

# Laboratuvardan Kliniğe

## Yeni Nesil Kk Hücreler

Duygu Ukan etinkaya

Hacettepe Üniversitesi

- Pediatrik Hematoloji/Kemik iliği Transplantasyon nitesi
- Kk Hücre Araştırma ve Uygulama Merkezi (PEDI-STEM)

# Kök Hücre ve Hücresel Tedaviler: Günümüzün ve Geleceğin Tedavileri

**“Stem cell treatment and cellular therapy”**  
**“The 21st century tools for cure”**

**EBMT**

EUROPEAN BLOOD & MARROW  
TRANSPLANTATION

**ahcta** alliance for harmonisation of  
cellular therapy accreditation

**fact** FEDERATION FOR  
ACCREDITATION OF  
CELLULAR THERAPY

**JACIE** JCI  
ACCREDITED CENTER FOR  
TRANSPLANTATION

**HORIZON 2020 and  
EU support to cell therapy  
research**

ISCT, Paris, [redacted]

Charles Kessler/David Gancberg  
Directorate-General for Research and Innovation  
European Commission, Brussels

**ISSCR**

INTERNATIONAL SOCIETY  
FOR STEM CELL RESEARCH

Kök hücre araştırmaları  
Kliniğe geçiş hızlandırılmalı

**ISCBI**  
International Stem Cell  
Banking Initiative

Kök hücrelerin bankalanması

Kök  
hücre ve  
hücresel  
tedaviler

# Kök Hücre ve Hücresel Tedaviler: Günümüzün ve Geleceğin Tedavileri

**İngiltere:** Lordlar Kamarası'nın rejeneratif tıbbın desteklenmesi gereği hakkında raporu (2013)

**Japonya:** Rejeneratif tıp ürünlerinin hızlandırılmış onay işlemi (2014)

HOUSE OF LORDS

Science and Technology Committee

1st Report of Session 2013-14

## Regenerative medicine

Report

Ordered to be printed 11 June 2013 and published 1 July 2013

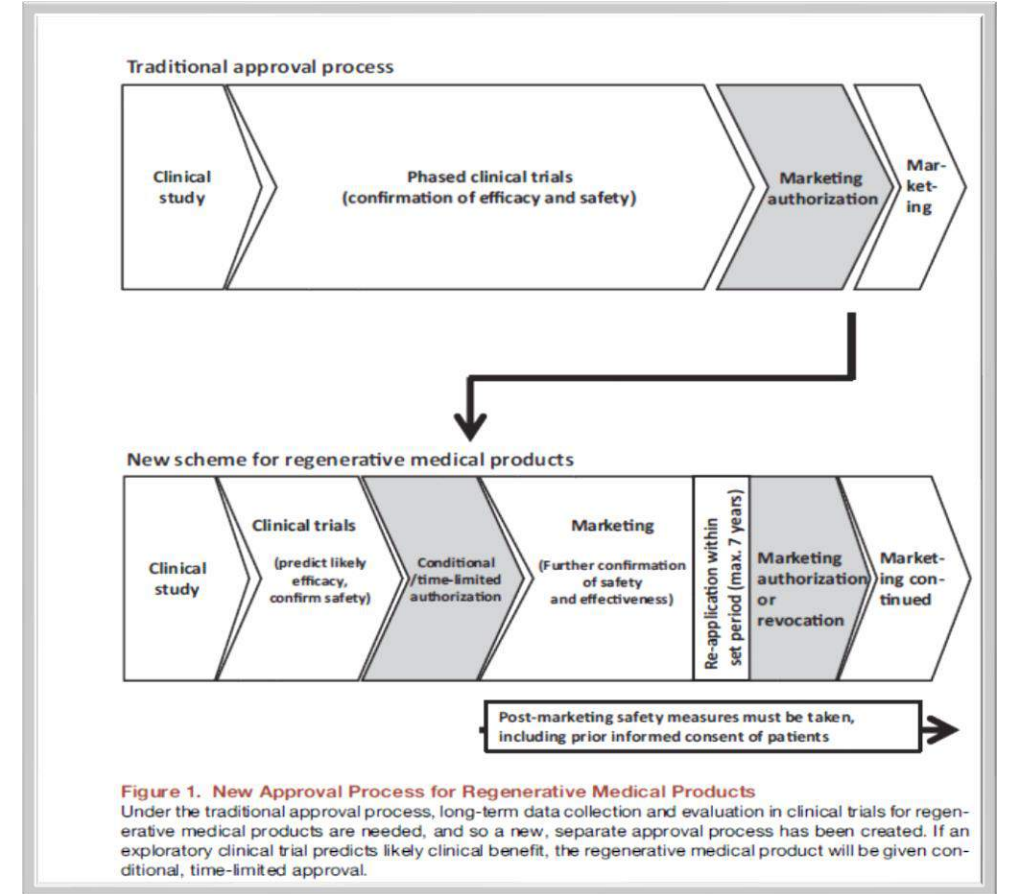
### Rapor

-Hastalıkların tedavisi ve şifa için çok yüksek potansiyel

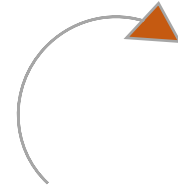
- Yaşam kalitesini arttırılması mümkün
- Ekonomiye ciddi yarar sağlayabilir .

### Öneri:

- Birikmiş bilimsel bilginin kliniğe geçişi hızlandırılmalı,
- ticarileştirme teşvik edilmeli

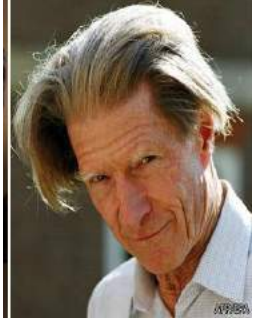


# Nobel Fizyoloji/Tıp ödülü 2012: Gurdon ve Yamanaka



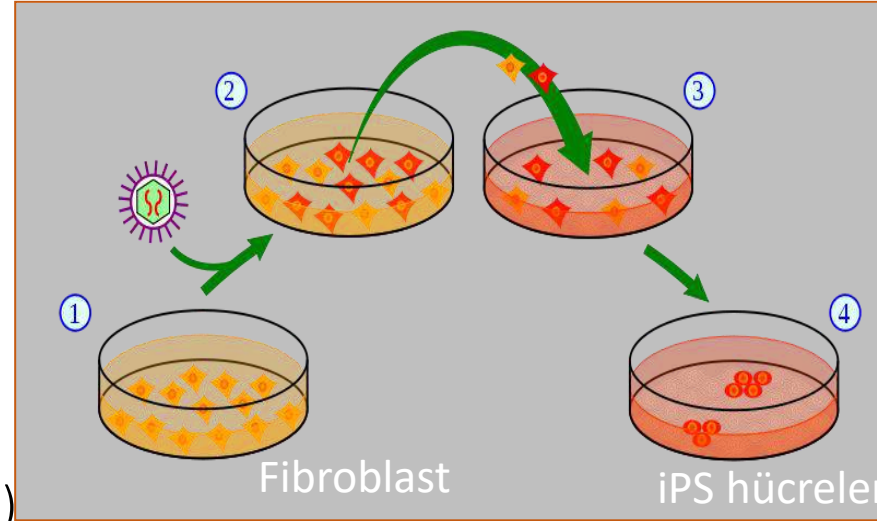
induced pluripotent stem cells «iPS cells»

(Uyarılmış pluripotent kök hücre)



**Gurdon 1962:**  
İntestinal hücreleri kullanarak kurbağa klonlama.

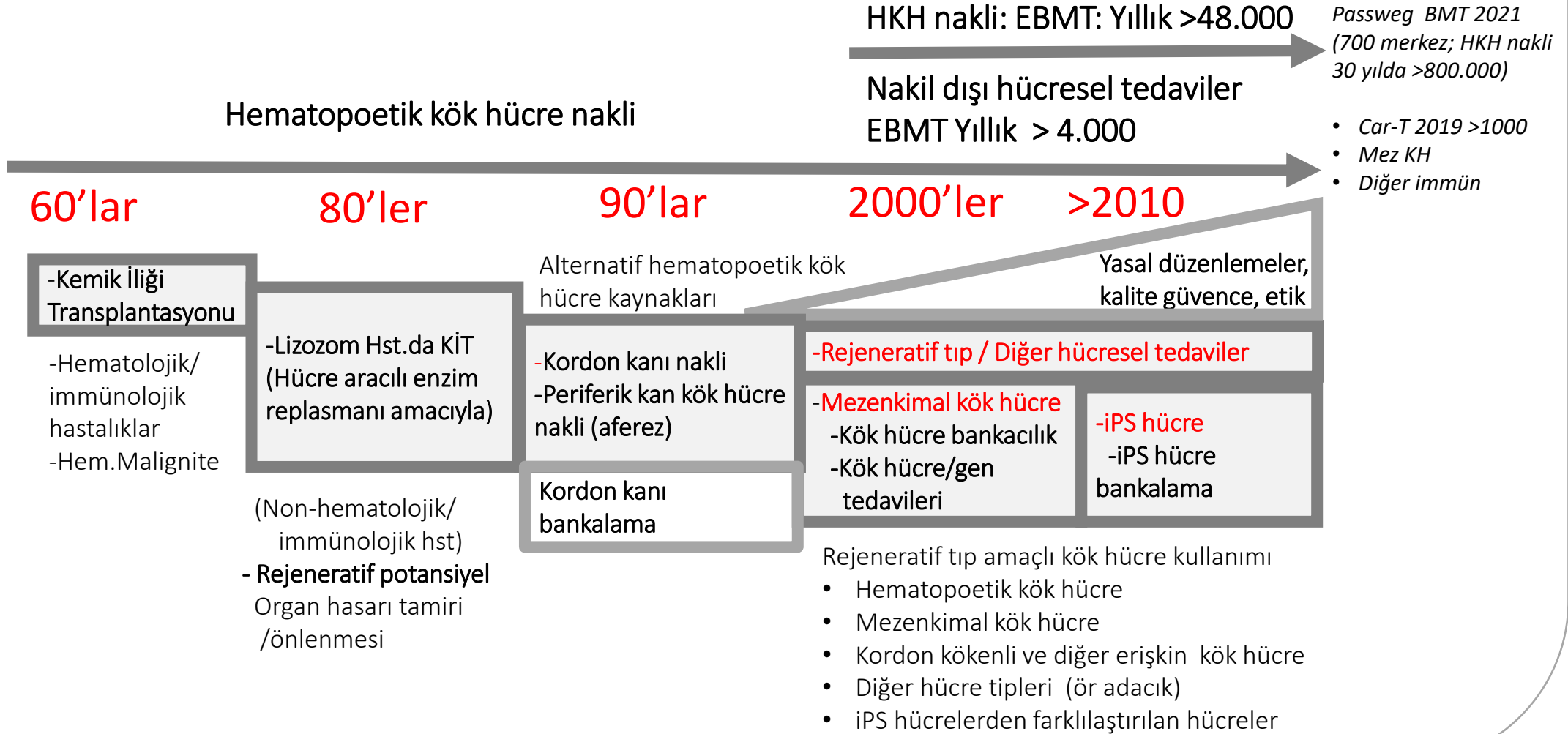
**Yamanaka 2006:**  
Olgun hücrelerin (in-vitro) yeniden programlanması & pluripotent kök hücre haline dönüştürülmesi (De-diferansiyasyon)



*Hastadan laboratuvara*  
*Laboratuvardan hastaya*

# Kök hücre ve hücresele tedavilere genel bakış

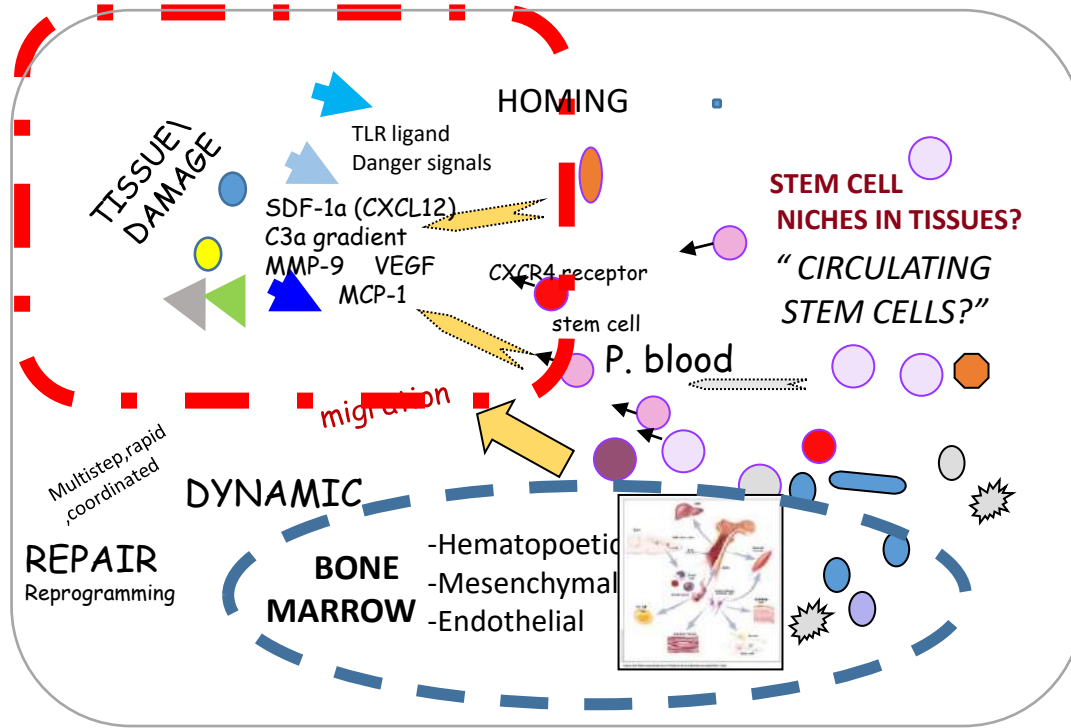
## KÖK HÜCRE TEDAVİ/UYGULAMALARI (SÜREÇ)



# Hasar onarımı ve kök hücreler

Endojen tamir sürecinde etkili temel elemanlar «hücreler» dir

Hasarlı bölgeye  
hücre (kök hücre)  
trafiği



HANGİ HÜCRE ?

