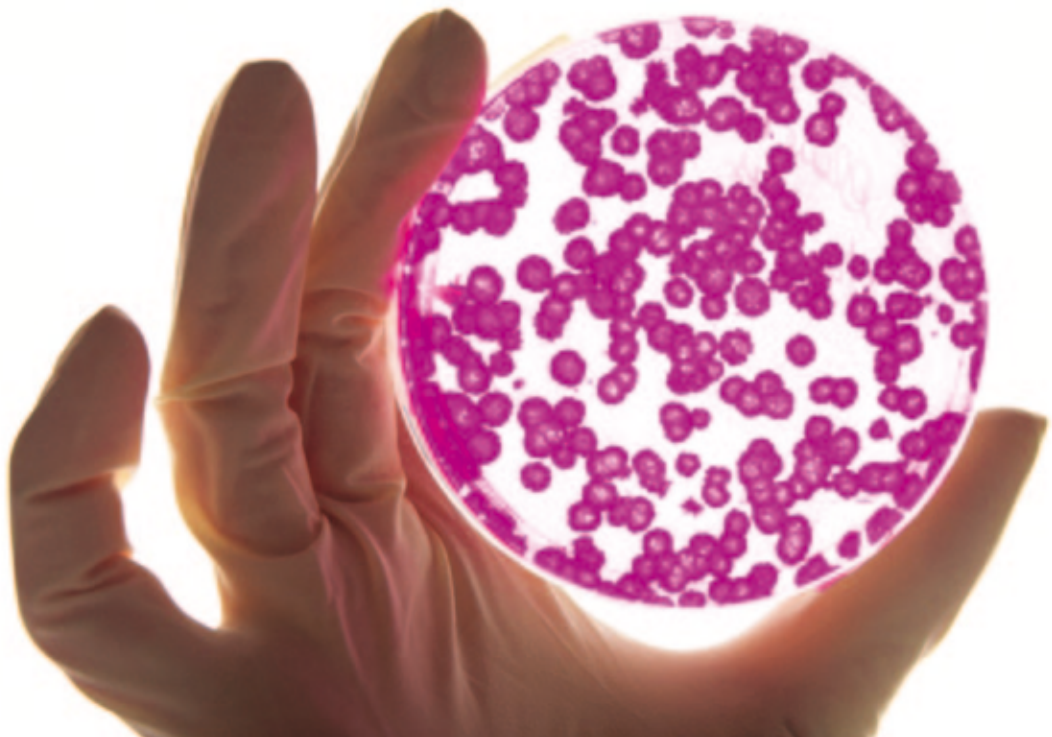


Kök Hücre:

Ne? Nasıl? Niçin? Ne Zamandan Beri? Nereye Kadar?

Kök hücre ve hücresel tedaviler geçtiğimiz yüzyılda organ nakilleriyle gerçekleşen tıbbi atılıma benzer bir atılım potansiyeli taşıyor. Bu nedenle son yıllarda kök hücre araştırmaları deneysel aşamadan tedavi uygulamalarına doğru hızla ilerliyor. Kök hücrelerin onarımsal tıp dışında klonlama gibi uygulamaları sosyal, etik ve politik boyutlarıyla bu gelişmelerin önünü tıkama riskini beraberinde getiriyor. Bu nedenle kök hücre araştırma ve uygulamalarının birbirinden ayrılması, bilimsel olmayan medyatik yaklaşımlardan uzak durulması çok önemli. Kök hücrelerin elde edildiği kaynağın embriyo veya erişkin olup olmaması, konunun sosyal ve etik boyutlarını ciddi anlamda etkiliyor ve bu alandaki araştırmalara yönelik olumsuz

ön yargılara yol açabiliyor. Kök hücre araştırmalarına en erken başlayan ancak bu sakıncalarla bir dönem duraklamaya giren ABD’de, son beş yılda çözüm olarak erişkin kaynaklı kordon kanı kök hücrelerine ağırlık verildi. Ancak kordon kanında bulunan veya buradan elde edilen kök hücrelerin, embriyonik kök hücrelere çok benzer olmasına karşın aktarıldıkları canlılarda embriyonik kök hücreler gibi uzun süre kalıcı olmamaları nedeniyle, embriyonik kök hücre araştırmaları 2009’da kontrollü olarak tekrar başlatıldı. Bu kısıtlama, kök hücre araştırmalarının, yasal kısıtlamaların olmadığı veya gevşek olduğu Rusya, Çin veya Güney Kore gibi ülkelere yönelmesine, hatta Hwang Woo-suk gibi başlarda çok alkışlanan bazı araştırmacıların yaptıkları bilimsel



Kök Hücre Nedir?

