düzenlenmektedir. Bu durum, hücre içi organizasyonun yalnızca zarla çevrili organellerle açıklanamayacağını zarsız kompartmanların da hücre işlevlerinin düzenlenmesinde önemli rol oynadığını göstermektedir.

Günümüzde insan proteinlerinin yarısından fazlasının birden fazla hücresel kompartmanda bulunduğu bilinmektedir. Buna karşın, bu proteinlerin önemli bir bölümü hâlen yalnızca tek bir işlevle tanımlanmakta ve farklı hücresel bağlamlardaki işlevleri tam olarak aydınlatılamamaktadır. Bu durum, hücre biyolojisindeki önemli bilgi boşluklarından birini oluşturmaktadır. Aynı proteinin farklı hücresel bölgelerde farklı moleküler çevrelerle karşılaşması, farklı etkileşim ortaklarıyla bir araya gelmesi ve farklı fizikokimyasal koşullara maruz kalması, işlevsel çeşitliliğin temel kaynaklarından biri olarak değerlendirilmektedir.

Proteinlerin yer değiştirmesinin hücre farklılaşmasına etkisi



Bu çerçevede moonlighting proteinler, proteinlerin farklı hücresel ortamlarda birbirinden bağımsız işlevler üstlenebildiğini gösteren önemli bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır. Gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenaz (GAPDH), bu kavramın en iyi bilinen örneklerinden birini oluşturmaktadır. Sitoplazmada glikolitik bir enzim olarak görev yapan GAPDH, oksidatif stres altında çekirdeğe taşınarak apoptotik genlerin düzenlenmesinde rol alabilmekte, ayrıca hücre zarında demir metabolizmasına katılabilmektedir. Bu örnek, protein fonksiyonunun yalnızca sahip olduğu aminoasit dizisi tarafından değil, aynı zamanda proteinin bulunduğu mekânsal bağlam tarafından da belirlendiğini göstermektedir. Proteinlerin hücre içi yerleşimi hücrenin farklılaşması ve hücresel kimliğin oluşumunda da önemli bir rol oynar. β-katenin örneği, hücre-hücre bağlantılarında görev yapan bir proteinin, epitel-mezenkimal geçiş sırasında çekirdeğe taşınarak transkripsiyon faktörü gibi davranabileceğini göstermektedir (***Şekil***). Benzer şekilde, sentrozomlarda yerleşmiş olan RNA işleme proteinleri veya kutuplaşmış epitel hücrelerinde apikal-bazolateral dağılım gösteren proteinler, hücre tipine özgü işlevlerin yalnızca gen ifadesiyle açıklanamayacağını ortaya koyar.

Proteinlerin yanlış yerleşiminin, birçok hastalığın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Kanser, nörodejeneratif hastalıklar, immün yetmezlikler ve metabolik bozukluklarda proteinlerin yanlış kompartmanlara taşınması, yanlış katlanma, yığılma/kümelenme ve anormal moleküler etkileşimlerle birlikte patolojik süreçlerin gelişimine katkıda bulunmaktadır. Bu durum, protein miktarına odaklanan geleneksel yaklaşımların ötesine geçilmesi gerektiğini göstermektedir.

Tüm bu bulgular, proteinlerin işlevinin yalnızca "hangi protein?" sorusuyla açıklanamayacağını; "hangi protein, hangi proteoform, hangi hücresel bölgede, hangi zamanda ve hangi moleküler çevrede?" sorularının birlikte ele alınması gerektiğini göstermektedir. Bu yaklaşım, hücre biyolojisinde miktar temelli paradigmanın yerini giderek mekânsal ve bağlamsal bir anlayışa bıraktığını ortaya koymaktadır. Önümüzdeki yıllarda mekânsal proteomik, tek hücre proteomikleri ve yapay zekâ destekli analiz yöntemlerinin gelişmesiyle birlikte, protein yerleşimi ile işlevi arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı biçimde aydınlatılması beklenmektedir. Bu dönüşüm yalnızca temel hücre biyolojisine değil, aynı zamanda yeni tanısal yöntemlerin ve hedefe yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine de önemli katkılar sağlayacaktır.

Haber-Yorum

Alp Can

David Sinclair: Yaşlanmayı Hücrede Geri Çevirmeye Çalışan Bilim İnsanı...