-Kemik iliği: kök hücre deposu

- Hematopoetik
- Mezenkimal
- Endotel

-Doku/organ kök hücreleri

*Kesin rolleri? İyi tanımlanmamış*

- Diğer hücreler



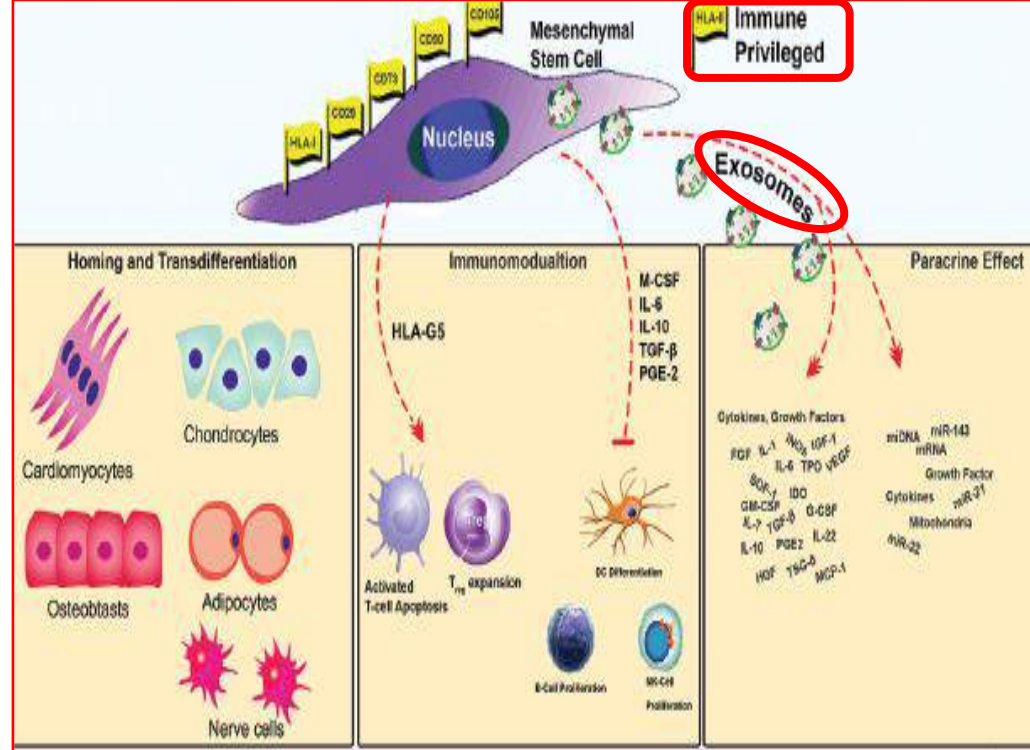
# Mezenkimal kök hücrelerin rejenerasyonda etki mekanizmaları

Hasar yerine  
migrasyon/  
homing

Yüksek  
farklılaşma  
potansiyeli

*antiapoptotik ; anjiogenik*

*Trofik etki*



Rawat et al. 2019 InTechOpen

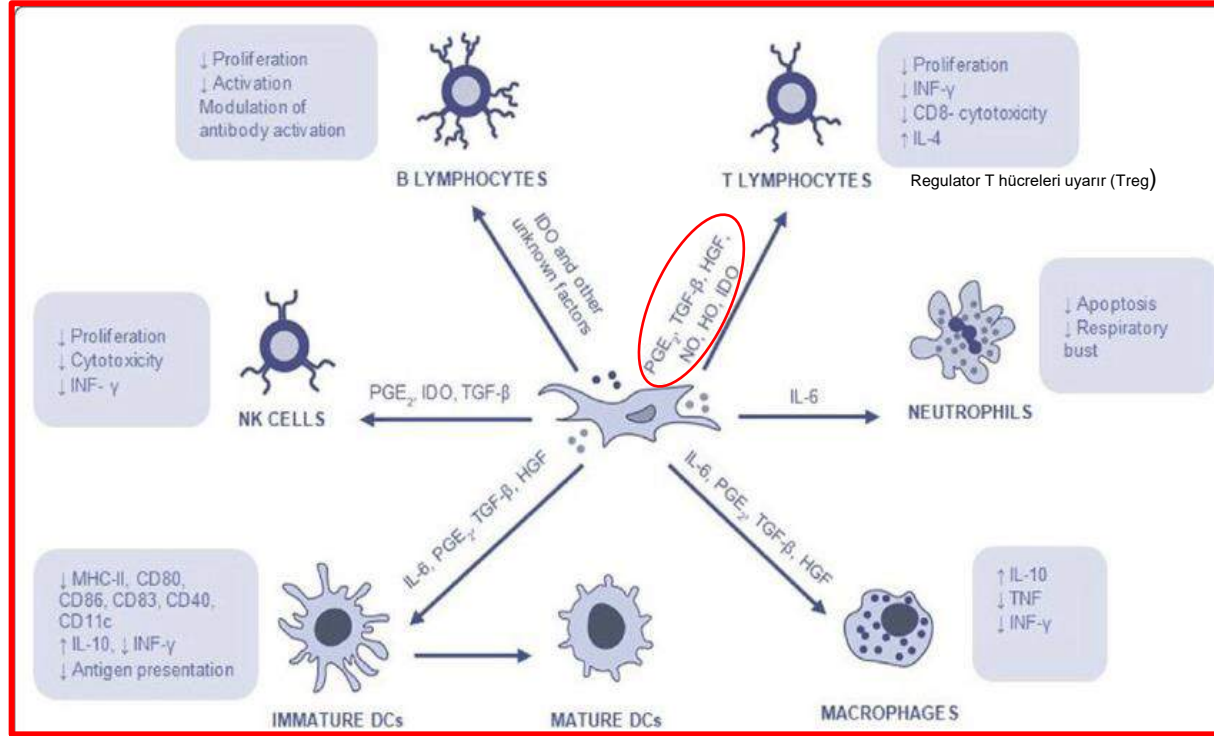
- Organel transferi
- Füzyon

**İmmünmodulasyon**

*Solubl  
faktör  
sentezi*

# Mezenkimal kök hücrelerin immün hücrelerle etkileşimi

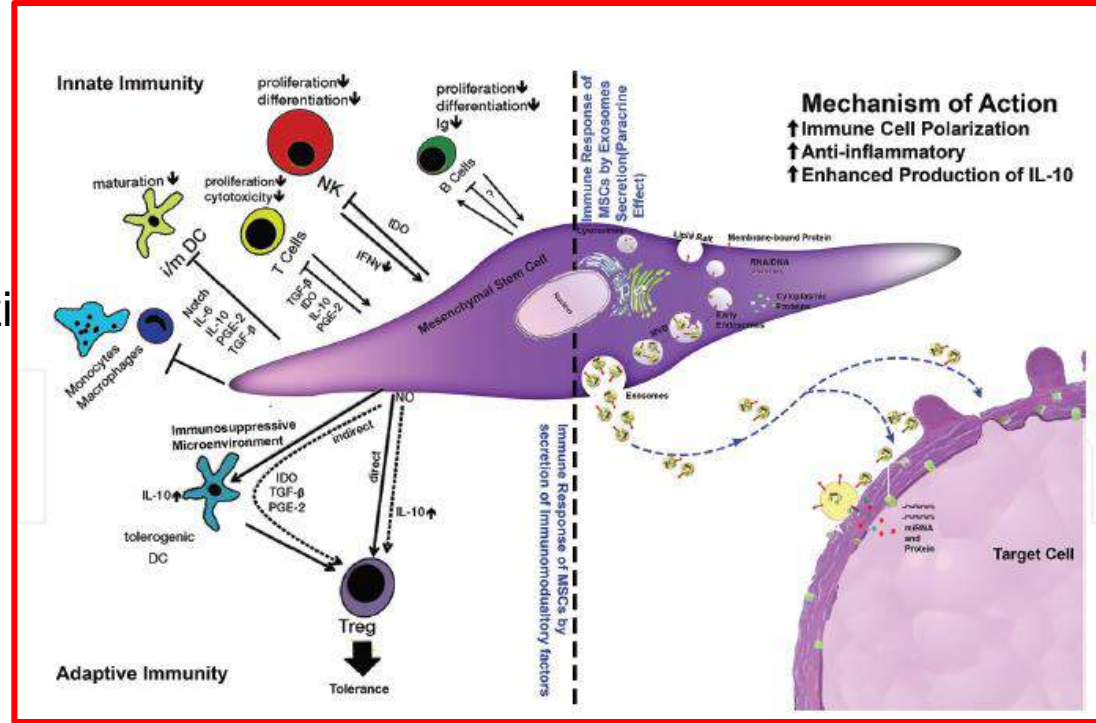
İmmün sistem üzerine etkileri çoğunlukla, aktivasyon önleyici, baskılayıcı yöndedir. Hem adaptif hem de innate immün sistem üzerine etkilidir.





# Mez. KH'lerin sekretuar özellikleri & immün regülasyon

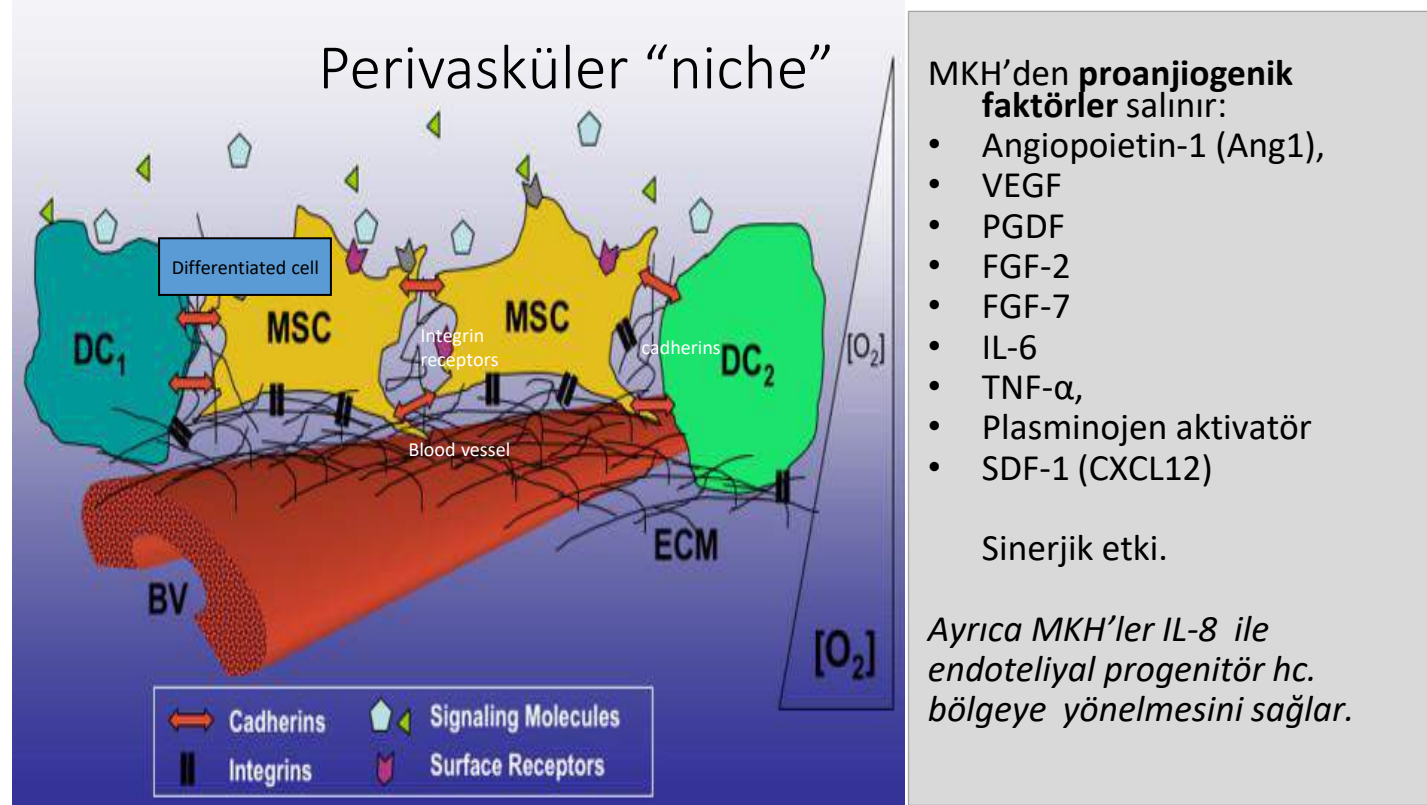
İmmünmodulör faktörlerin sentezi



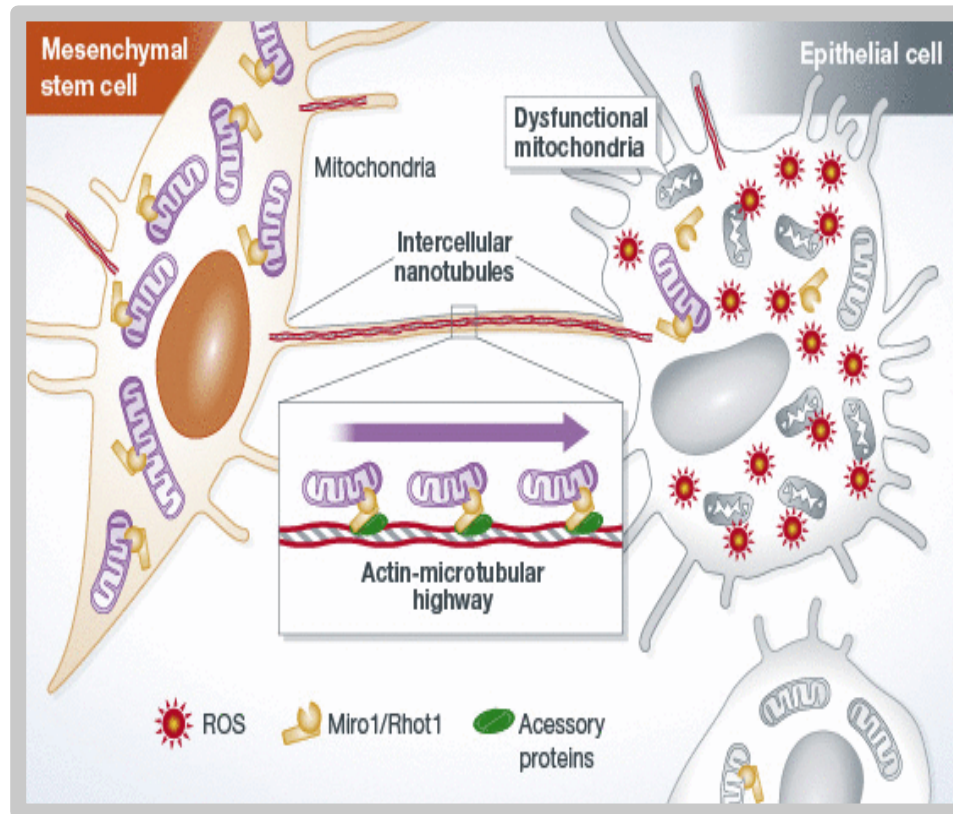
Ekstraselüler veziküller / eksozom salınımı

Uzak bölgelere kargo taşırlar  
(MKH'lere ait protein, nükleik asitler /RNA, miRNA, lipidler, metabolitler, organelleri taşırlar)

