

BAĞIŞIKLIK SİSTEMİNİN YENİDEN KURULMASI NONMYELOABLATIF KÖK HÜCRE NAKLI

Prof. Dr. Ercüment Ovalı

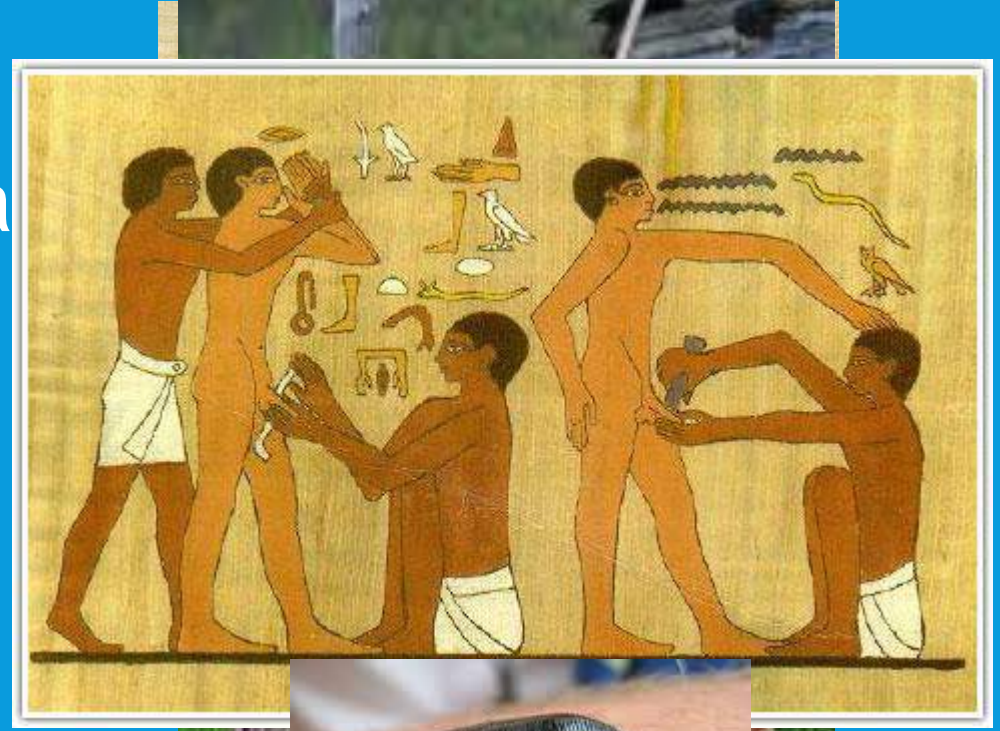
TÜBA Kök Hücre Kurul Üyesi

Acibadem LabCell Hücresel tedavi ürünleri ve

Kordon kanı Bankası Koordinatörü

TIBBİ SAĞALTIMIN TEMEL UNSURLARI

Kimyasal Ajanlar,
Cerrahi uygulamalar
Psikişik yaklaşımlar
Fiziksel ajanlar,
Biyolojik moleküller



SAĞALTIMDA YENİ BİR SEÇENEK



Ve Rab Tanrı Adam'ın üzerine derin bir uyku getirdi

Ve o uyudu

Ve onun kaburga kemiklerinden birini aldı

Ve yerini etle kapladı

Ve Rab Tanrı, Adamdan aldığı kaburga kemiğinin içindeki etten bir kadın yaptı

Ve onu adama getirdi.

Ve adam dedi:

Şimdi bu benim kemiklerimden kemik ve etimden ettir.

Genезis/Tevrat

İLK BİLİMSEL ÖRNEKLER

- İlk Başarılı Kan Nakli:
- Dr. Blundell 1818



İLK BİLİMSEL ÖRNEKLER

- İlk Başarılı Kök Hücre Nakli
Dr Donald Thomas 1955



İMMÜNOLOJİK HASTALIKLARIN SINIFLAMASI

Horror autotoxicus: Literally, the horror of self-toxicity.

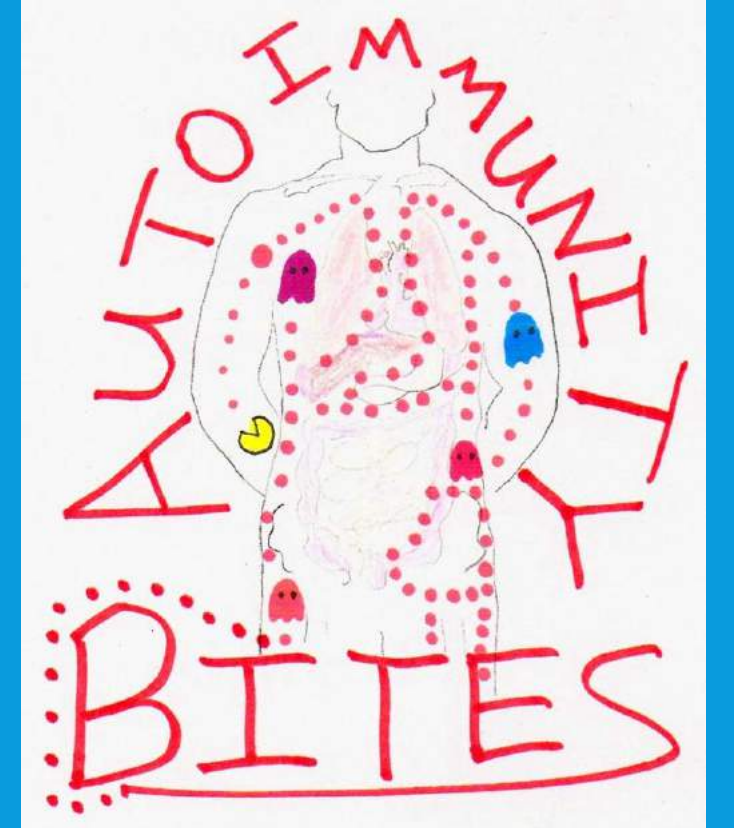
Paul Ehrlich (1854-1915)