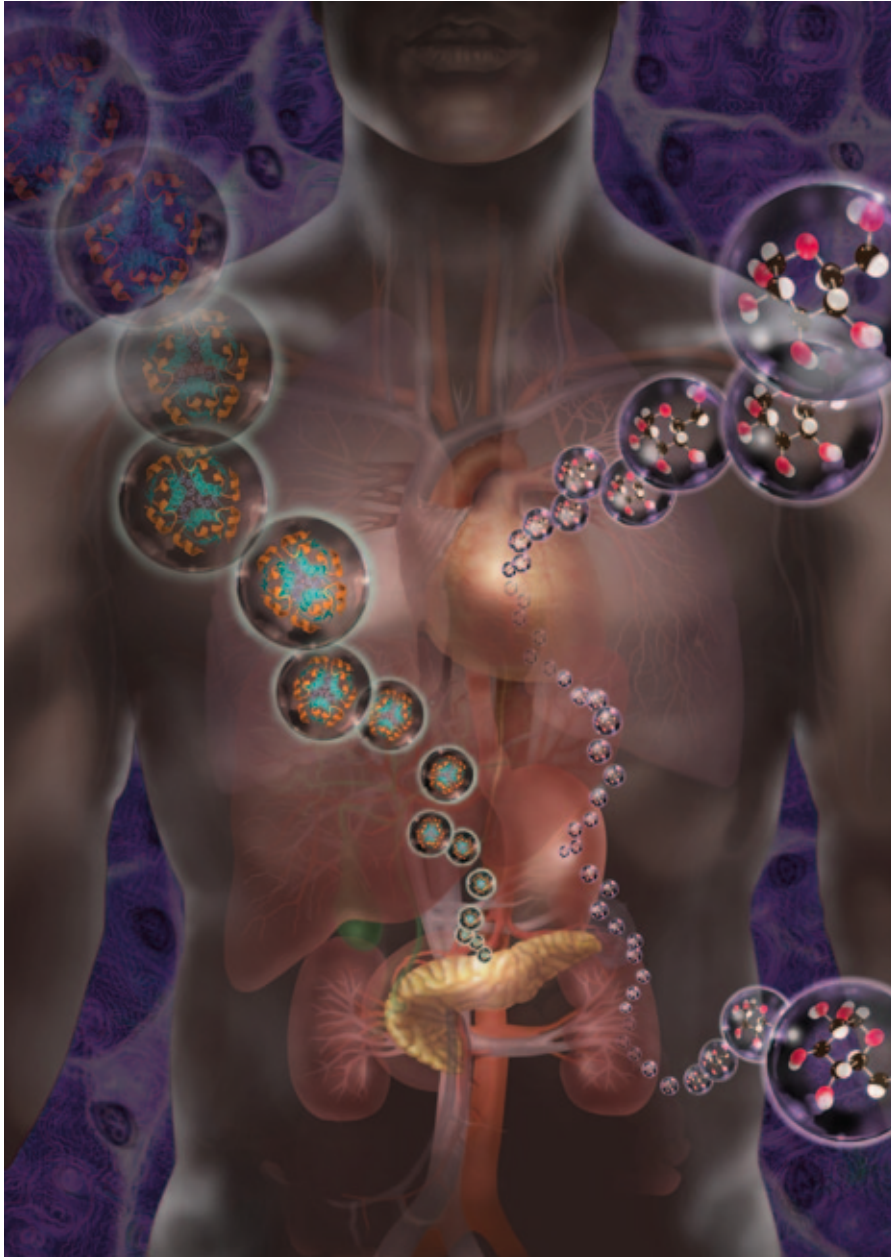
Kök hücre, henüz işlevsel olarak farklılaşmamış, ancak uygun büyüme ortamına yerleşebilen, çoğalma yeteneği olan, çok sayıda farklılaşmış ve devam niteliğinde hücreler üretebilen, kendini yenileyebilen veya kendi popülasyonunun devamlılığını sağlayabilen, zedelenmeyi izleyerek işlevsel dokuyu tamir edebilen (tekrar oluşturabilen) hücrelerdir.

Bu özellikleri nedeniyle kök hücreler, kültürde asimetrik bir çoğalma tipi gösterirler. Yukarıda özetlenen geniş tanımlamaya dâhil olduğu halde birbirinden çok farklı kök hücre tipleri bulunmaktadır:

Totipotent kök hücre: Bir canlı türünün tüm hücre tiplerini ve bu canlının embriyosunu destekleyecek plasenta vb hücrelerini oluşturabilen kök hücredir. Örneğin: Zigot (bir spermin bir yumurta hücresini dölemesi sonucunda oluşan tek hücre) ve morula (zigotun organizmayı oluşturduğu gelişim sürecinin çok hücreli başlangıç evrelerinden biri) totipotenttir.

Embriyonik kök hücre: Preimplantasyon (rahme yerleştirilmeden önceki) embriyoda bulunan ve her üç germ tabakasını (farklılaşarak değişik hücre ve doku gruplarını oluşturan embriyo tabakası) oluşturabilen totipotent kök hücrelerdir. Bunlar ayrıca, bağışıklık sistemi baskılanmış farelerde teratom adlı tüm embriyonik dokuları içeren tümör oluşturabilirler.