# Mezenkimal Kök Hücre ve Anjiogenez



# Mezenkimal kök hücre organel transferi (mitokondri donörü)



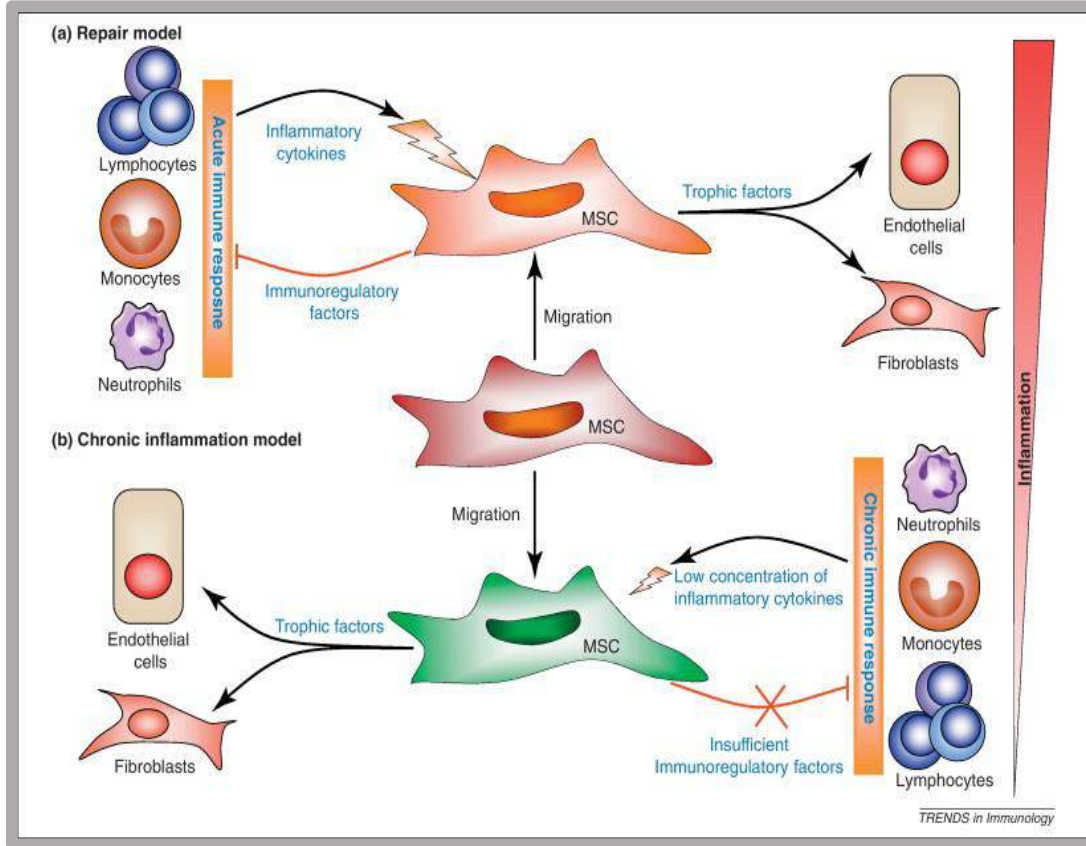
Protein: Miro 1

«Tunneling Nanotubes»

Stem cells may be engineered to overexpress Miro1.

# Mezenkimal kök hücrelerin etkisi mikroçevre tarafından belirlenir

## Lokal inflammatuar sitokinler Mez MK'leri aktive eder

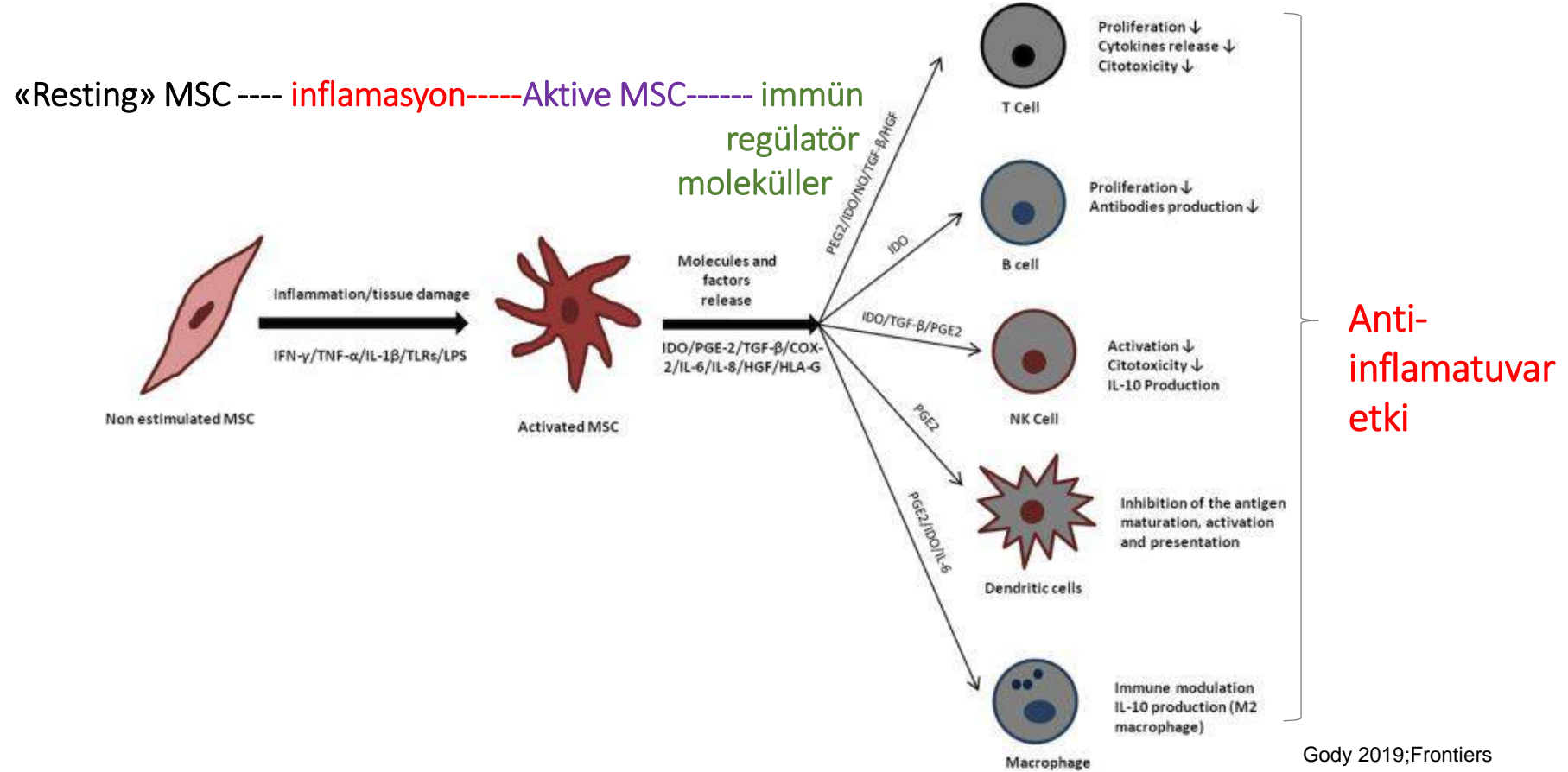


- **Akut hasar/inflamasyon** varlığında inflammatuar sitokinlerin etkisiyle MKH'ler aktive olur ve immun supresif/düzenleyici faktörler salınır.

-**Kronik inflamasyonda** ise inflammatuar sitokin seviyesi düşük/orta düzeydedir. MKH immün düzenleyici etkisi yeterli olmaz.

\* Her iki durumda da büyüme faktörleri sentezi (trofik faktörler) yoluyla iyileşmeye katkısı olur.

# Inflamasyon ortamında Mez KH'ler anti-inflamatuvar etki gösterir

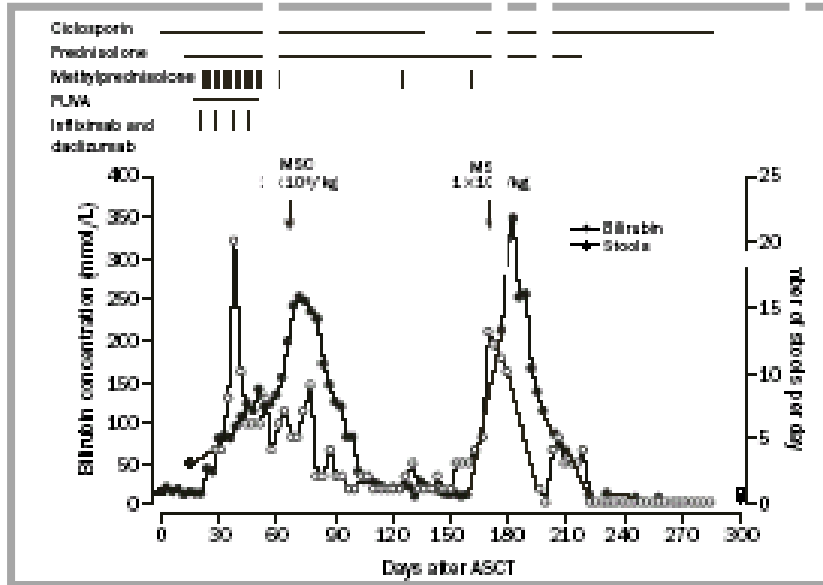




# Mezenkimal kök hücrelerin öncü klinik uygulamaları

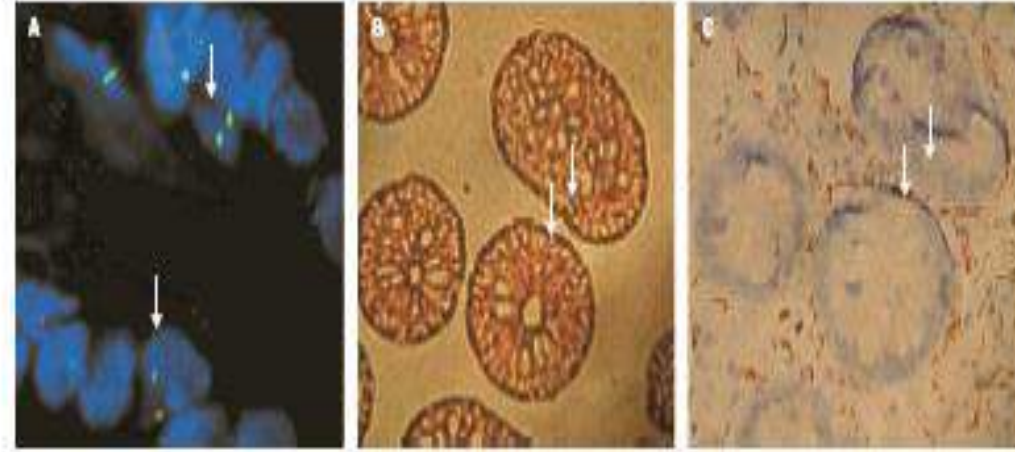
Akut graft versus host hastalığında mezenkimal kök hücreler  
*Ağır intestinal ve biliyer hasar*

GVHH: İlk deneyim; çocuk hasta (KİT sonrası GVHH)



Le Blanc, Rasmusson..... Ringden 2004; Lancet

MKH dozu ort.  $1.5 \times 10^6$ /kg  
Çoğunlukla 1-2 doz



MKH uygulaması sonrası FISH ile donör kökenli epitel hücrelerin gösterilmesi.

Avrupa deneyimi

MKH infüzyonuyla ağır GVHH semptomlarında düzelmeye!!!  
n= >75 hasta  
Toplam cevap 69 %....çocuk hastalar  
Le Blanc, O Ringden



“Mesenchymal stem cell”  
>900 klinik araştırma

Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Refractory  
Acute **Graft-versus-host Disease**

Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells for **Ulcerative Colitis**

Autologous Mesenchymal Stem Cell Percutaneous Grafting  
For Atrophic **Non-union Fractures**

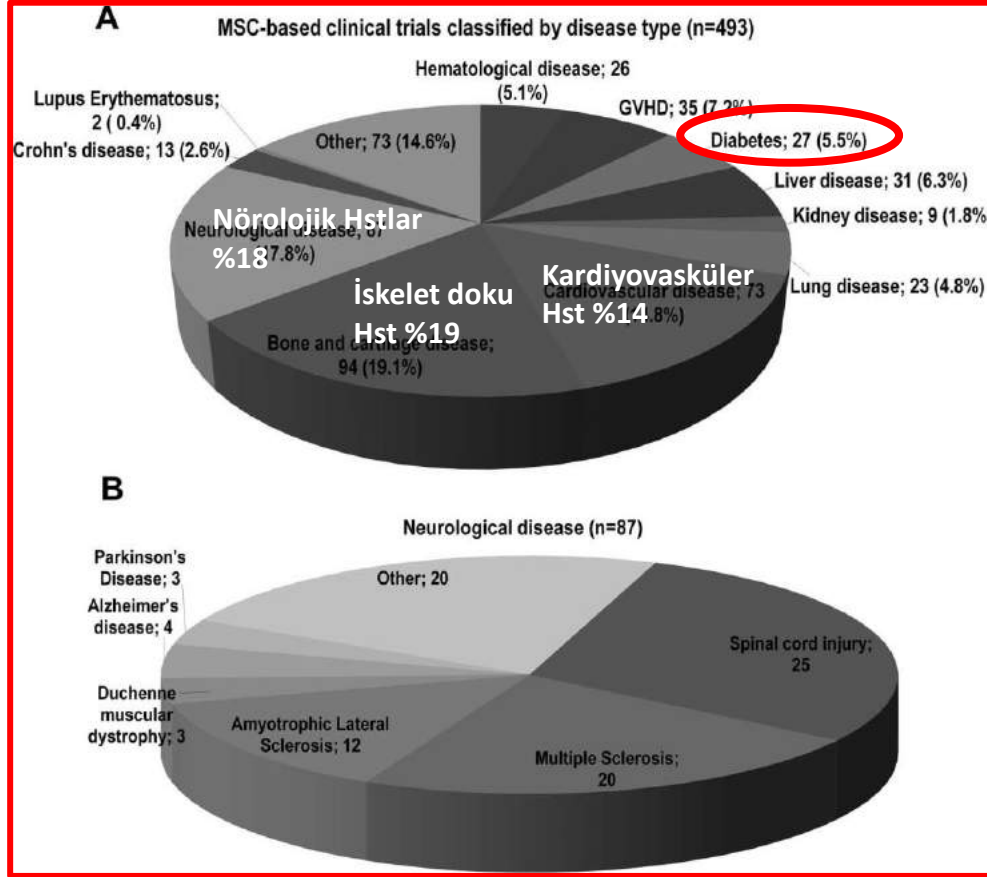
Mesenchymal Stem Cells for Progressive **Multiple Sclerosis**

Mesenchymal Stem Cell-derived Pleiotropic factor in Treating  
**Non-healing Wounds**

Mesenchymal Stem Cell **Conditioned Medium-derived**  
Pleiotropic Factor in Treating **Residual Burn Wound**

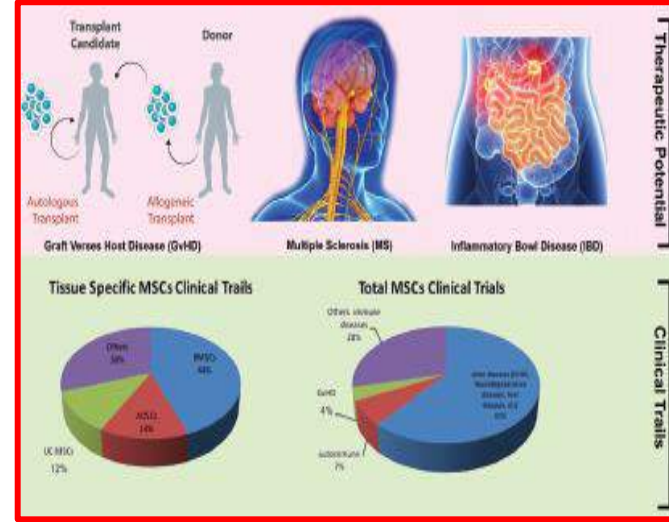
.....