Bebekler aslında genç hücrelerle doğmaz, gençliğe geri dönerler! Anneden gelen yumurta hücresi ve babadan gelen spermatozoon ebeveynlerin yaşlanma izlerini taşır. Oluşan zigot başlangıçta bu yaşlılık işaretlerini gösterir, ama sonra çok önemli bir şey olur ve hücreler, iki hafta içinde kendi kendilerini sıfırlayarak biyolojik "sıfır noktasına" döner. Bilim dünyası bu sürecin adını koydu: "**Doğal gençleşme**." İşte tüm uzun ömür (*longevity*) araştırmalarının merkezinde bu sürecin sırrını çözmek var. 2006'da Japon bilim insanı Shinya Yamanaka, erken embriyo gelişiminde aktif olan dört geni keşfetmişti. Bu genler olgun hücrelere uygulandığında hücreleri neredeyse embriyonik kök hücrelere dönüştürüyordu. Bu adeta zamanın içinde geriye yolculuk gibiydi. Ama bir sorun vardı. Yöntem tam dozda uygulandığında fareler kanser oldu; organları çöktü, saç, diş ve deri parçalarından oluşan tümörler oluştu.

Harvard Üniversitesi'nden genetik profesörü **David Sinclair** longevity dünyasının en parlak ve en tartışmalı ismi. Önemli atılımlar yaptı ama aynı zamanda abartma suçlamasıyla da sürekli eleştiriliyor. Yine de Sinclair hücre gençleştirme konusunda gerçekten çığır açan bir şey yaptı. Dört Yamanaka faktöründen kanserle en çok ilişkili olanı çıkararak geri kalanlarla kör farelerin görme yetisini geri kazandırdı [Lu ve ark, Nature 2020]. Göz siniri gençleştirme konusunda geçen yıl başlayan insan deneyleri onun bu çalışmasının ürünü. Sinclair aynı zamanda ölümü 'çözülmesi gereken bir teknik problem' olarak gören Vitalism hareketinin de üyelerinden biri olarak biliniyor.

David Sinclair son dönemde kariyerinde kritik bir aşamaya ulaştı. Onlarca yıllık yaşlanma araştırmaları artık insan uygulamalarına dönüşmeye başladı. Son başarıları, teorik biyolojiden klinik gerçekliğe geçişi temsil eden, birbiriyle bağlantılı üç gelişme üzerinden özetlenebilir.

1. Yaşlanmanın tersine çevrilmesini hedefleyen ilk insan deneyleri

Sinclair'ın son çalışmalarındaki en önemli dönüm noktalarından biri, yaşlanmanın bazı yönlerini tersine çevirmeye odaklanan insan klinik deneylerinin başlatılması oldu [Yang ve ark, Cell, 2023;]. Önce, kurucu ortaklarından olduğu biyoteknoloji şirketi Life Biosciences aracılığıyla, yaşlanmış hücreleri gençleştirmeyi amaçlayan gen terapilerinin test edilmesi için düzenleyici onay alındı. Bu durum tıp biliminde temel bir değişimi temsil etmekte. Kardiyovasküler hastalıklar veya nörodejenerasyon gibi yaşlanmayla ilişkili tek tek hastalıkları tedavi etmek yerine, hedef doğrudan yaşlanmanın kendisini temel neden olarak ele almak. Bu yaklaşım, kısmi epigenetik yeniden programlamaya dayanmakta. DNA dizisini değiştirmek yerine, bu yöntem genlerin nasıl ifade edildiğini belirleyen "epigenetik talimatları" sıfırlamaya çalışıyor. Çıkış noktası ise "zamanla hücrelerde epigenetik gürültü birikir ve bu da işlev kaybına yol açar". Sinclair'ın çalışmaları, daha genç bir epigenetik durumun yeniden sağlanmasıyla hücrelerin kaybettikleri işlevleri geri kazanabileceğini öne sürmekte. Eğer başarılı olursa, bu durum yaşlanmayı değiştirilebilir ve hatta potansiyel olarak geri döndürülebilir bir biyolojik süreç olarak yeniden tanımlayacak gibi duruyor.