Pluripotent/multipotent kök hücre: Embriyonik gelişimde üç germ tabakasından köken alan ve bir canlı türünün tüm hücre tiplerini oluşturabilen hücrelerdir. Ancak embriyo dışı (koryon, plasenta vb) hücreleri oluşturamazken teratom oluşturma özelliğine sahiptirler. **İç hücre kitlesini** oluşturan hücreler pluripotenttir. Bu hücreler tüm somatik hücrelerin (**üreme hücreleri dışındaki vücut hücreleri**) ve dokuların kaynağıdır ve embriyonik kök hücreler olarak adlandırılırlar. 4-6 günlük insan embriyosundan elde edilirler. Üç germ yapra-



hataların daha sonra ortaya çıkarıldığı fiyaskolara yol açtı. 2010'la birlikte ABD ve İngiltere'de embriyo kökenli kök hücre üreten şirketlerin omurilik felci, körlük gibi hastalığı olan insanlarda faz 1 klinik araştırmalara başlayacağı haberleri artık yayılmış durumda.

Tüm bu gelişmeler, kök hücre konusunda, vakti zamanında bilimkurgu romanlarında bile yer alan klonlama riskine karşı zaten uluslararası anlaşmaları imzalamış olan ülkelerin daha akılcı ve yaratıcı tedavilerin peşinde olduğunu gösteriyor. Kök hücrelerin deneysel ilaç geliştirme ve hastalık modelleri oluşturarak hastalıklı-

rın engellenmesi açısından da önemli bir potansiyeli var. Eğer onarımsal tıp bu konuda başarılı olursa ilaç tedavileri, organ/doku nakilleri, felçli vb hasta bakımları için harcanan milyarlarca liradan tasarruf edilmesinin yanında bu hasta veya engelli bireylerin topluma kazandırılmasının da mümkün olacağı aşikâr görünüyor. Organ ve doku yaşlanmasında kök hücre havuzunun giderek azalmasının önemli bir etmen olduğu gerçeğinden yola çıkarak, kök hücre araştırmalarının canlıların daha uzun ve daha sağlıklı olmalarına katkısının da ileride araştırılacak konulardan biri olacağını söyleyebiliriz.



ğı yani ektoderm, mezoderm ve endoderm hücreleri de pluripotenttir. Gelişmenin 2. haftasında, epiblast adlı hücrelerin arasında ileride eşey hücrelerine dönüşecek **primordiyal germ hücreleri** belirir. Bu hücreler de pluripotenttir ve uygun şartlar altında çeşitli hücre ve doku tiplerine farklılaşabilirler.

Unipotent kök hücre: Sadece bir seriyeye ait hücreleri oluşturabilen kök hücre, örneğin hematopoietik kök hücre, olgun olan ve olmayan tüm kemik iliği hücrelerini (eritrosit, lökosit, trombosit, lenfosit, monosit ve öncüleri) oluşturabilir.

Mezankimal kök hücre: Embriyonun oluşum sürecinde mezoderm olarak bilinen katmanın oluşturduğu kas, kıkırdak, kemik, yağ dokusu gibi tüm dokulara ait hücreleri oluşturabilen pluripotent kök hücre.

Somatik kök hücre: Son yıllarda tanımlanan, erişkin bireylerin dokularında saptanan ve bulunduğu dokunun tüm hücrelerini oluşturarak yeniden tamirine olanak veren kök hücredir. Örneğin beyinde nöral kök hücrelerin bulunduğu ve bunların sinir hücrelerini oluşturabildiği artık biliniyor.

Uyarılmış progenitör kök hücre (IPS): Fizyolojik koşullarda embriyodan elde edilen, Oct-4, Nanog vb transkripsiyon belirleyicilerine sahip hücrelerin erişkin somatik hücrelerinden gen tedavisi yöntemiyle elde edilmesidir.

Yaşamın değişik dönemlerindeki birçok dokunun bu tanımlara uyan kök hücresi vardır. Bu hücrelerden en çok bilineni ve tedavide en çok kullanılanı hematopoietik (kan yapımından sorumlu) kök hücresidir. Hematopoietik kök hücre, kemik iliği ve çevre kanının hücresel elemanlarını oluşturur. Hematopoietik kök hücre, en fazla kemik iliği, daha az olarak çevre kanı veya kordon kanı, hatta fetal (doğum öncesi) döneme ait karaciğer, dalak gibi dokularda bulunur.