# Mezenkimal kök hücrelerin klinik uygulama alanları



T Squillaro, G Peluso, U Galderisi 2016

## İmmün/inflamatuvar hastalıklarda MKH



Rawat et al. 2019

### MKH kaynağı:

**Kemik iliği MKH %44**

**Adipöz doku MKH %14**

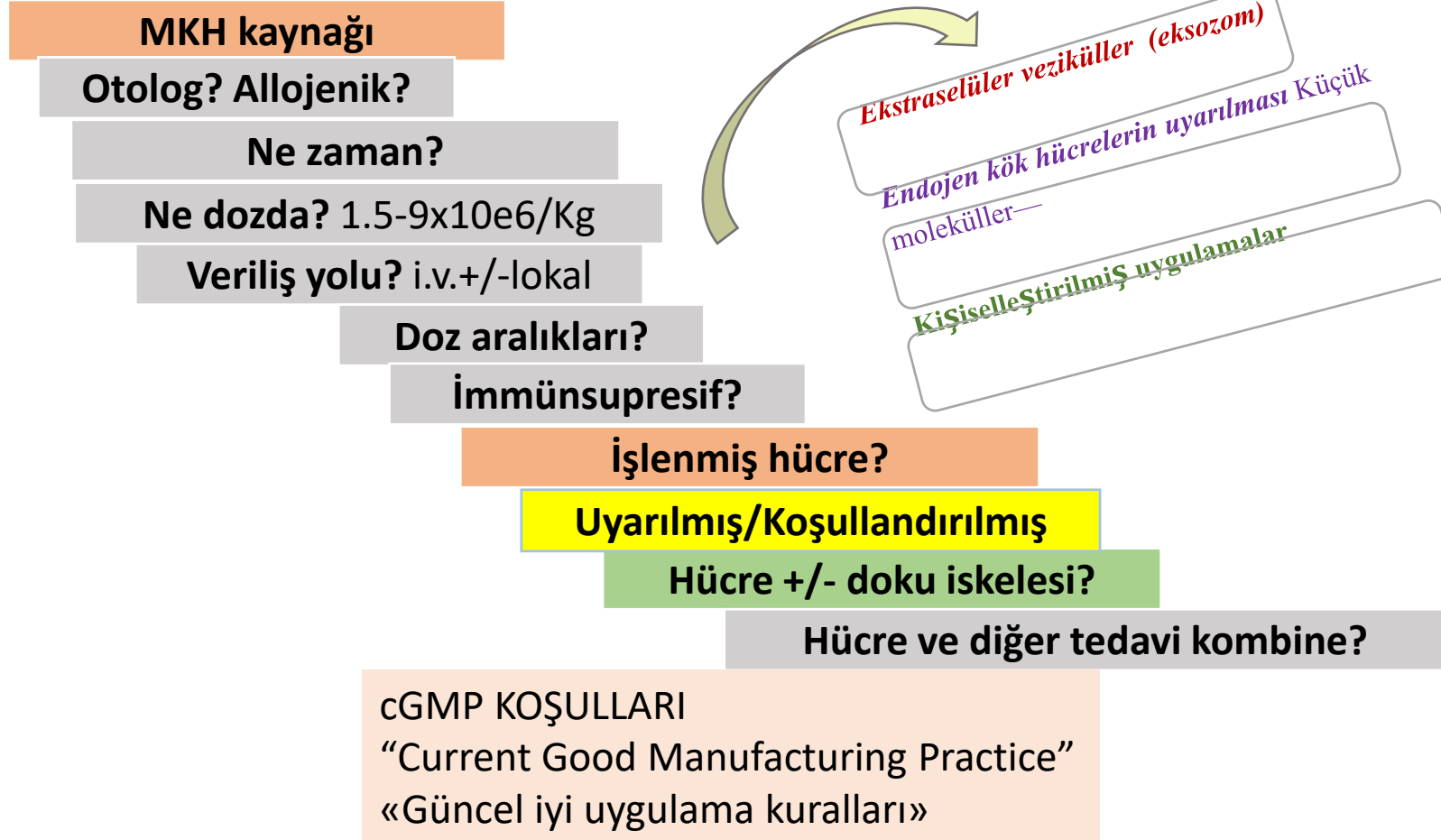
**Umbilikal kord %12**

**Diğer %30**

# Mezenkimal kök hücre in-vivo uygulamaları

Güvenlik iyi; etkinlik orta/iyi

Güvenli, ancak yine de kanser yönünden dikkat!! ?? tümör mikroçevre desteği?



# Mezenkimal kök hücre etkinliğinin artırılması

Mez. KH'in laboratuvarında uyarılması (koşullandırma «licensing, priming» )

Mezenkimal kök hücrelerin terapötik etkisinin artırılması için «licencing» yararlı.  
**(Hastaya vermeden önce inflamatuvar ortama maruz bırakılması ve anti-inflamatuvar özellik kazanmalarının sağlanması)**

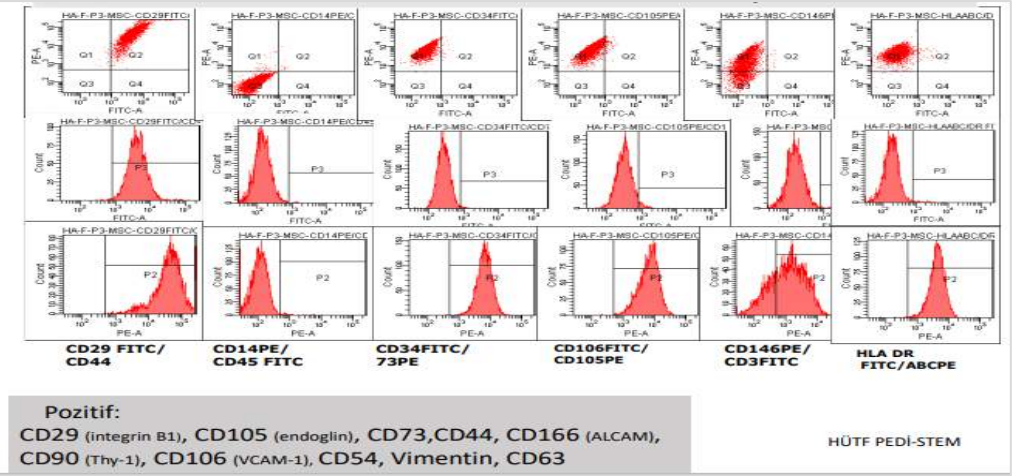
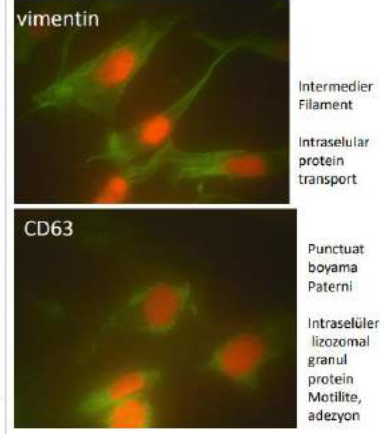
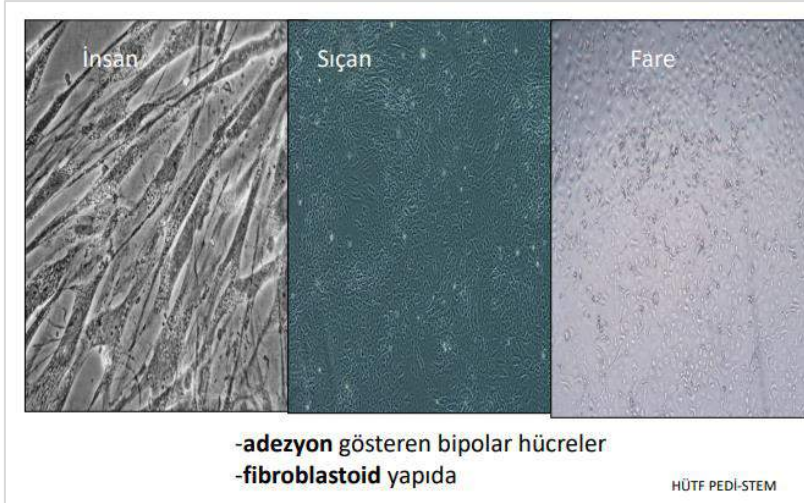
- **IFN gamma-** licenced hücrelerin immünmodulatuvar etkisi daha iyi.
- **TNF alfa:**
  - TNFalfa MKH-TNFR1 bağlanır*
  - NFkB uyarılır (inflamasyon düzenleyici).*
  - (İnhibitör etki için TNFR1 eşik değeri vardır)*
- **GVHH' de; hastaların plazması** ile muamele



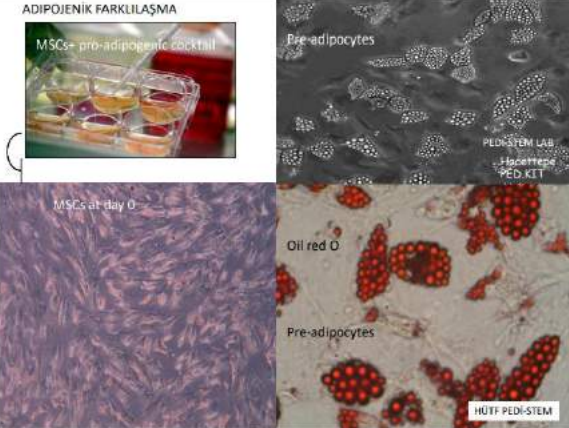
# Mezenkimal kök hücreler

## Hacettepe Üniversitesi Kök Hücre Araştırma ve Uygulama Merkezi (PEDI-STEM) Ve Çocuk Kemik İliği Transplantasyon Ünitesi

### Sağlıklı kemik iliği nakli donörleri ve nadir hastalıklarda kemik iliği mikroçevresi çalışmalarından;



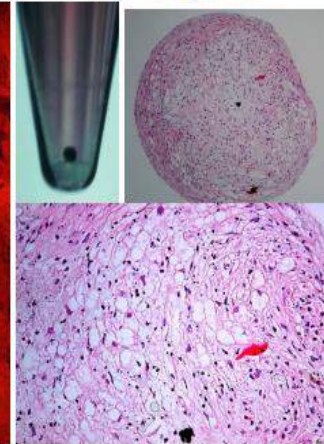
### Adipojenik farklılaşma



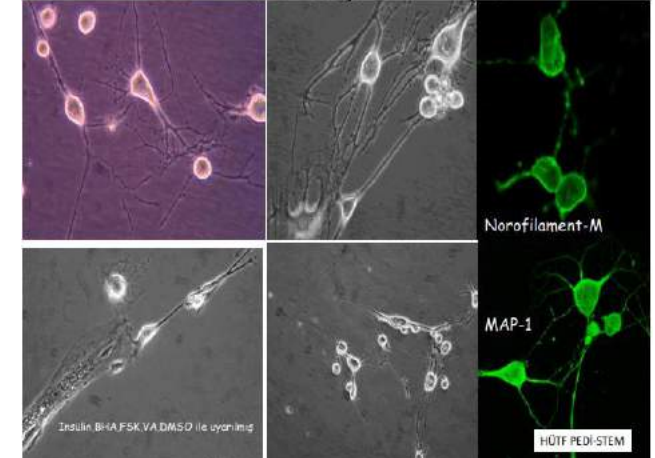
### Osteojenik farklılaşma



### Kondrojenik farklılaşma

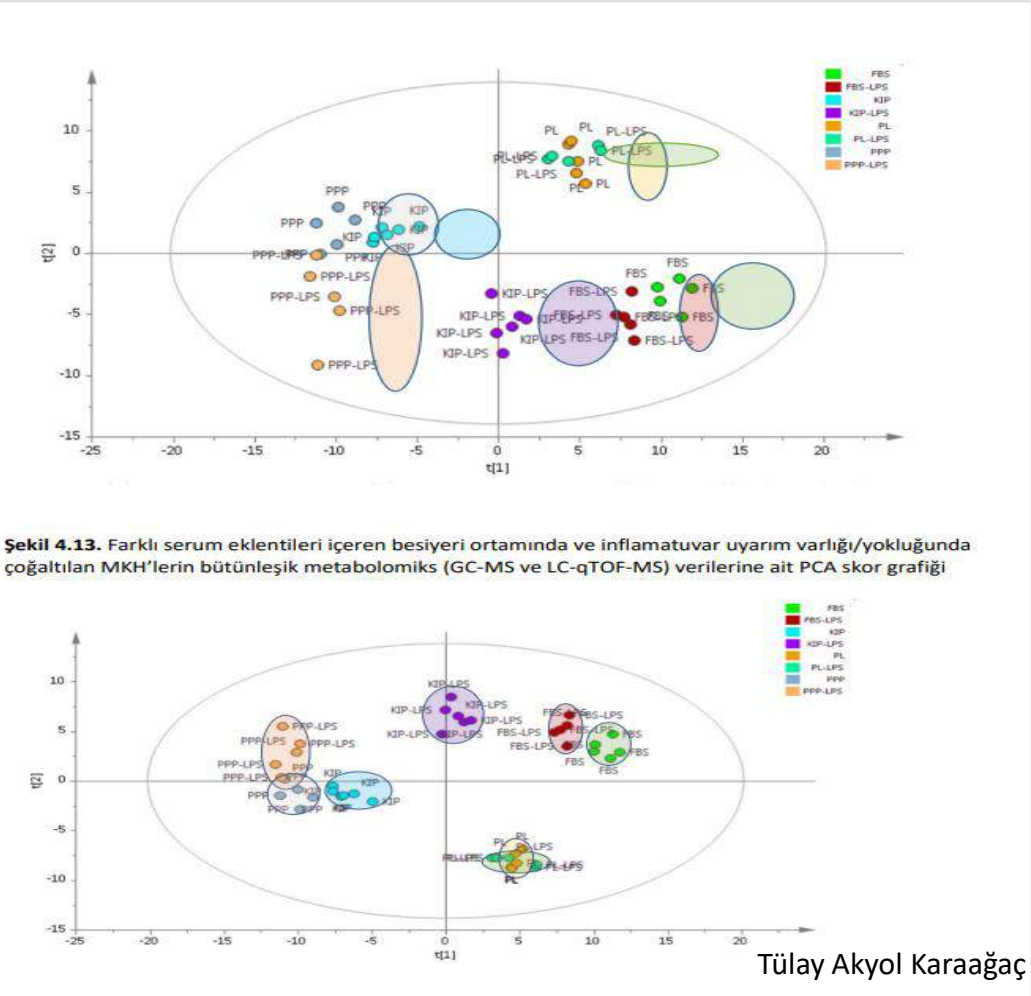


### Nöron benzeri hücreler



# Mezenkimal kök hücreler

## Farklı ortamlarda MKH metabolomu



Şekil 4.13. Farklı serum eklentileri içeren besiyeri ortamında ve inflamatuvar uyarım varlığı/yokluğunda çoğaltılan MKH'lerin bütünlük metabolomik (GC-MS ve LC-qTOF-MS) verilerine ait PCA skor grafiği