2. Hayvan modellerindeki başarıdan insan uygulamalarına geçiş

Bu aşamaya gelmeden önce Sinclair'ın laboratuvarı, hayvan modellerinde dikkat çekici sonuçlar elde etti. En çok tartışılan bulgulardan biri, epigenetik yeniden programlama yoluyla yaşlı farelerde görmenin yeniden kazanılmasıydı. Bu deneyler,

yaşlanan hücrelerin gençlik dönemine ait bilgilerin bir tür "yedek kopyasını" koruduğunu ve bunun uygun koşullarda yeniden erişilebilir olduğunu düşündürdü. Bununla birlikte, bu tür bulguların hayvanlardan insanlara aktarılması tarihsel olarak biyomedikal bilimin en büyük zorluklarından biri olmuştur. Farelerde umut verici görünen birçok tedavi; karmaşıklık, güvenlik sorunları veya yetersiz etkinlik nedeniyle insan deneylerinde başarısız olmakta. Sinclair'ın son başarısı tam da bu boşluğu kapatmaya yönelik. İnsan deneylerine geçilmesiyle birlikte çalışmaları, hipotezlerin gerçek yaşam biyolojik değişkenliği ve düzenleyici denetim karşısında sınanacağı en kritik aşamaya girdi. Bu geçiş yalnızca teknik değil, aynı zamanda kavramsal. Yani yaşlanma araştırmalarının akademik bir disiplin olmaktan çıkıp somut klinik hedefleri olan bir alana dönüştüğünü göstermekte. Bu deneylerin sonucunda başarılı olup olmayacağı belirsiz olsa da, yaşlanmayı tersine çeviren tedavilerin uygulanabilirliğini doğrulamak veya çürütmek açısından gerekli bir adımı temsil etmekte.

3. Yaşlanmanın geri döndürülebilir olduğu fikrinin geliştirilmesi

Sinclair'ın çalışmalarının temelinde, sıklıkla "Yaşlanmanın Bilgi Teorisi" olarak adlandırılan daha geniş bir kuramsal çerçeve bulunmakta. Bu görüşe göre "yaşlanma, geri döndürülemez genetik hasardan ziyade öncelikle epigenetik bilginin kaybından kaynaklanmaktadır. Eğer bu bilgi yeniden geri kazandırılabilirse, yaşlanmanın kendisi de geri döndürülebilir". Son dönemdeki kamuya açık tartışmalar ve bilimsel sunumlarda Sinclair, yaşlanmanın kaçınılmaz bir gerileme olarak değil, tedavi edilebilir hatta tersine çevrilebilir bir durum olarak görülmesi gerektiğini vurgulamakta. Bu bakış açısı, biyoloji ve tıptaki uzun süredir kabul gören varsayımlara meydan okumakta. Aynı zamanda sağlık sistemleri, yaşam süresi beklentileri ve toplumsal yapı açısından derin sonuçlar doğurabilecek potansiyeller taşımakta. Bununla birlikte, bu iddialar hâlâ tartışmalı. Eleştirmenler, epigenetik yeniden programlamanın kontrolsüz hücre büyümesi veya kanser gibi potansiyel riskler taşıdığına dikkat çekmekte. Diğerleri ise çok sistemli ve karmaşık yaşlanma süreçlerinin gerçekten kontrollü ve güvenli bir şekilde sıfırlanıp sıfırlanamayacağını sorgulamakta.

Sonuç

Genel olarak değerlendirildiğinde, Sinclair'ın son başarıları spekülatif bilimden deneysel tıbba geçişi temsil etmekte. İnsan deneylerinin başlatılması, hayvan çalışmalarından insan uygulamalarına başarılı şekilde ilerlenmesi ve yaşlanmayı geri döndürülebilir bir süreç olarak ele alan kuramın geliştirilmeye devam edilmesi, uzun yaşam araştırmalarında dönüştürücü bir döneme işaret etmekte. Her ne kadar önemli belirsizlikler hâlâ mevcut olsa da, alan açıkça yaşlanmanın yaşamın kaçınılmaz bir yönü olmaktan çıkıp tıbbi müdahalenin hedefi hâline gelebileceği bir geleceğe doğru ilerlemekte.

Haber-Yorum

Ezel Erkan

CRISPR ile Gen Kurgulama Teknolojisine Onay Geldi!