Allojenik (aynı türün bireyleri arasında) kemik iliği nakli uzun süredir bilinen bir tedavi yöntemi olmasına karşın, asıl popülerliğini doku uygunluk antijenlerinin (HLA) keşfine bağlı olarak, uygun dokulu nakillerinin başarılı sonuçlanmasıyla kazanmıştır. 1970'li yıllarda dünyada kök hücre nakli yöntemini uygulayabilen merkezlerin sayısı iki elin parmaklarını geçmezken bugün yılda yaklaşık 15.000 nakil gerçekleşiyor. Yıllar içerisinde en büyük ilerleme, kök hücre nakli yöntemiyle tedavide ölümlerin önemli oranda azalmasıdır. Bu tedavi yöntemi hem teknoloji açısından hem de maliyet açısından ancak ileri düzeyde hematolojik (kanbilimiyle ilgili) tıbbi bilgi ve donanıma sahip ülke ve merkezlerde gerçekleştirilebilen bir uygulamadır. Son yıllarda kan yapımından sorumlu hematopoietik kök hücrelerin yalnızca kemik iliğinde değil çevre kanında, yani vücudumuzda dolaşan kanda da bulunduğu gösterilmesi tedavi yöntemi-

nin “kemik iliği nakli” olarak bilinen adının “kan ve kemik iliği nakli” veya “hematopoietik kök hücre nakli” olarak değişmesine neden oldu. Hematopoietik kök hücre naklinde kullanılan kök hücre kaynakları kemik iliği, çevre kanı ve göbek kordonu bağı kanıdır. Göbek kordonu bağı kanının hematopoietik kök hücre içerdiği 1970'li yıllardan beri biliniyor ve 1988'de ilk kez insanda Fanconi aplastik anemisinin tedavisi amacıyla kullanıldı. Ülkemizde de ilk kez 1995'te Ankara Tıp Fakültesi Erişkin ve Pediyatrik Kemik İliği Nakli üniteleri ile Hacettepe Tıp Fakültesi Pediyatrik Hematoloji ve Kadın Hastalıkları ünitelerinin ortaklaşa çalışmasıyla uygulandı. Ardından, kardeşler arası veya akraba dışı vericilerden olmak üzere lösemi ve kemik iliği yetmezliklerinin tedavisi için günümüze değin sıklıkla kullanılan bir tedavi yöntemi oldu. Günümüzde hematolojik hastalıkların tedavisi için gerçekleştirilen kordon kanı nakilleri sayısı dünyada 20.000'e yaklaşıyor. Eskiden çoğunlukla çocuklar alıcı iken son dönemlerde alıcı olarak erişkinler öne çıkmış bulunuyor. Bu değişimde en önemli neden kordon kana daha çabuk ulaşılabilmesi ve tam HLA (doku uygunluk antijenleri) uyumunun kemik iliğindeki kadar gerekli olmamasıdır.

1990'lı yıllardan itibaren kemik iliği dışında kordon kanında da somatik kök hücrelerin bulunduğu, canlı dışında yapılan çeşitli kültür çalışmalarında gösterildi. Sonra bunların diyabet, inme, omurilik felci vb organ/doku harabiyetinde onarımsal etkileri işlevsel yöntemlerle ve histopatoloji (doku hastalıklarını inceleyen tıp dalı) yöntemleriyle gösterildi. Kök hücre naklinin başarılı ve iyileştirici bir tedavi yöntemi olmasına rağmen uygulamanın yaygınlaşmasını engelleyen en önemli unsur, uygun dokulu verici bulma güçlüğüdür. Ülkemizde, Batı ülkelerindeki kadar olmasa bile bu sorunu yaşamaktayız. Bu sıkıntı Batıda, akraba olmayan HLA uygun verici kayıtlarının geliştirilmesine önem verilerek aşılmaya çalışılıyor. Günümüzde akraba dışı doku bankacılığı olarak faaliyet gösteren tüm veritabanlarında 14 milyondan fazla gönüllü kök hücre vericisi kayıtlıdır. Ülkemizde ise gönüllü sayısı nüfus ve

gereksinimimizin gerisinde olup 20.000 civarındadır. Ülkemizde Ankara Üniversitesiyle İstanbul Üniversitesi tıp fakültelerinde veri bankası bulunmaktadır.

Ülkemizde de 1970'li yıllardan beri uygulanan hematopoietik kök hücre nakli yöntemi başlangıçta sadece kemik iliği kaynaklı hastalıkların (lösemi, lenfoma, miyeloma, aplastik anemi, kemik iliği ve bağışıklık sistemi yetmezlikleri, metabolik hastalıklar) tedavisi için kullanıldı. Son yıllarda, aralarında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden araştırmacıların da katkıda bulunduğu yayınlarda, kemik iliği nakli sonrası verici hücrelerinin kemik iliği dışındaki dokulara giderek yerleştiği, buralarda akciğer, karaciğer ve beyin hücrelerine dönüşebildiği gösterilmiş bulunuyor. Bu gelişmeyle, kök hücre nakillerinde kemik iliği dışında ileri derecede kalp veya karaciğer yetmezliği, omurilik felci gibi tıbbın olanaklarının tükendiği hastalıkların tedavisi için ümit ışığı doğmuştur. Bu yeni uygulamalara onarımsal tıp ya da yenileyici tıp deniyor. İlaç üreten şirketler günümüzde bu gelişmeleri yakından takip ediyorlar ve artık hücresele tedavilere yönelmeye başlamış durumdadır. Birçok uygulamayla ilgili patentlerin henüz alınmaya başladığı bir dönemde ülkemizin de konuya eğilmesi ve ileride, yabancıardan satın alan değil onarımsal tıp teknolojilerini kendisi üreten bir ülke konumunu hedeflemesi ve bu hedefe ulaşması hala mümkün.