Tülay Akyol Karaağaç

## Yenidoğan patolojilerinde mezenkimal kök hücre

### Nekrotizan enterokolit

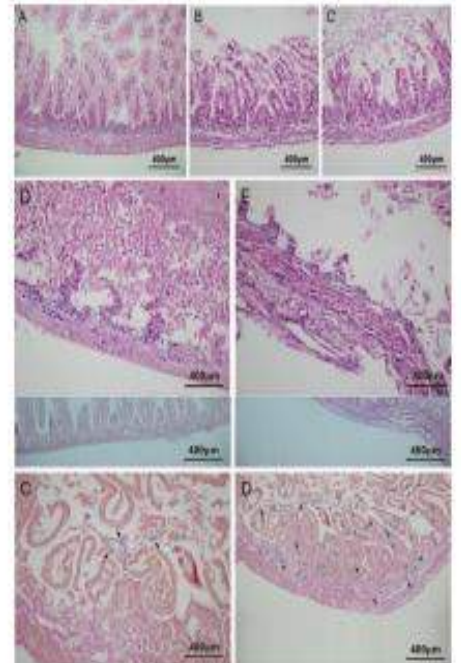
NEFİYE DÖNMEZ  
NEZİRE BİLİR  
Çocuk Hastaneleri Kurumu

16.10.2012  
Pamuk 134

### Mesenchymal Stem Cell Therapy in Necrotizing Enterocolitis: A Rat Study

YENİDOĞAN ENTEROKOLİTİNDE MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİNİN YERİNE KÖK HÜCRELERİNİN KULLANIMI VE NEDENLERİNİN İZLENİMLERİ

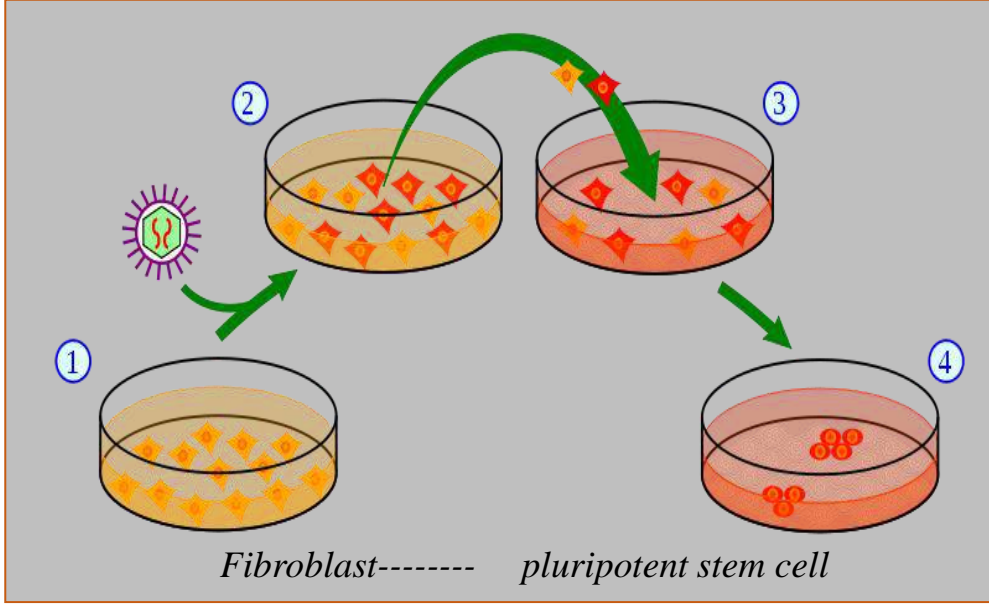
Department of Neurology (Y. D., A. Z., H. K.), Pediatric Neurology (N. B.), and Pediatric Surgery (S. K.), Fatih University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; Division of Pediatric Hematology (Y. Z.) & PEDI-STEM Center for Stem Cell Research and Development (Y. Z., E. Z.), Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; Department of Cardiovascular Surgery (S. K.), Dicle University Medical School, Diyarbakir, Turkey; Department of Neurology (S. K.), and Histology and Embryology (F. Z.) Çocuk Hastaneleri Kurumu Faculty of Medicine, Ankara, Turkey



Tayman 2012



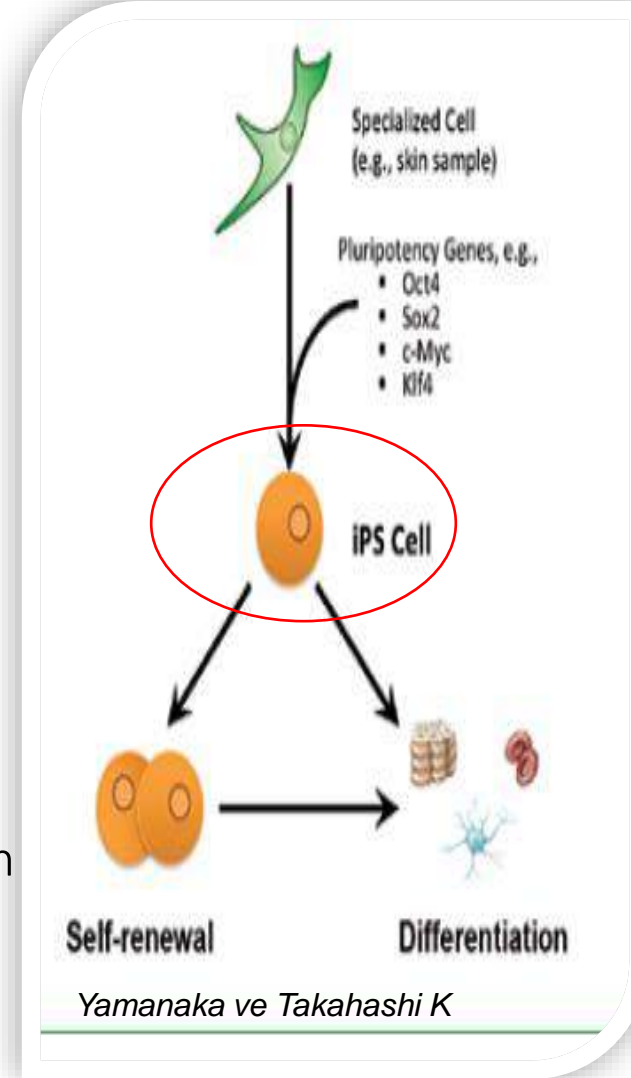
# iPS hücreler (induced pluripotent stem cells) (uyarılmış pluripotent kök hücre)



Olgun hücrelerin yeniden programlanması ve embryonik kök hücre benzeri **pluripotent** özellikte kök hücrelerin elde edilmesi .

(*de-diferansiasyon*)

Pluripotent hale gelen kök hücrelerin **sonsuz/çok uzun süre çoğaltılması**



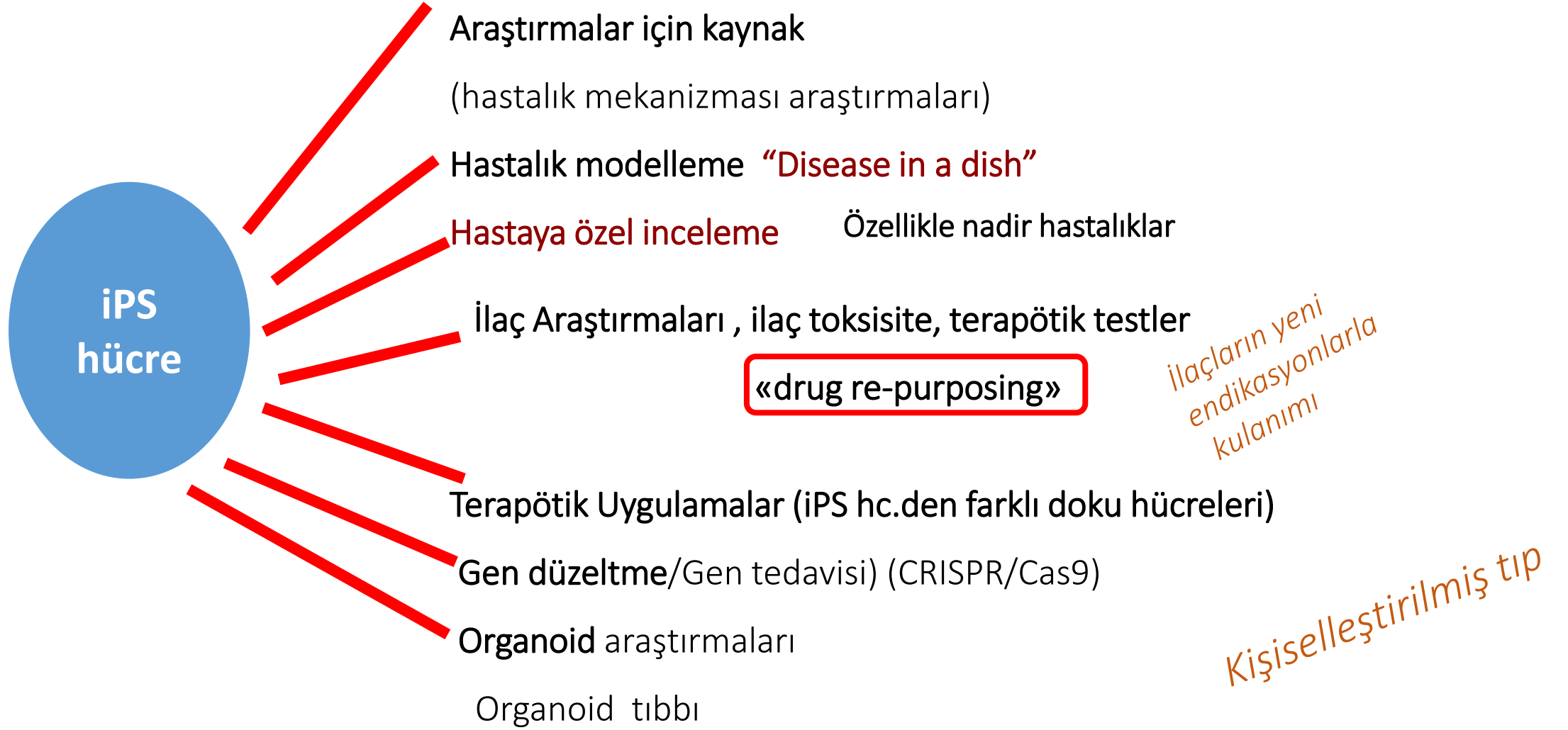
Pluripotent hale gelen kök hücrelerin **vücudun herhangi bir hücresine (ör.beyin, karaciğer, pankreas) farklılaştırılması**

## iPS hücresinin avantajları

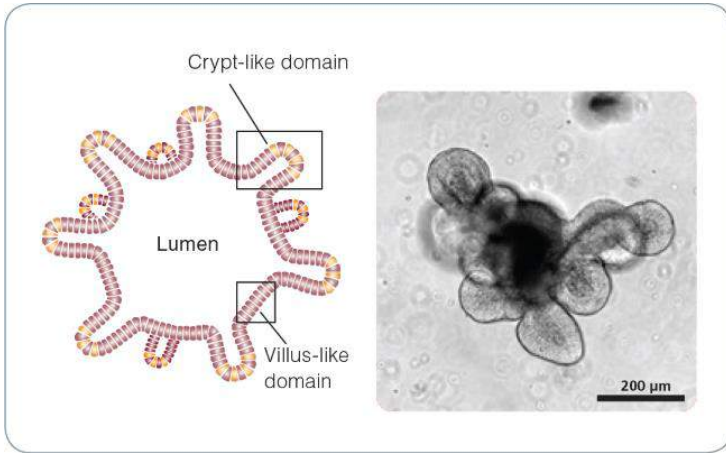
- Çok küçük bebeklerden alınacak az miktarda kandan veya herhangi bir hücreden çok sayıda hücre elde etmek mümkün. Araştırmalar, ilaç denemeleri, hastalık modelleme veya tedavi için yeterli sayıda hücre elde edilebilir.

- iPS hücreler laboratuvar ortamında herhangi bir hücre tipine farklılaştırılabilir.  
Kişiyeye özel istenen dokuya ait hücreler geliştirilebilir.