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) çocukluk çağında şiddetli körlüğe neden olan Leber Conjential Amarozis hastalığında CRISPR gen kurgulama teknolojisi ile gen düzeltme girişimini onayladı ve bu sayede 14 çocukta kalıcı olarak görme geri kazanıldı. Yapılan girişim sadece bir tedavi değil bir "kes ve yapıştır" olarak bilinen çok hassas bir genetik manipülasyon olup körlüğe neden olan genin başarılı bir şekilde değiştirilmesi ve soruna kalıcı çözüm getirmesi olarak yorumlanıyor. Bu girişim daha yüzlerce gen hastalığının önünü açacak nitelikte. Bu çalışma, modern tıbbın en dikkat çekici "in vivo" (yani genin doğrudan insan vücudu içinde düzenlenmesi) CRISPR uygulamalarından biri olarak görülüyor. Çalışmanın merkezinde, tip 10 (LCA10) adı verilen kalıtsal bir retina hastalığı bulunuyor. Hastalık çoğunlukla CEP290 genindeki bir mutasyondan kaynaklanıyor ve çocukluk çağından itibaren ağır görme kaybına neden oluyor. Bu çalışmada kullanılan deneysel tedavinin adı EDIT-101'di. Tedavi, CRISPR/Cas9 sistemi kullanılarak doğrudan retina hücrelerine uygulandı. Amaç, CEP290 genindeki hatalı bölgeyi "moleküler makas" gibi keserek devre dışı bırakmak ve hücrelerin yeniden daha normal protein üretmesini sağlamaktı. Çalışma BRILLIANCE adlı Faz 1/2 klinik araştırması kapsamında yürütüldü. Toplam 14 hasta tedavi edildi. Bunların büyük kısmı ileri derecede görme kaybına sahipti. Hastaların bir gözünün retinasına, CRISPR sistemini taşıyan viral vektör subretinal enjeksiyon ile verildi.

Bu çalışmanın tarihsel önemi birkaç nedenle çok büyük: İlki insan vücudu içinde yapılan ilk CRISPR uygulamalarından biri olması. Önceki birçok gen düzenleme çalışmasında hücreler laboratuvarda değiştirilip tekrar hastaya verilerek yapılıyordu. Burada ise düzenleme doğrudan retina içinde gerçekleşti. İkinci olarak, kalıcı etki potansiyeli CRISPR ile DNA düzeyinde değişiklik yapıldığı için teorik olarak tek uygulamayla uzun süreli hatta kalıcı etki hedefleniyor. Üçüncüsü büyük gen hastalıkları için yeni kapı açması. CEP290 geni çok büyük olduğu için klasik viral gen taşıma yöntemleriyle sağlam genin tamamını taşımak zordu. CRISPR burada farklı bir çözüm sundu. Beşincisi de yüzlerce monogenik hastalık için model oluşturması. Retina, erişilebilir ve immünolojik olarak nispeten kontrollü bir organ olduğu için gen düzenleme için ideal bir başlangıç alanı oldu. Başarı sağlanırsa benzer yöntemler orak hücre anemisi, Duchenne musküler distrofi, bazı metabolik hastalıklar, kalıtsal nörolojik hastalıklar gibi çok sayıda genetik hastalığa uyarlanabilir.

Genç Gözlemler

Tuba Kaplan

Yaşamın Başlangıcını Modellemek: Kök Hücre Tabanlı Embriyo Sistemlerinde Yeni Ufuklar...