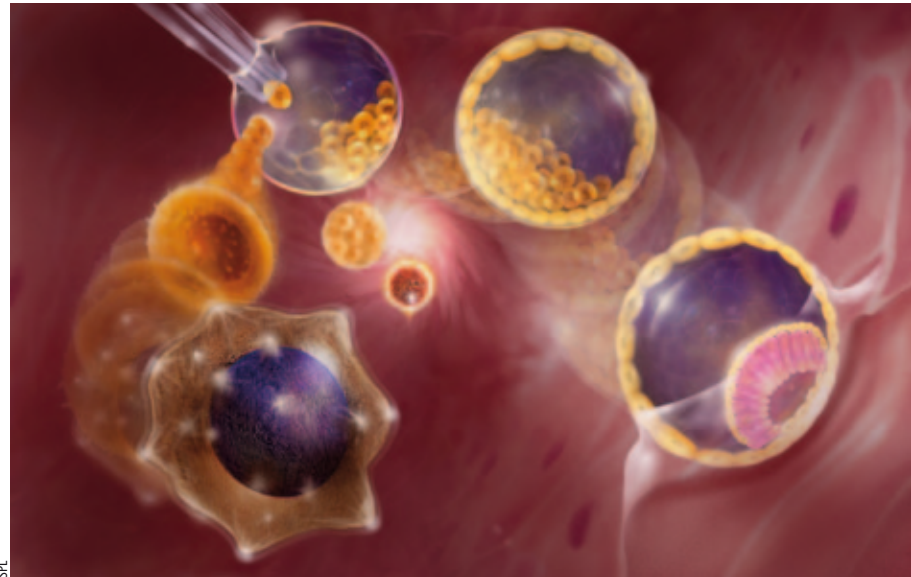
Onarımsal Tıp ve Kök Hücre

İşlevlerini bitiren dokuların tamiri ve yenilenmesi insanlığın ilgisini çok uzun süreden beri çeken, efşanelere bile konu olmuş eski bir düşüncedir. Örneğin Yunan mitolojisindeki çok başlı Hydra, her kesilen başının yerine yenisini üreterek Herkül'ü alt ederken, Prometheus bir kartalın kopardığı karaciğerini her gece yenilemeyi başararak hayatta kalabilmiştir. Milattan önce 4. yüzyılda yaşayan Aristoteles bazı sürüngenlerin kuyruklarını, bazı kuşlarınsa gözlerini yenileyebildiğini fark etmiştir. 18. yüzyılda bilginler bazı organizmaların kendini yenileme kapasitesini fark ederek bunları yazılarında ele almışlardır. Hidra, yer solucanları planaryalar baş ve kuyruklarını, semenderler ve kurbağalar ekstremitelelerini (bacak, kuyruk ve çene), sümüklü böcekler boynuz ve başlarını yenileyebilirler. 19. ve 20. yüzyılda rejenerasyon (yenilenme) konusuna yoğun ilgi sonucunda, insan yapısında kendini yenileyebilen kan, kas, kemik ve cilt hücreleri ile bundan sorumlu tutulan progenitor hücrelerin tanımlanması mümkün olmuştur. Bu süreçte sürekli ileri ve tek yönlü gelişen bir farklılaşma dogması ortaya çık-

mıştır. İlkel canlılarda olduğu gibi farklılaşmış hücrelerden progenitorların elde edilmesi ile yenilenmenin başarılmasına dediferansiyasyon denilmektedir. Ancak bu tartışmalı bir konu olup olgun dokularda rudimenter (kalıntı) durumdaki kök hücrelerin gereksinim halinde tekrar faaliyete geçtiği gerçeği de bir olasılık olarak ileri sürülmüş ve bunu kanıtlayan veriler yayınlanmıştır. Diğer bir potansiyel mekanizma da farklılaşma gereksinimi sırasında kısmen farklılaşmış hücrelerin ortamın gereklerine uyup farklı bir dokuya dönüşerek, farklılaşma sürecini o çizgide devam ettirmesidir. Bu da transdiferansiyasyon olarak adlandırılmaktadır ve çok tartışmalı bir konudur. Tüm bu süreçler sonucunda, bütün dokuların en erken aşamasında yer alan, hem kendini yenileyebilen hem de farklı dokulara dönüşebilen ve hatta yeni bir canlı yaratma potansiyeliyle asimetric bölünebilen "kök" hücre kavramı ortaya çıkmıştır. Kök hücrelerin canlı organizma dışındaki koşullarda elde edilmesi çok yaygın olarak uygulanabilen bir teknolojidir. Embriyonik veya daha ileri aşamaya ait, örneğin mezankimal, nöronal vb kök hücrelerin elde edilmesi farklı ortam ve cihazları gerektirir. Kök hücreler ne kadar erken bir aşamaya aitse (örneğin embriyonik aşamaya) o kadar çok aktarım ile çok sayıda canlı veya nesle aktarılabilir. Daha olgunlaşmış olan mezankimal veya daha fazla