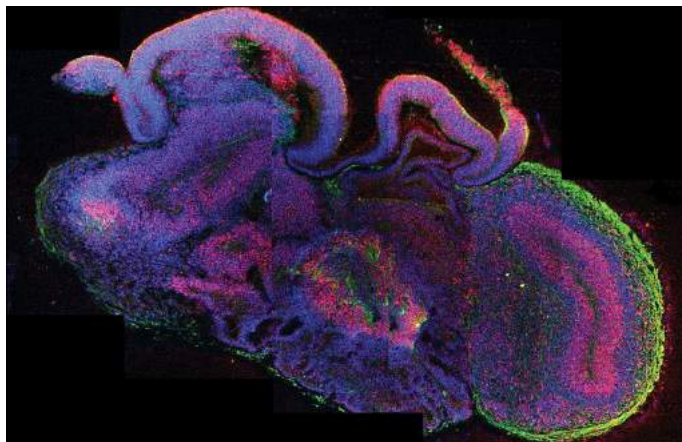
# iPS hücrelerin kullanım alanları



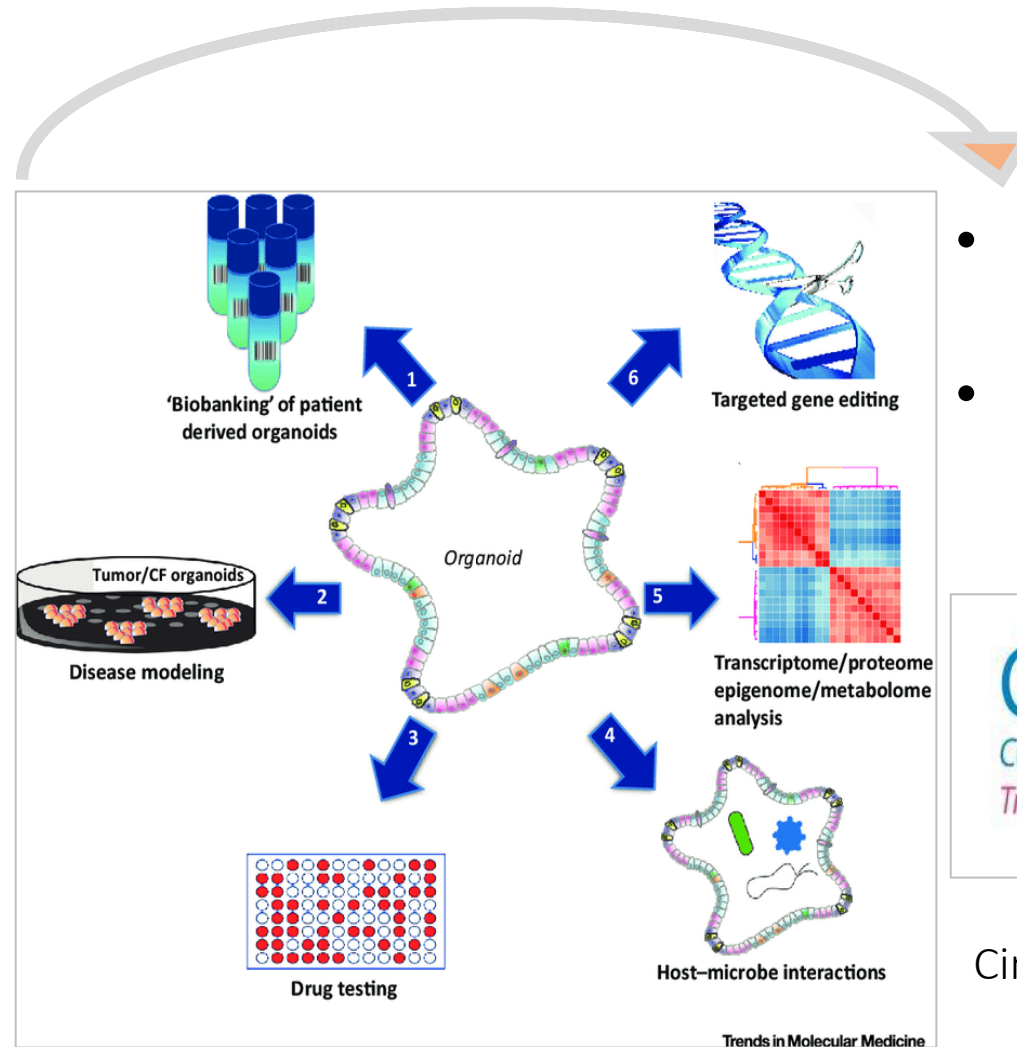
# iPS hücrelerden/ doku örneklerinden organoid teknolojileri «Organoid tıbbı»na doğru



İntestinal organoid- Clevers

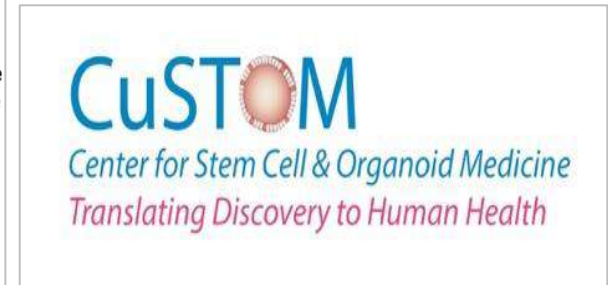


Serebral organoid- Lancaster, Knoblich



2017 D Dutta

- Organoid bankası
- Organoid tıbbı



Cincinnati Children's Hospital

# iPS hücre bankalama (Araştırma veya klinik kullanım amaçlı iPS hücre bankacılığı)

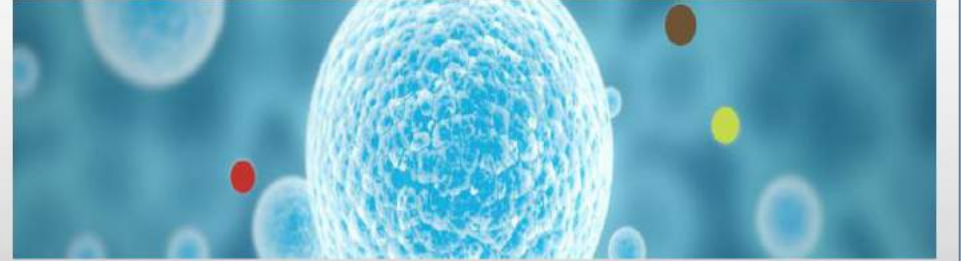


Japonya iPS hücre  
araştırma ve  
uygulama (klinik)

Japonya/Osaka  
iPS hücre üretim tesisi  
Sumitomo Dainippon Pharma  
(SmART)



Avrupa iPS hücre bankası (araştırma amaçlı)



**First European Bank for induced  
pluripotent Stem Cells (EBiSC)**

EBiSC is a large European **public-private partnership** project coordinated by Pfizer Ltd and managed by Roslin Cells Sciences Ltd. and supported jointly by the *Innovative Medicines Initiative (IMI)* and members of the *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA)*.



# iPS hücreler (induced pluripotent stem cells)

Hacettepe Üniversitesi Kök Hücre Araştırma ve Uygulama Merkezi (PEDI-STEM)

## Tübitak 1003 projesi

UYARILMIŞ PLURİPOTENT KÖK HÜCRE  
(UPKH) BANKA TEKNOLOJİLERİ GELİŞTİRME  
(UPKH BANKA PROTOTİPİ)

Program Kodu: 1003

Proje No: 213S181(213S236)



Tüm süreçlerin kayıt altına alındığı  
IT sistemi (Teknokent/Hemosoft)

iPSC expansion/Passaging- EDTA



Characterization and QC



Storage in LN

Starting cells: mesenchymal  
stem cells, fibroblasts, PB-MNC

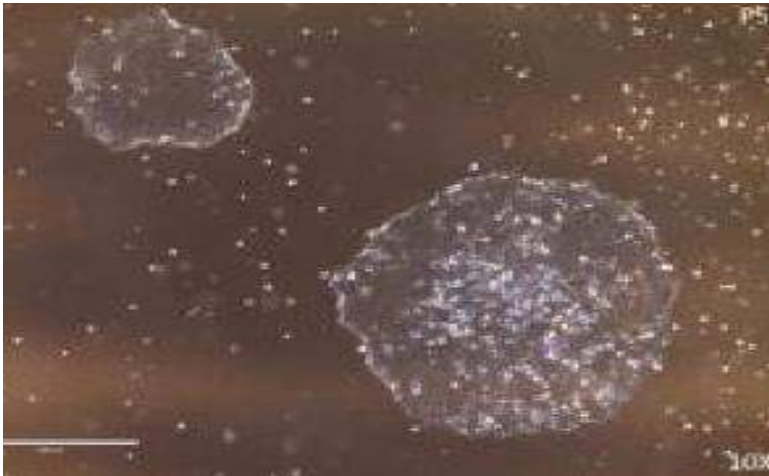
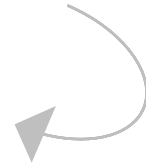
Matrigel (no feeder cells)



Reprogramming vector: Sendai  
& Episomal, lentiviral



Colony picking



Okur et al. Stem Cell Research & Therapy (2019) 10:211  
<https://doi.org/10.1186/s13287-019-1316-8>

Stem Cell Research & Therapy

RESEARCH

Open Access

Osteopetrotic induced pluripotent stem cells derived from patients with different disease-associated mutations by non-integrating reprogramming methods

Fatma Visal Okur<sup>1,2\*</sup>, İnci Cevher<sup>1</sup>, Cansu Özdemir<sup>1</sup>, Çetin Kocafte<sup>1,3</sup> and Duygu Uçkan Çetinkaya<sup>1,2</sup>

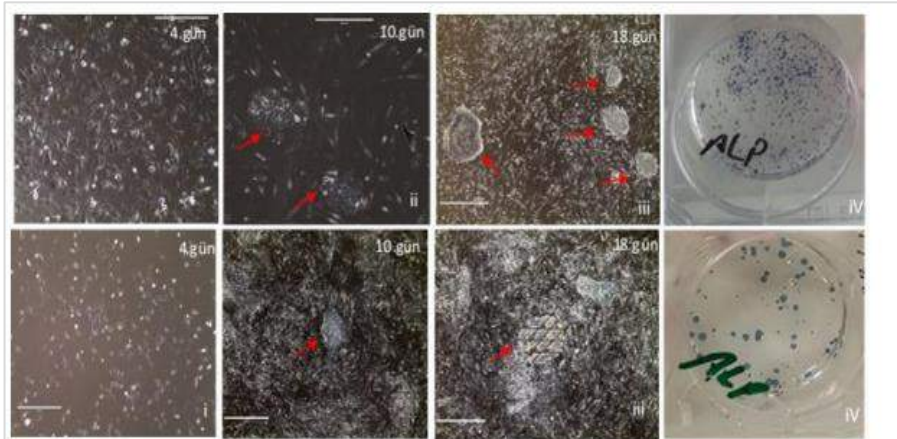
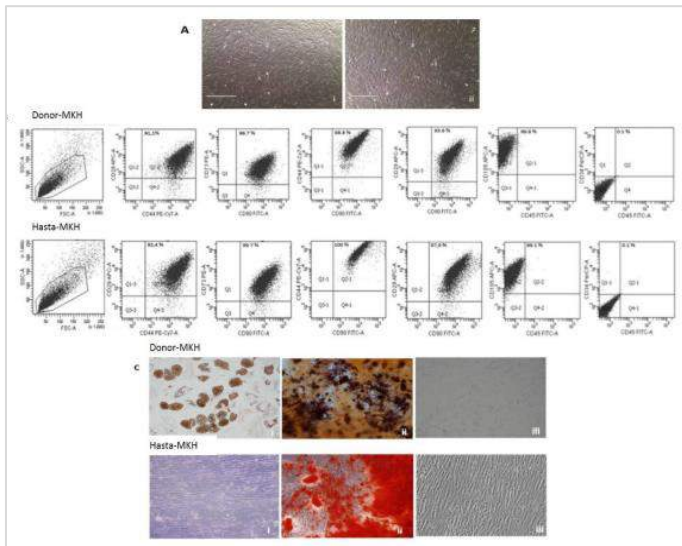




# iPS hücreler (uyarılmış pluripotent kök hücreler)

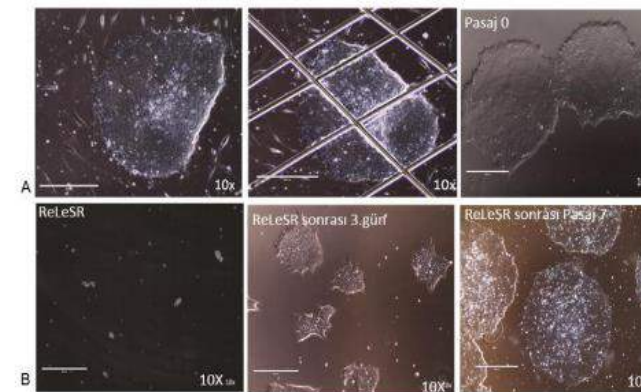


PEDI-STEM



**Şekil 4** Ki-MKH'lerinden UPKH koloni oluşum sürecinde hücre morfolojilerinde izlenen değişim (transdüksiyon sonrası-18.günler)

A) Donör MKH hücrelerinden-, B) Hasta-MKH hücrelerinden- UPKH eldesi. 4X büyüme



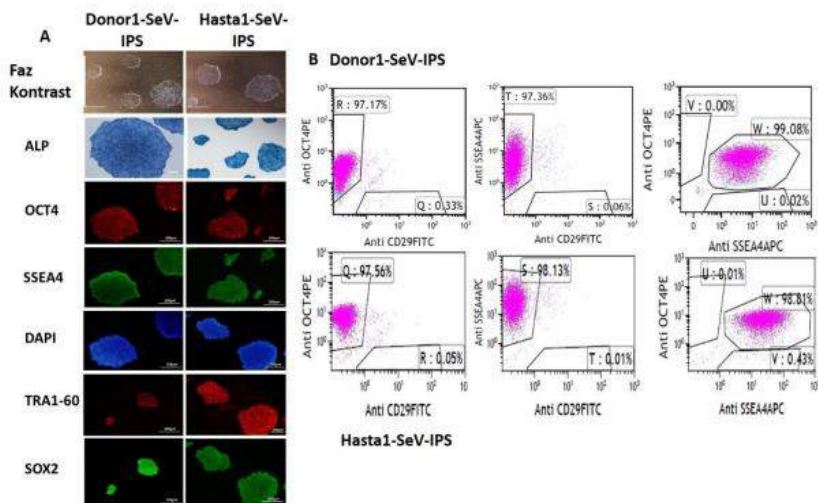
**Şekil 5** Koloni secimi ve ekspansiyon

A: Ki-MKH'lerinden elde edilen UPKH kolonilerinin mikrodiseksiyon yöntemi ile seçimi ve P0 kolonilerin gelişimi B: İleri pasajlardaki UPKH kolonilerinin ( $\geq$  P3) enzimatik olmayan yöntem ile

Başlangıç hücreler

Yeniden programlanma

iPS hücre kolonileri seçimi



**Tablo 2** UPKH pluripotensi gen ifadelerinin kat ifade değişim tablosu

	OCT3-4	Sox2	Nanog	c-Myc	Klf-4	REX-1	TERT-1	DNMT3b	CDH1	UTF-1	percentile
Pozitif Kontrol	1339	605	172	2.27	0.20	573	176	766	584	107	0.00
Negatif Kontrol	1	1	1	1.00	1.00	1	1	1	1	1	0.10
Donor 5	638	461	123	3.33	1.07	353	132	782	781	75	0.20
Donor 10	700	407	129	3.05	0.35	424	137	723	681	77	0.30
Donor 15	694	482	140	4.91	0.54	470	156	934	792	100	0.40
Hasta 5	513	330	95	1.53	0.49	238	119	327	548	48	0.50
Hasta 10	1204	386	104	1.72	0.14	325	118	310	828	26	0.60
											0.70
											0.80
											0.90
											1.00

iPS hücrelerin karakterizasyonu (IF ve Flow cyt) ----- Gen ifade analizleri

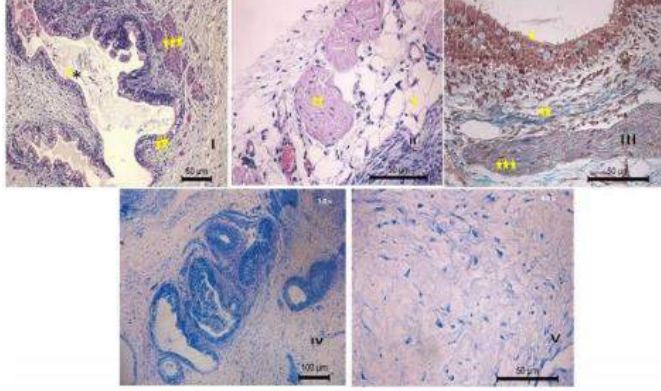


# iPS hücreler (uyarılmış pluripotent kök hücreler)

## Farklılaşma potansiyeli

in-vivo

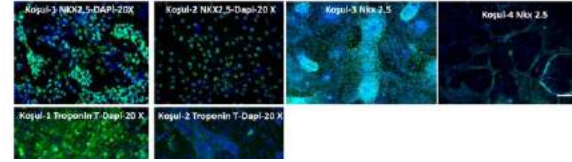
3 germ yaprağına farklılaşma (TERATOMA)