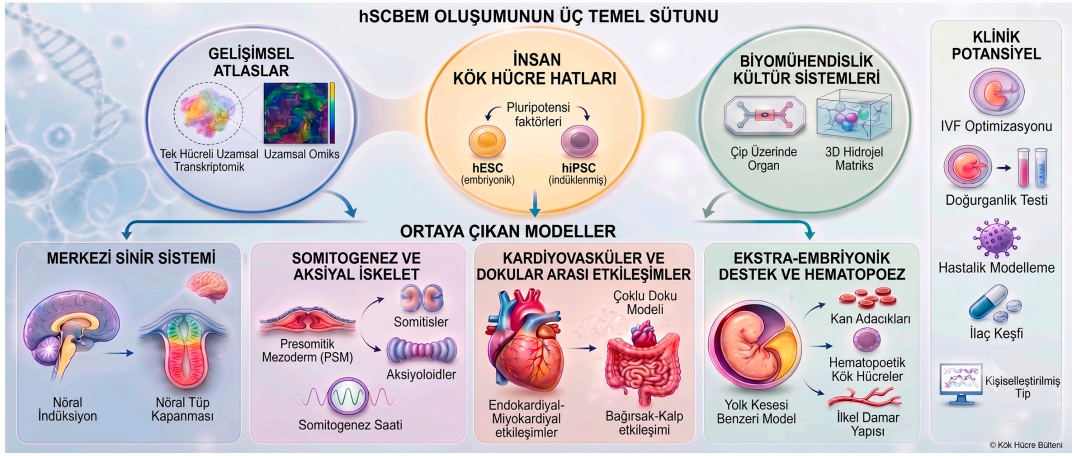
Erken insan embriyogenezinin mekanizmalarını anlamak; kısırlık, konjenital kusurlar, gelişimsel anomalilerden kaynaklanan ve yetişkinlikte ortaya çıkan hastalıkların çözülmesinde kritik bir öneme sahiptir. Ancak etik sınırlamalar araştırmacıların doğal insan embriyolarına erişimini ciddi şekilde kısıtlar. Bu bağlamda, son yıllarda hızla gelişen **insan kök hücre tabanlı embriyo modelleri** (**hSCBEM**) gelişim biyolojisinde yeni bir çığır açıyor. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*'de yayımlanan güncel bir derleme [Wu & Wang, 2026], bu modellerin gelişimini ve klinik potansiyelini özetlemekte.

Yapay bir embriyo modeli oluşturmak için öncelikle üç temel yapı taşının bir araya getirilmesi gerekiyor. Bunlardan ilki ve en temel olanı, moleküler bir plan sunan gelişim atlaslarıdır. Doğal embriyolardan elde edilen tek hücre transkriptom ve uzaysal omiks verileri, geliştirilen modellerin biyolojik doğruluğunu değerlendirmede temel referans noktalarını oluşturmakta. Diğer yapı taşlarıysa kök hücre hatları ve biyomühendislik tabanlı kültür sistemleridir. Modellerin başarısı, uygun farklılaşma potansiyeline sahip kök hücrelerin ve embriyonik mikroçevreyi taklit eden biyomühendislik sistemlerinin kullanımına bağlıdır. Gastrülasyon sonrası organ öncüllerinin oluştuğu erken organogenez dönemi, uzun süre insan gelişiminin 'kara kutusu' olarak görülmüş; ancak hSCBEM teknolojileri bu sürecin laboratuvarda modellenmesini mümkün kılmıştır. hSCBEM'ler, nöral indüksiyon ve nöral tüp kapanması gibi merkezi sinir sisteminin erken basamaklarını hem hücresel hem de morfolojik düzeyde modelleyebilmektedir. Yapılan çalışmalar, beynin farklı bölgelerine ait uzaysal organizasyonun ve nöral tüp oluşumunun kültür ortamında başarıyla taklit edilebildiğini göstermektedir [Karzbrun ve ark, 2021; Rifes ve ark, 2020].

Merkezi sinir sistemi gelişiminin modellenmesindeki ilerlemelerin yanı sıra, hSCBEM teknolojileri mezoderm kökenli yapıların embriyogenezini anlamada da önemli katkılar sunmakta. Paraksiyel mezodermin embriyonun baş-kuyruk ekseni boyunca periyodik olarak bölümlenmesi süreci olarak tanımlanan somitogenez, omurga ve iskelet kaslarının gelişiminin temelini oluşturur. Bu ritmik süreç "somitogenez saati" olarak adlandırılan moleküler bir osilatör tarafından yönetilir. Araştırmacılar insan pluripotent kök hücrelerinden türetilen "presomit mezoderm hücreleri"ni kullanarak "somitoid" adı verilen üç boyutlu yapılar geliştirmişlerdir. Bu modeller, insan omurga gelişimini yöneten ritmik segmentasyon süreçlerini ortaya koymuştur [Miao ve ark, 2023]. Kök hücrelerin uzaysal organizasyonunu yönlendiren ve "axioloid" olarak adlandırılan modeller sayesinde, spondilokostal dizostoz gibi konjenital omurga hastalıklarına yol açan genetik mutasyonların embriyonik etkileri insan hücreleri üzerinde incelenebilmektedir [Yamanaka ve ark, 2023].