Prof. Dr. Meral Beksaç 1980'de Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 1983-1984 yılları arasında Stockholm Karolinska Hastanesi Hematoloji Bilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışırken otolog kök hücre nakli, monoklonal antikorlarla purging konusunda uzmanlık tezini gerçekleştirdi. 1987'de İç Hastalıkları Doçentliği ünvanını kazandı. 1993'de profesörlüğe yükseltildi. 1995 den beri Türkiye Bilimler Akademisi üyesi olan Prof. Dr. Beksaç, halen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim Dalı'nda öğretim üyesi olarak görev yapıyor.



farklılaşmış olan kordon kanı kök hücreleri bu şekilde giderek azalan aktarım gücüne ve ömre sahiptir. Telomer (kromozomların ucunda bulunan tekrarlı DNA dizileri) uzunlukları bu doğrultuda kısalmaktadır. Bugün kök hücrelerin bağışıklıkla ilgili özelliklerini kesin olarak tanımlayan antikorlar henüz mevcut değildir. Bazı paneller yardımıyla CD 45 ve

CD 34 gibi hematopoietik özellikleri taşımamaları, ancak Oct-4, nanog gibi embriyonik özellikleri taşımaları üzerinden tanımlanmaktadır. Mezankimal hücrelerin tanımlanmasıysa yapay koşullarda oluşturulan kas, yağ, kemik vb gibi kolonilerin varlığıyla doğrulanmaktadır. Canlı içindeki koşullarda bu hücrelerin uygulanmasıyla benzer kolonilerin oluşturulabilmesi son on yılda birçok yayında görüldüğü üzere, tekrarlanan bir durumdur. Diabet, Alzheimer, Parkinson vb gibi tıbbın çaresiz kaldığı hastalıkların tedavisi konusunda kök hücrelerin getirdiği umut bilim insanları üzerinde çok büyük bir baskı oluşturmaktadır. Ancak canlı içi koşullarda elde edilen kolonilerin hasarlı dokular da yenilenmeye yol açabildiği yönünde olduğu gibi, doku tamerini sağlayamadığı yönünde de kanıtlar bulunmaktadır. Ancak olumsuz görüş bildiren yayınların daha az olması dikkat çekici-

dir. Yine dikkat çekici bir konu da basının, henüz tıbbi dergilerde yayınlanmamış ve hakem süzgecinden geçmemiş bazı verileri geniş kitlelere ulaştırarak bilgi kirliliğine yol açmasıdır. Ayrıca bu medyatik güç, umutsuzlara tedavi vaat ederek çok ciddi maddi kazançlara zemin oluşturmuş ve hatta kök hücre tedavi turizminin patlamasına yol açmıştır. Bu konularda öne çıkan ülkeler olan Çin, Güney Kore, Güney Afrika ve Rusya'ya son dönemde Körfez ülkeleri de eklenmiştir. İşte tüm bu süreçleri izleyen saygın kuruluşlardan biri olan Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Derneği 2008'de bir rehber yayınladı. Bu alanda faaliyet gösteren herkes için önemli bir kaynak olan bu rehberin dışında, <http://stemcells.nih.gov/policy/2009guidelines.htm> uzantısından da görüleceği üzere ABD'den Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün de (NIH) konuyla ilgili yayınladığı bir rehber bulunmaktadır.

Y. Murat Elçin

Prof. Dr., Ankara Üniversitesi
Kök Hücre Enstitüsü, Ankara

Kök Hücre Kaynakları Embriyonik Kök Hücreler

İnsan embriyonik kök hücre (iEKH) dizileri, tüp bebek laboratuvarlarında döllenmiş ancak nakil için istenilen kaliteyi taşımayan veya ihtiyaç fazlası olan yumurtalardan elde edilirler. EKH'ler çoğunlukla döllenmeden birkaç gün sonrasındaki embriyonun (blastokistin) iç hücre kütleleri (İHK) hücrelerinden türetilirler. Bunun yanı sıra, farklı yöntemlerle (tek blastomerler kullanılarak, erişkin hücre çekirdek yeniden programlamayla, vb.) insan embriyonik kök hücre dizileri oluşturulabilir.

İnsan Embriyonik Kök Hücrelerin Temel Özellikleri

İnsan embriyonik kök hücrelerin iki temel özelliği; popülasyonu korumak amacıyla simetrik hücre bölünmesi şeklinde gerçekleştirilen sınırsız kendini yenileme ile eşey tabakalarına (ektoderm, endoderm, mezoderm ve trofektoderm) ait nesillerin bilinen 200 farklı hücre tipine farklılaşma becerisidir (pluripotens). Laboratuvarında çoğaltılan embriyonik kök hücreler, bağımsızlığı basılanmış farelere nakledildiğinde, yapısında bütün eşey tabakalarını bulunduran tümör dokusu (teratom) oluşturma eğilimindedir-

ler. İnsan embriyonik kök hücre dizileri büyük zorluklarla oluşturulabilmekte ve her iç hücre kütleleri hücrelerinden normal genetiğe sahip hücre dizileri elde edilememektedir.