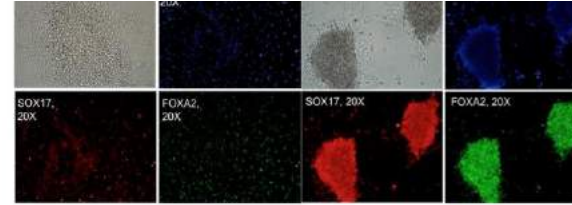
Şekil 11 Teratom kesitlerinin H&E ve immünohistokimyasal boyaması. sı. I. ve III. \* epitelial ve goblet hücreleri, \*\* Konnektif dokular, \*\*\* Düz kas, II. \* Epitelial ve goblet hücreleri, \*\* Periferik sinir, IV. Konnektif doku ve goblet hücreleri, V. Merkezi sinir Merkezi sinir sistemi gri madde. (i,ii. H&E, iii. Mallory Trichrom, iv,v. Toluidin)

in-vitro

Mezoderm(kardiak)



Endoderm (hepatik)

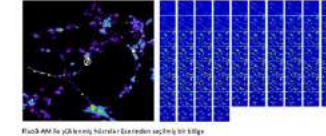


Şekil 21 Hepatik farklılaşma floresan mikroskop görüntüsü

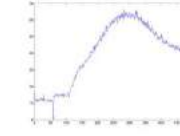
Ektoderm (nöron)



Şekil 14 Nöron Benzeri Hücreler

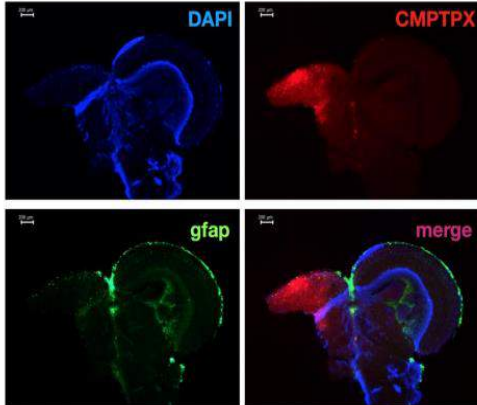


Flu3 AM ile uyarılmış nöronlar. Gösterilen açılış bir bölge

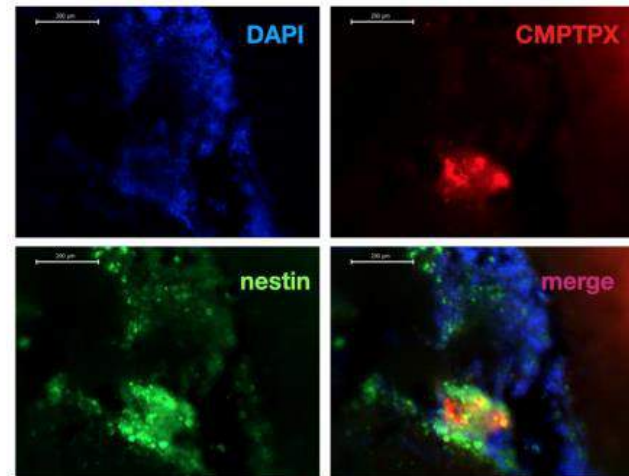


Şekil 15 Nöron Benzeri Hücrelerin Fonksiyonel Analiz Sonuçları (açılmış bölgenin 50. saniyede 3M KCl muamelesi sonrası kalsiyum spesifik sinyaline zamana göre değişimi)

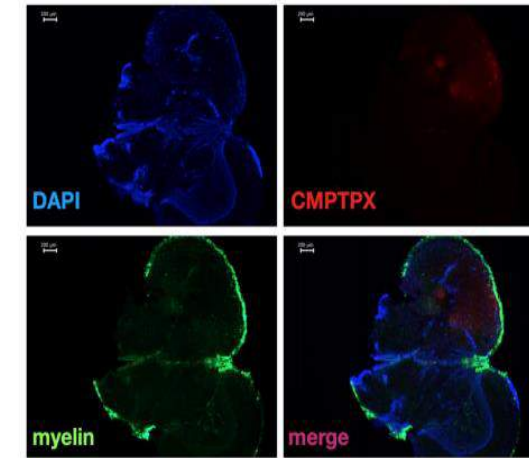
## Zebra balık deneyleri



Şekil 31 Zebra balığı beyin dokusu 1  
Kırmızı sinyal hücrelerimizi, uPKH'ları, boyadığımız CMTPX boyasından gelmekte. DAPI hücre çekirdeğini, yeşil ise immün boyamayı göstermektedir. GFAP ile boyanan bölgeler ile kırmızı sinyalin örtüşmediğini görüyoruz. Bu beklenen bir sonuçtur çünkü GFAP balık hücrelerinde gliaları boyamaktadır.



Şekil 32 Zebra balığı beyin dokusu 2  
Nestin ve kırmızı sinyalin tam olarak örtüşmediğini görüyoruz. (Nestin immature nöron işaretçisidir)



Şekil 33 Zebra balığı beyin dokusu 3  
Myelin sinyali ile kırmızı sinyalin üst üste geldiğini görüyoruz. Yine kırmızı sinyalin tek tarafta yoğunlaşması, tek taraflı hasar yapılması ile uyumlu bir sonuçtur.

## iPS hücrelerin klinik kullanımı ?

- iPS hücrelerin klinikte kullanımı riskli..
- Uzun süren ve genetik modifikasyon içeren lab aşamaları var
- Çok kapsamlı karakterizasyon ve kalite testleri gerekmektedir.
- Günümüzde sadece çok deneyimli merkezlerde (başta Japonya) ve çok az sayıda hasta içeren klinik araştırmalar yürütülmekte..




# iPS hücrelerin klinik uygulamaları

## JAPONYA (Keio Univ; CiRA, RIKEN, Osaka Univ)

- Yaşa bağlı makula dejenerasyonu ( İlk önce otolog , ardından allojenik iPS hücrelerden geliştirilen retina pigment epitel hücreleri)
- Allojenik korneal kök hücrelerin limbal kök hücre yetersizliği için kullanımı
- Kalp yetmezliğinde allojenik donörlerden iPS hücrelerden kardiomyozit geliştirilmesi
- Parkinson hastalığında Faz I/II çalışma dopamin prekürsör hücreler
- Otolog iPS hücrelerden platelet geliştirme
- Retinitis pigmentosa
- Spinal kord hasarı
- Artritlik bozukluklar
- Tip 1 diyabet onay için başvuru aşamasında.
- Kanser immünoterapisi

- iPS hücrelerden Natural Killer hücre üretimi (ABD, **Minnesota**)
- iPS hücrelerden Mez KH geliştirme ve GVHH da kullanımı (**Avustralya**) Faz II Cynata

## Klinik kullanım amaçlı iPSC hücre bankalama modelleri

iPSC Therapy Models	<b>One to One</b> 	<b>One to Many</b> 	<b>Many to Many</b> 
<b>Donor</b>	Self	Few super-donors	HLA matched
<b>No of lines</b>	1-3 clones	5-10 lines	> 100 lines
<b>Regulated by FDA BLA</b>	Yes	Yes	Yes
<b>Multiple products</b>	Yes	Yes	Yes
<b>Few tests and tracking issues</b>	Yes	More	Even More
<b>Longer time to therapeutic product</b>	Yes	Much shorter	Shorter
<b>Consent straightforward</b>	Yes	Burdensome	Burdensome
<b>Immune suppression</b>	No	High per patient	Intermediate
<b>Cost</b>	High/patient	Lowest	Intermediate



## Kök hücre ve hücresel tedaviler pazar payı

- Dünya çapında kök hücre pazar değeri 2017 de ~ 20 milyar dolar (*çoğunluğu klinik araştırmalar*) 2021'de beklenti >50 milyar dolar

- Yıllık büyüme hızı: Yıllık büyüme hızı %15;
- 2017-2021 beklenti %30  
(*NASDAQ/Dünya Teknoloji Borsası*)

- Kök Hücre genelinde son 5 yılda >30 kat büyüme olmuştur.

- >10 yıl içerisinde üstün teknolojiye sahip, sofistike, 3 boyutlu doku/organ geliştirilmesi ve tam organ rejenerasyonu sağlanması beklenmektedir.

## Kök hücre pazarında önemli yere sahip ülkeler

ABD, Japonya, Çin, Singapur,  
Kore, Avustralya.

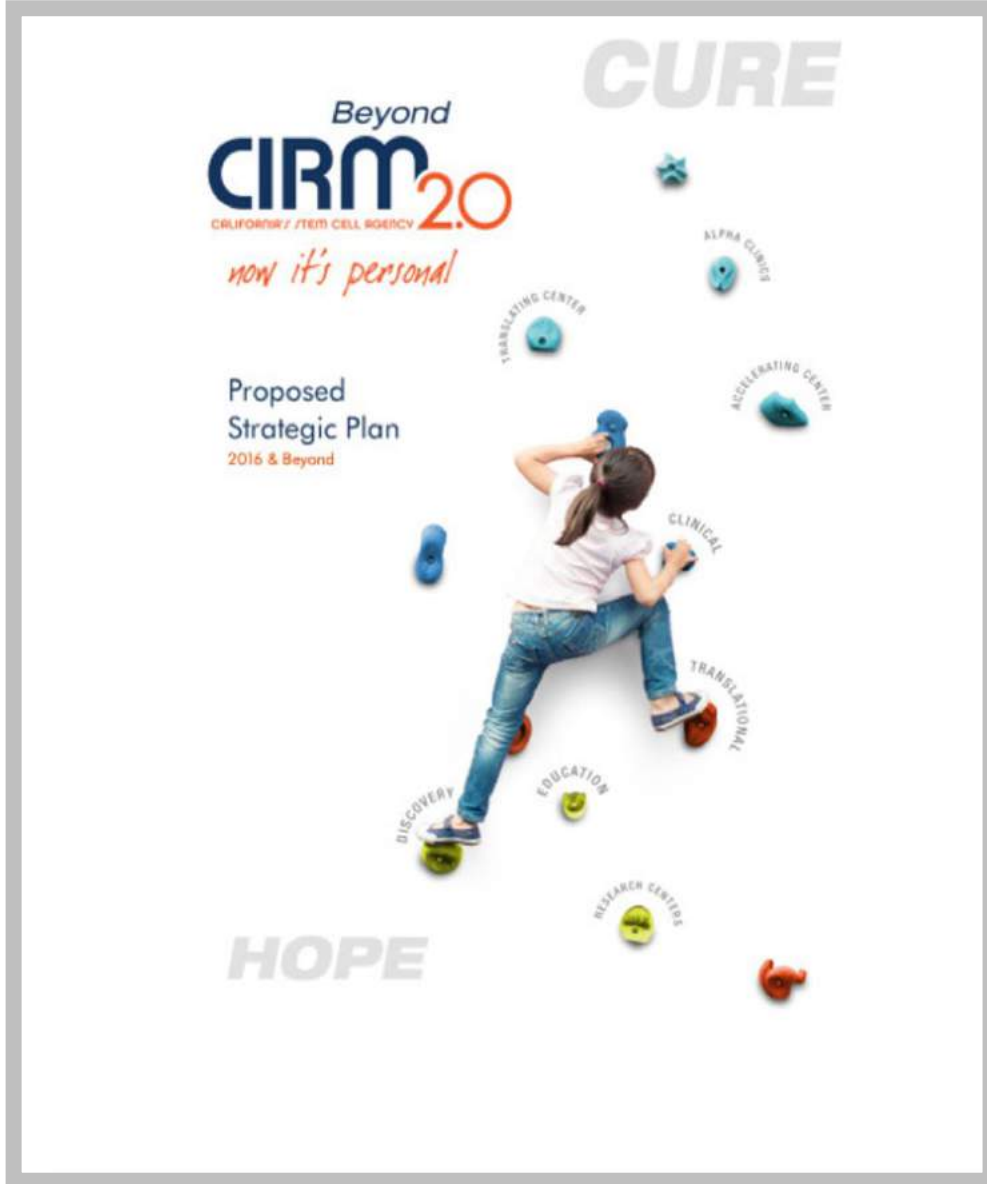
Dünya pazarının %60'ı A.B.D'de.

2021'de Avrupa ve Japonya'da  
büyüme hızının ABD'yi geçmesi  
öngörülüyor.

Global rejeneratif tıp pazarı



# California Institute of Regenerative Medicine (CIRM)



2004 yılında California eyaleti tarafından 3 milyar dolar yatırım yapılmış.