Bunun yanı sıra araştırmacılar, WNT ve BMP sinyal yolaklarının zamansal aktivasyonunu manipüle ederek kendi kendine organize olabilen ve ritmik olarak kasılabilen ilk "kardiyoid" modellerini geliştirmişlerdir [Hofbauer ve ark, 2021]. Bu modeller,

kalbin erken dönemdeki boşluk oluşumunu, endokard-miyokard etkileşimleri ve konjenital kalp anomalilerini yüksek doğrulukla taklit edebilmektedir [Schmidt ve ark, 2023]. Gelişen embriyoda ön bağırsak endodermi ile kardiyak mezoderm yakın konumlanır ve karşılıklı sinyalleşme yoluyla birbirlerinin gelişimini etkiler. Son dönemde geliştirilen kombine modeller, iki doku arasındaki etkileşimi simüle ederek, bağırsak gelişiminin kalp tüpünün katlanması ve asimetrisi üzerindeki morfogenetik etkilerini ortaya çıkarmıştır [Silva ve ark, 2021].



Erken organogenez sadece embriyonun kendi dokularıyla sınırlı değildir. Yolk kesesi gibi ekstraembriyonik yapılar, embriyonun ilk kan hücrelerini ve ilkel damar ağını üreterek yaşamsal bir destek sağlar. Geliştirilen vitellus (yolk) kesesi benzeri modeller, erken hematopoetik ve bağışıklık sistemi hücrelerinin embriyonik gelişimini moleküler düzeyde inceleme olanağı sunar [Tamaoki ve ark, 2023].

Bu modeller; tüp bebek tedavilerinin iyileştirilmesi, genetik hastalıkların modellenmesi, toksisite testleri, ilaç keşif süreçleri ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları için önemli bir kliniğe uyarlama potansiyeli taşımaktadır. Protokollerin standartlaştırılması hSCBEM'lerin klinik uygulamaya geçişinde kritik rol oynayacaktır. Bununla birlikte, bu modeller doğal embriyogenezin tam karşılığı değildir. Özellikle maternal-fetal etkileşimlerin yokluğu, vaskülarizasyon eksikliği ve uzun dönemli gelişimsel organizasyonun sınırlı taklit edilebilmesi, mevcut sistemlerin temel kısıtlılıkları arasında yer almaktadır.

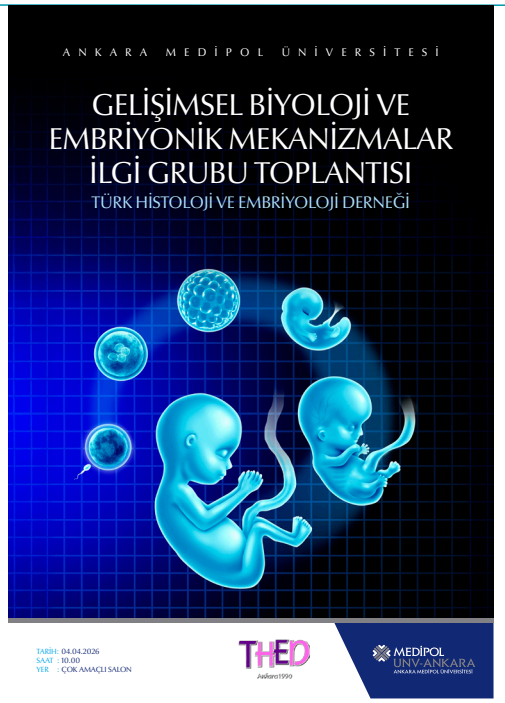
Kongre, Sempozyum ve Kurslar

Fatma Uysal Çınar

Türk Histoloji ve Embriyoloji Derneği bünyesinde faaliyet gösteren **Gelişimsel Biyoloji ve Embriyonik Mekanizmalar Çalışma Grubu**'nun düzenlediği, koordinatörlüğünü Ankara Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi öğretim üyesi **Doç. Dr. Fatma Uysal Çınar**'ın yürüttüğü bilimsel toplantı, 4 Nisan 2026 Cumartesi günü Ankara Medipol Üniversitesi ev sahipliğinde yüz yüze olarak gerçekleştirildi.

Toplantının açılış konuşması, Ankara Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı **Prof. Dr. Işıl İrem Budakoğlu** tarafından yapıldı. Farklı disiplinlerden araştırmacıları bir araya getiren toplantı, gelişimsel biyoloji ve embriyoloji alanında güncel yaklaşımların ele alındığı verimli bir bilimsel platform sundu.