Günümüzde insan embriyonik kök hücreleri karmaşık doğal mikroçevrelerine (nişler) benzer şartlarda çoğaltılabilmekte, istendiğinde bu hücrelerin farklılaşma eğilimleri ve bunun hızı (uyarıcı ve engelleyici etmenler arasındaki denge) belirli ölçüde kontrol edilebilmektedir. Embriyonik kök hücrelerin kendini yenilemesi ve farklılaşma yolları değişik sinyalleşme ağları/yolaklarıyla kontrol edilmektedir. Ancak, dış etmenlerle iç transkripsiyon (genetik bilginin DNA ipliklerinden birinden yeni sentezlenen haberci RNA'ya aktarılması) ağları arasındaki bağlantı henüz tam olarak açıklanamamıştır. Daha etkin genom işleme yöntemleri geliştirilerek İnsan embriyonik kök hücrelerin potansiyeli ortaya çıkarılabilir. Önceleri oluşturulan kültür şartlarında DNA transferi ve tek hücre kopyalama etkinliği düşük düzeylerde kalmıştır. Fare embriyonik kök hücrelerinde kullanılan gen hedefleme ve yıkım teknolojileri, insan embriyonik kök hücrelerinde yeterli başarıya ulaşmamıştır. Günümüzde daha etkili gen aktarım araçları kullanılmaktaysa da, bunların bazı sınırlamaları bulunmaktadır.

İnsan Embriyonik Kök Hücrelerin Kliniğe Aktarılması

Embriyonik kök hücrelerin diyabet, multipl skleroz, Alzheimer, kısmi retina bozulması (maküler dejenerasyon) ve diğer çeşitli hastalıklarda başarılı sonuçlar verdiği hayvan deneyleriyle gösterilmiştir. Ancak, insan hastalıkları hayvan hastalık modellerine göre oldukça değişken özelliktedir. İnsan embriyonik kök hücre biyolojisi ve farklılaşma mekanizmaları tam olarak açıklanamamış olup, bu hücrelerin transkriptom genomları, epigenomları, henüz tam olarak bilinmeyen diğer nedenlerden dolayı birbirlerinden farklı olabilmektedir.

Ülkemizde de Türkiye Bilimler Akademisi (TÜBA) dört yıldan beri düzenlediği kök hücre sempozyumlarıyla ve ikinci baskısını yayımladığı *Kök Hücre Araştırmaları* kitabı ile bu konuya tarafsızca ışık tutmaktadır (www.tuba.gov.tr/). TÜBA, 25-26 Haziran 2010 tarihlerinde Ankara Tıp Fakültesi Abdülkadir Noyan amfisinde önce bir Kök Hücre Kursu düzenleyecek, ardından beşincisini düzenleyeceği Kök Hücre Sempozyumu'yla bu alanda dünyada öne çıkmış ülkemiz ve uluslararası bilim insanlarını konuya ilgi duyanlarla bir araya getirecektir. Bu rehberlere başvurarak bireylerin hatalı yaklaşımlardan, gerçekleşmeyecek umutlardan ve gereksiz ekonomik tüketimden kaçınılma-

rı gerekmektedir. *Bilim ve Teknik* dergisinin bu sayısında bu konuda aktif olarak çalışan ve üreten bilim insanlarının kaleminden en gerçekçi değerlendirmeleri bulabileceksiniz. Bu sayının ümit tacirlerine karşı ciddi bir kaynak olması hedeflenmiştir.