*Patients with  
«unmet medical  
needs»*

## Amaç:

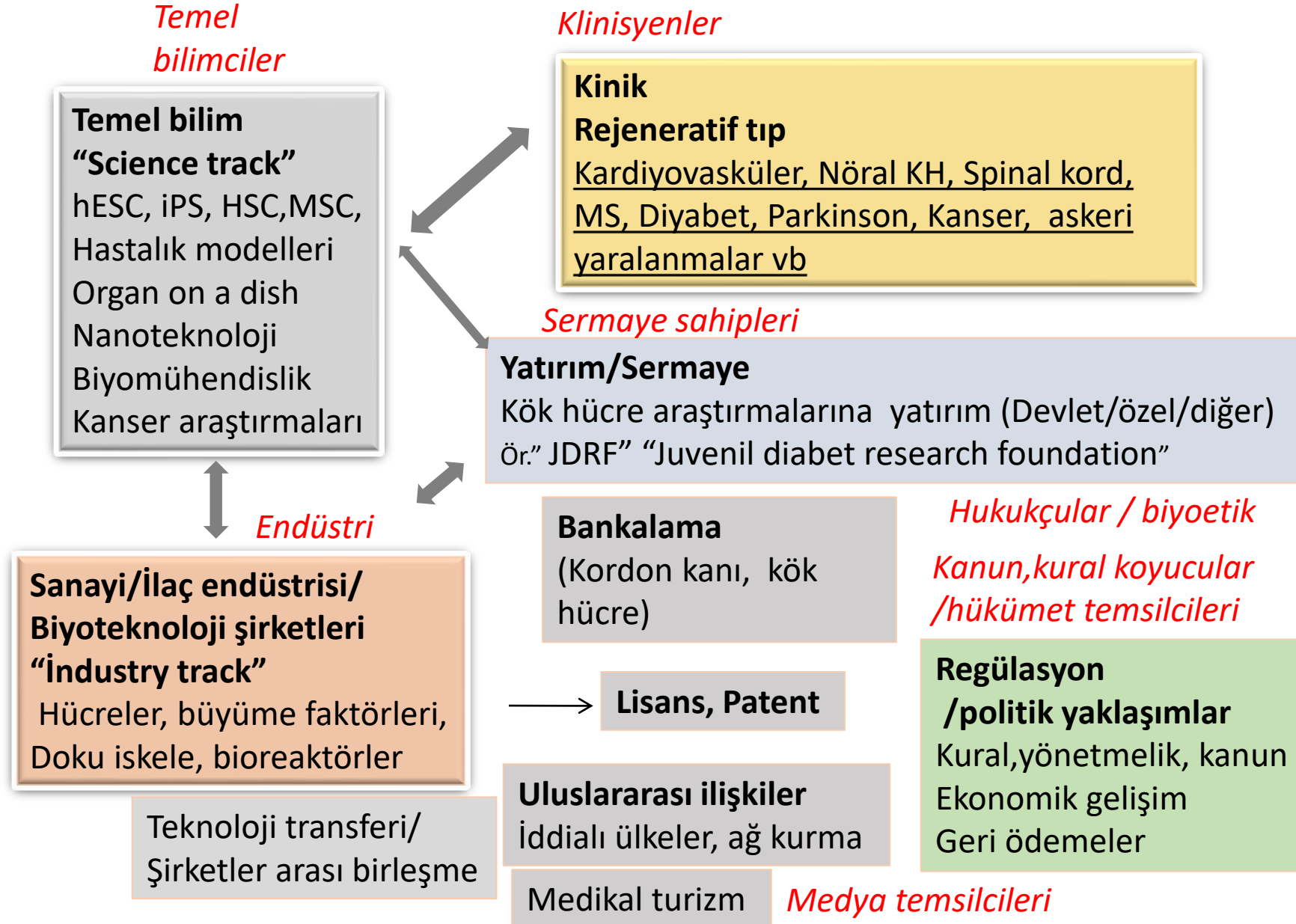
- California'nın rejeneratif tıpta lider olması
- Kök hücre uygulamalarını desteklemek
- Ekonomik getiri
- Sağlık harcamalarını düşürmek
- Kronik tedavilere alternatif

*Şu an dünyada lider kuruluş*

- Klinik araştırmalar Faz I-II, Faz II, Faz III
- Kanser, kan hastalıkları, nörolojik hst, böbrek hst, göz hst, diyabet, kardiyak, iskelet sistemi, otoimmün .....
- iPS hücre bankacılığı
- Ar-Ge faaliyetleri

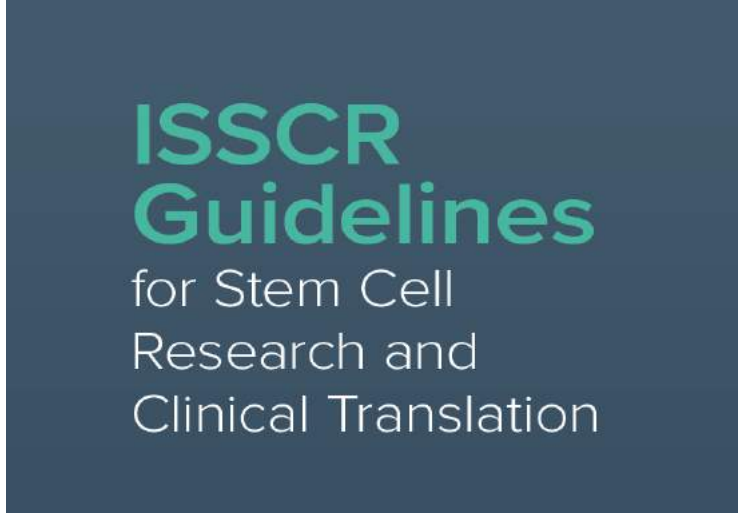
# DÜNYA KÖK HÜCRE ZİRVESİ

## «WORLD STEM CELL SUMMIT»



# International Society for Stem Cell Research ISSCR

Yeni rehber yayınlandı...  
(27 Mayıs 2021)



ISSCR Guidelines for Stem Cell Research and Clinical Translation

MAY 2021

www.isscr.org

ISSCR

## Önemli başlıklar

- İnsan embryo, embryonik kök hücre kültürleri, embryo modelleme (uzun süreli kültür; sofistike organ oluşturma)
- Hayvan-insan kimera. Erken dönem embryoya diğer türden hücre transferi. ör. domuzda insan kalbi üretimi.
- Kök hücreden yumurta ve sperm hücresi üretimi.
- «Genome editing»
- Organel değişimi

Tedavi amaçlı kullanım ????

Kötü kullanım ????

- *Etik değerler, din, inanç sistemleri, ahlaki değerler.*
- *Sınırlar?*  
(Hukuki, toplumsal)

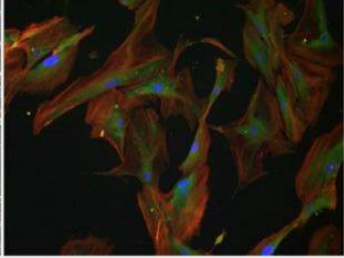
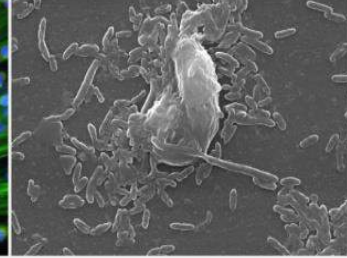
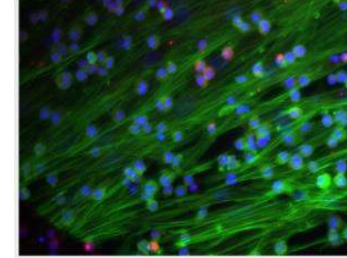
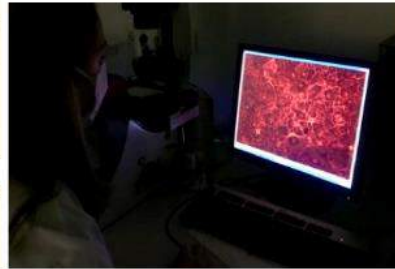
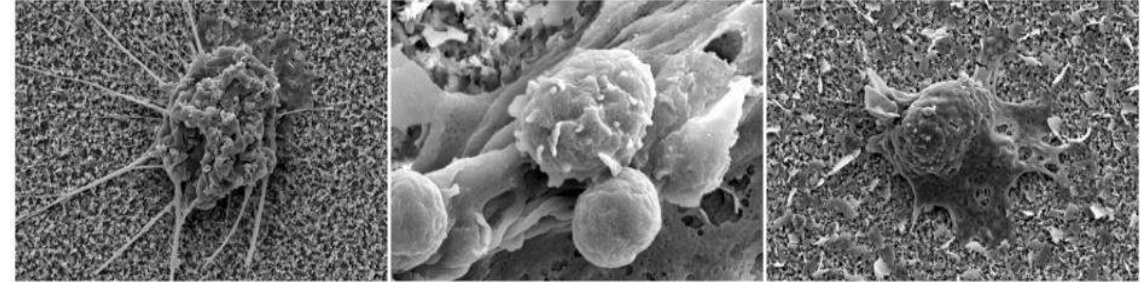


## ISSCR Mayıs 2021 «Guideline» kritik öneriler

CATEGORY 1	CATEGORY 2	CATEGORY 3
<p><b>1A</b> Exempt from review by a specialized oversight process</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Most <i>in vitro</i> pluripotent stem cell research</li> <li>• Most <i>in vitro</i> organoid research</li> <li>• Transfer of human stem cells into postnatal animal hosts</li> </ul>	<p><b>2</b> Reviewed by a specialized oversight process</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Procurement of embryos, or gametes for the creation of embryos, for <i>in vitro</i> research</li> <li>• Derivation of cell lines from human embryos</li> <li>• Genetic alteration of embryos or gametes</li> </ul>	<p><b>3A</b> Not allowed; currently unsafe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heritable genome editing</li> <li>• Transferring mtDNA-modified (not including MRT) embryos into a uterus</li> <li>• Using gametes differentiated from human stem cells for reproduction</li> </ul>
<p><b>1B</b> Reportable, but not typically reviewed by a specialized oversight process</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-integrated stem cell-based embryo models</li> <li>• <i>In vitro</i> culture of chimeric embryos (human cells into non-human embryos)</li> <li>• <i>In vitro</i> gametogenesis without fertilization or generation of embryos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>In vitro</i> culture of human embryos for research until the formation of the primitive streak or 14 days from fertilization, whichever occurs first</li> <li>• Human cells transplanted into nonhuman embryos that are gestated in a non-human uterus</li> <li>• Integrated stem cell-based embryo models</li> <li>• Transferring human embryos following MRT into a human uterus</li> </ul>	<p><b>3B</b> Not allowed: lacks compelling scientific rationale or is ethically concerning</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gestating human stem cell-based embryo models</li> <li>• Human reproductive cloning</li> <li>• Breeding human-animal chimeras where there may be human germ cells.</li> <li>• Transferring human-animal chimeric embryo(s) to a human or ape uterus</li> <li>• Transferring human embryo(s), irrespective of origins, to an animal uterus</li> </ul>

# Teşekkürler

Hacettepe Üniversitesi Kök Hücre Araştırma  
ve Uygulama Merkezi (PEDI-STEM)



Diyabette kök hücre uygulamaları



«Mesenchymal stem cell & Diabetes»  
> 70 klinik araştırma

Mesenchymal Stem Cells to Treat Type 2 Diabetes

Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Infusion for Initial Type 1 Diabetes Mellitus

Autologous Transplantation of Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Patients With Onset of Type 1 Diabetes

Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells injection For Diabetic Foot

Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Therapy for Diabetic Nephropathy

Efficacy and Safety of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Transplantation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

.....

.....

# Mezenkimal kök hücreler ve diyabet

## Öne çıkan konular

- Çoğunlukla **göbek kordonu** kökenli mez.KH kullanımı
- Otolog **kemik iliği** Mez KH ; **yağ dokusu** kökenli mez KH de var
- **T1D, T2D** her ikisinde de kullanılmış
- T1D **başlangıç.**
- **Diyabet vasküler komplikasyonları**  
(periferik vasküler hastalık, iskemi....)
- Diyabetik ayak
- Diyabetik retinopati
- Diyabetik nefropati
- Kütanöz yara tamiri (kollajen membran ile)
- Periferik nöropati
- Endotel disfonksiyonu: allo Mez KH



# Mezenkimal kök hücreler ve diyabet

## Uygulama

- Genellikle intravenöz, nadiren intrapankreatik
- Doz 0.5--3 milyon/kg birkaç hafta ara ile . En az 3 kez (3-6 kez)
- Etkinliği artırmak için Mez KH in-vitro uyarımı (hipoksi, VEGF ifadesinin artırılması)
- Farklı uygulamalar: Adacık hücre + Mez. KH ko transplantı ; Mez KH gen tedavisi  
Kemik iliği mononükleer hücre + Mez KH; otolog hematopoetik kök hücre +Mez KH
- Takipte: C peptid seviyeleri, insülin kullanımı, HbA1C
- Güvenlik iyi.
- Etkinlik orta/ iyi . Mekanizma: T2D- lokal mikroçevre modifikasyonu, beta hücrelere karşı otoimmün cevapta azalma, beta hücrelerin yerine konması)
- *Kordon kanı kullanımı: maliyet yüksek*
  - *Allojenik hücre kullanımı araştırılıyor*

# Diğer hücresel tedavi alternatifleri

## Stem Cell Educator (SCE) Therapy:

**T1D.** Hasta hücreleri (lenfosit, MN hücre, platelet) + adheran kordon kanı kök hücre ko-kültürü

(Kapalı sistem)

- Eğitilmiş otolog immün hücrelerin infüzyonu.
- Lokal ve sistemik immün modülasyon.
- Güvenli . HLA uyumuna gerek yok.
- C-peptit, HbA1C ve insülin kullanımında olumlu cevap. Otoimmünitede düzelme. Zhao et al 2012

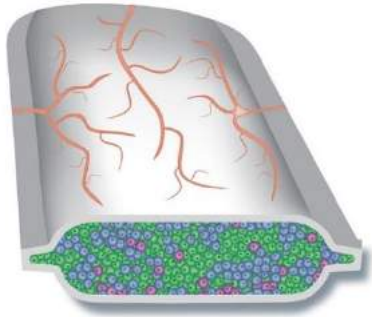
- 
- Pankreas transplantasyonu. İnvaziv kompleks cerrahi. Yaşam boyu potent immunosupresyon.
  - Adacık transplantasyonu: Minimal invaziv. İntraportal hepatik infüzyon. Multipl infüzyonlar.  
Zaman içerisinde insülin ihtiyacı.
  - Pankreatik hücrelerin kapsül içerisinde cilt altına implantasyonu. PEC-Direct™ .T1D. Faz I-II (Shapiro)

## iPS hücreler ve diyabette kliniğe dönük yaklaşımlar

- **Diyabetik retinopatide** diyabetik ve sağlıklı insan iPS hücrelerinden elde edilen mezodermal kök hücrelerin diyabetik rodent ve primatların vitreus kavitesine enjeksiyonu. Dejenere kapiller alanlarda endotel hücresi ve perisit hücre gelişimi ve damar oluşumunun incelenmesi. ABD: Alabama.
- **Fulminan T1D** iPS-hücrelerden insülin üreten hücrelerin eldesi ve sitokin maruziyetine aşırı duyarlılık ve apoptozis artışının incelenmesi. Yoshiya Hosokawa ve Shimomura et al.
- Hücre-biyomateryal etkileşimlerinin ve **aktin hücre iskeletinin desteği** ile insülin üreten beta hücreleri sayısının artırılması. Tip-1 diyabetli olan farelerin 1 yıldan fazla insülin üretimi (Millmann)
- iPS hücre kökenli beta hücrelere karşı atağın önlenmesi için «**lotus root shaped cell encapsulated construct** packaged with iPSC-derived beta cell»

# Pluripotent kök hücreler ve diyabet

- **Embryonik kök hücre:** A.B.D. T1D. Faz I/II.  
İnsan emb. kök hücrelerinden geliştirilen **pank progenitör**  
(nodal aktivin, wnt, ret acid, hedhehog, FGF, EGF, BMP, notch)
- Encaptra: hücrelerin immün sistemden korunması amacıyla hücrelerin enkapsüle edilmesi.  
«Encapsulated Cell Therapy» ViaCyte n=70 2021. Faz II. T1D. [NCT04678557](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04678557)



**VC-01 PEC-Encap ürünü.** Hasta dokuları ile iyi entegrasyon ve vaskülarizasyon sağlanmış. Kese içerisinde implante edilen hücrelere , dıştaki damarlardan besin maddeleri, proteinler, oksijen, glikoz, insülin ve diğer hormonların geçişi mümkün olmuş. İmmün hücrelerin implante eden hücrelerle teması önlenmiş, ve kök hücrelerin 2 yıl boyunca adacık hücrelere farklılaşabildiği gösterilmiş.