Program kapsamında; **Prof. Dr. Alp Can** "Primer ovaryum yetmezliğinde hücresel tedavi girişimi: Klinik sonuçlardan ne öğrendik" başlıklı sunumunda translasyonel yaklaşımları ele aldı. Ardından **Prof.**



Dr. Gülçin Abban Mete "Ovaryumun yaşlanma mekanizmaları" başlıklı konuşmasında yaşlanma süreçlerinin moleküler temellerine odaklandı. Toplantının öğleden sonraki oturumunda **Dr. Öğr. Üyesi Dilara Patat** "Anne karnını laboratuvara taşımak: Sıçan embriyo kültürü ile ikinci trimester eşdeğer gelişimin ex vivo simülasyonu" başlıklı sunumunda deneysel embriyo kültür modellerini paylaştı. Son olarak Medipol Üniversitesi öğrencilerinden **Tuba Kablan** ise "Kök hücre tabanlı embriyo modellerindeki güncel gelişmeler ve uygulamalar" başlıklı sunumunda alandaki yenilikçi model sistemlerini değerlendirdi.

Toplantı, gelişimsel biyoloji ve embriyonik mekanizmalar alanında güncel araştırma konularının tartışıldığı, disiplinlerarası etkileşimin güçlendiği bir bilimsel ortam sağladı.

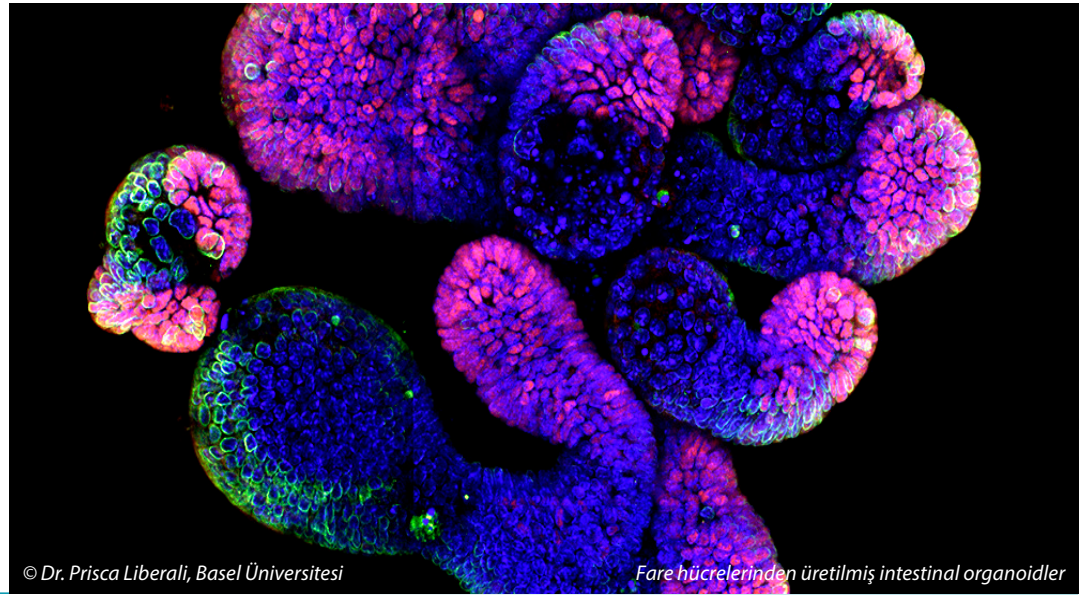
Kök Hücre E-Bülteni Sayı: 59 (Temmuz-Ağustos-Eylül 2026)

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

Bu sayıya katkıda bulunanlar: *(yazıların geliş sırasına göre)*

Prof.Dr. Gülçin Mete Abban (Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD)
Doç. Dr. Fatma Uysal Çınar (Ankara Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD)
Tuba Kaplan (Ankara Medipol Üniversitesi Hemşirelik YO)
Dr. Ömer Eriş (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)
Bio. Ezel Erkan ((Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, Ankara)

AYIN FOTOĞRAFI



© Dr. Prisca Liberali, Basel Üniversitesi

Fare hücrelerinden üretilmiş intestinal organoidler