Kaynaklar

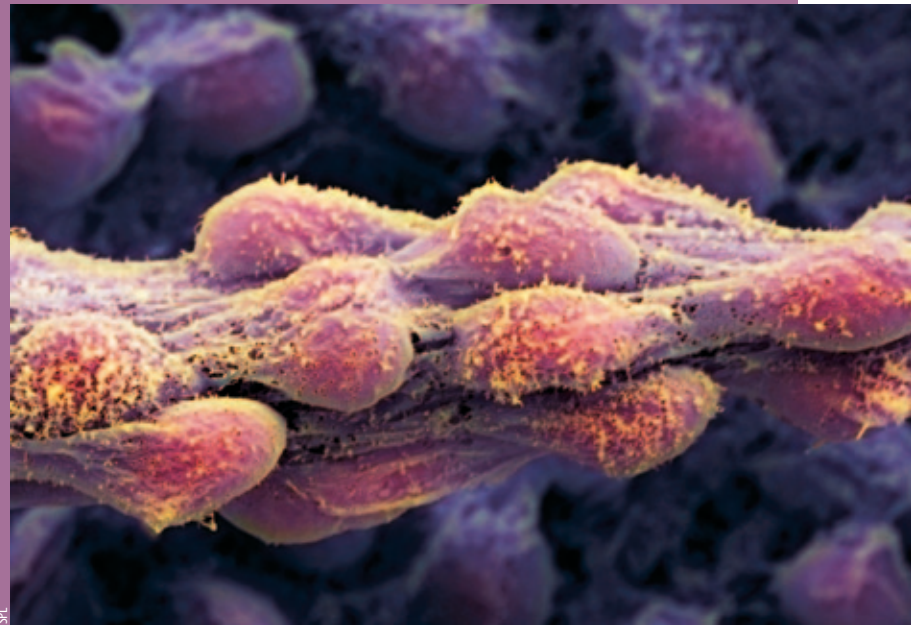
Idilman R, Kuzu I, Erden E, Arat M, Soydan E, Soykan I, Akyol G, Karayalçın S, Akan H ve M Beksac, "Evaluation of the effect of transplant-related factors and tissue injury on donor-derived hepatocyte and gastrointestinal epithelial cell repopulation following hematopoietic cell transplantation," *Bone Marrow Transplant*, 37:2 (Ocak 2006):199-206.
Miniero R, Rocha V, Saracco P, Locatelli F, Brichard B, Nagler A, Roberts I, Yaniv I, Beksac M, Bernaudin F ve E Gluckman, "On behalf of Eurocord: Cord blood transplantation in hemoglobinopathies," *Bone Marrow Transpl* 22, Ek 1 (1998):78-79

Brand A, Rebutta P, Engelfriet CP, Reesink HW, Beguin Y, Baudoux E, Köglér G, Ebrahimi M, Grazzini G, Costa AN, Bosi A, Sacchi N, Lombardini L, Pupella S, Lecchi L, Garcidueñas ED, van Beckhoven JM, de Wit HJ, Fibbe WE, Zhiburt EB, Bart T, Beksac M, Navarrete C ve F. Regan, "International forum: cord blood banking," *Vox Sanguinis* 95:4 (2008): 335-48.
Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar, Türkiye Bilimler Akademisi yayınları, 2009.
Molecular Methods in Stem Cell Transplantation, yay. haz. Meral Baksac, Humana Press, 2007.

İnsan embriyonik kök hücrelerin tedavilerde kullanımını hedefleyen deneysel çalışmalar umut vermektedir. Ancak, hücre nakli sonrası hastalarda bağışıklık yanıtını uyarabilecek patojenleri veya zenojenleri içeren bileşenlerin hücre üretiminde kullanılması büyük önem taşımaktadır. Pluripotent embriyonik kök hücrelere dayalı klinik uygulamaların önündeki başlıca çekinceler arasında tümör oluşturma riski, genetik kararsızlık, nakledilen hücrelerin reddedilmesi, epigenetik yeniden programlama, kültür şartlarına uyum gösterme zorluğu ve uzun kültürlerde görülebilen kromozom bozuklukları sayılabilir. Bu riskleri azaltmak üzere özellikleri iyi tanımlanmış hücre dizilerinin ve tekrarlanabilir laboratuvar protokollerinin kullanılması, gelişmiş tarama ve karakterizasyon yöntemleriyle insan embriyonik kök hücrelerin kısmen veya tamamen farklılaştırılarak kullanılması gibi yaklaşımlar benimsenmektedir. 2009 yılında ilk defa olarak, Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), felçli hastalarda omurilik onarımında insan embriyonik kök hücrelerden elde edilen öncül hücrelerin kullanılacağı denemelerin başlatılmasına izin vermiştir.

Uyarılmış Pluripotent Kök Hücreler

Günümüzde uyarılmış erişkin hücre geriye farklılaştırma (yeniden programlama) yöntemiyle pluripotent iEKH-benzeri hücreler elde edilebilmektedir. Bu yöntem temel olarak belirli pluripotens genlerinin ifadesinden sorumlu transkripsiyon faktörlerinin erişkin hücreye aktarılması prensibine dayanmaktadır. Hastaların kendi vücut hücrelerinden geliştirilebile-



cek uyarılmış pluripotent kök hücrelerin farmakoloji ve toksikoloji çalışmalarında, teratojenlerin taranmasında ve yenileyici tıpta faydalı model olarak kullanım potansiyeli bulunmaktadır. Bu gelişmeler, insan embriyonik kök hücre dizilerinin pluripotent hücreler için altın standart olma özelliğini değiştirmemektedir.

Kaynaklar

<http://stemcells.nih.gov/>
(ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü-Kök Hücre Bilgi web sitesi).
Thomson, J.A., vd., "Embryonic Stem Cell Lines Derived from Human Blastocysts," *Science*, Cilt 282, s. 1145-1147, 1998.
Takahashi, K., vd., "Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors," *Cell*, Cilt 131, Sayı 5, s. 861-872, 2007.
Elçin, Y.M., *Embriyonik Kök Hücreler*, Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar Kitabı, Türkiye Bilimler Akademisi, s. 23-28, 2009.