İMMÜNÖLOJİK HASTALIKLARIN SINIFLAMASI

Otoimmünite

1950'li yıllara kadar Tıpta çok tartışılmayan bu tablo, özellikle 1960'lı yıllardan sonra çokça tartışılmaya başlandı



İMMÜNÖLOJİK HASTALIKLARIN SINIFLAMASI

Otoimmünite

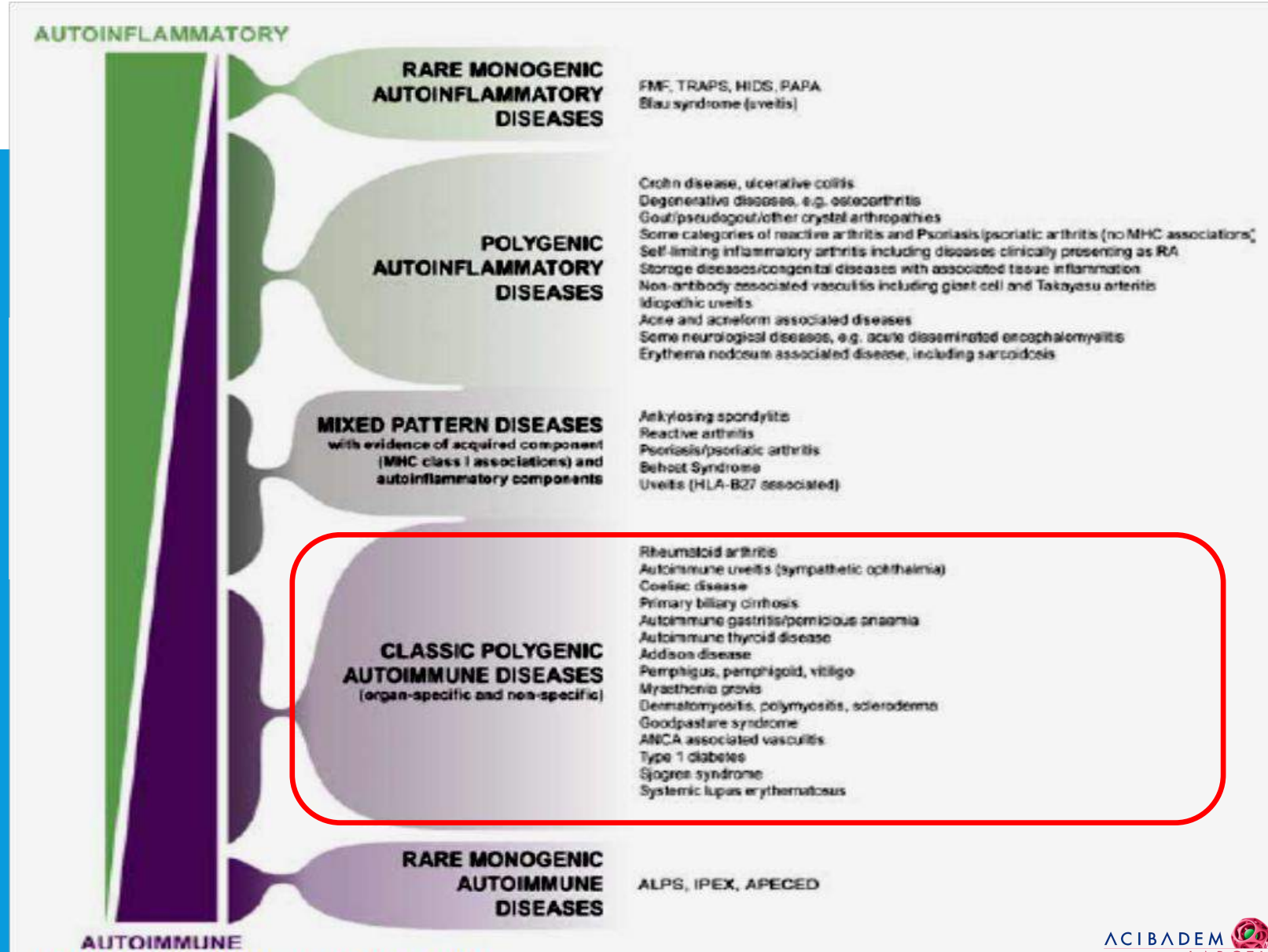
Ve kısaca immün tolerans yetmezliği olarak tanımlandı

| Disease | Gene | Mechanism |
|---|------------------|--|
| APS-1 (Autoimmune polyglandular syndrome type 1) | <i>AIRE</i> | Decreased expression of self-antigens in the thymus, resulting is a defect in negative selection |
| IPEX (Immunodysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked) | <i>FOXP3</i> | Decreased generation of Tregs |
| ALPS (autoimmune lymphoproliferative syndrome) | <i>FAS, FASL</i> | Failure of apoptotic death of self reactive T or B cells |

İMMÜNOLOJİK HASTALIKLARIN SınıFLAMASı

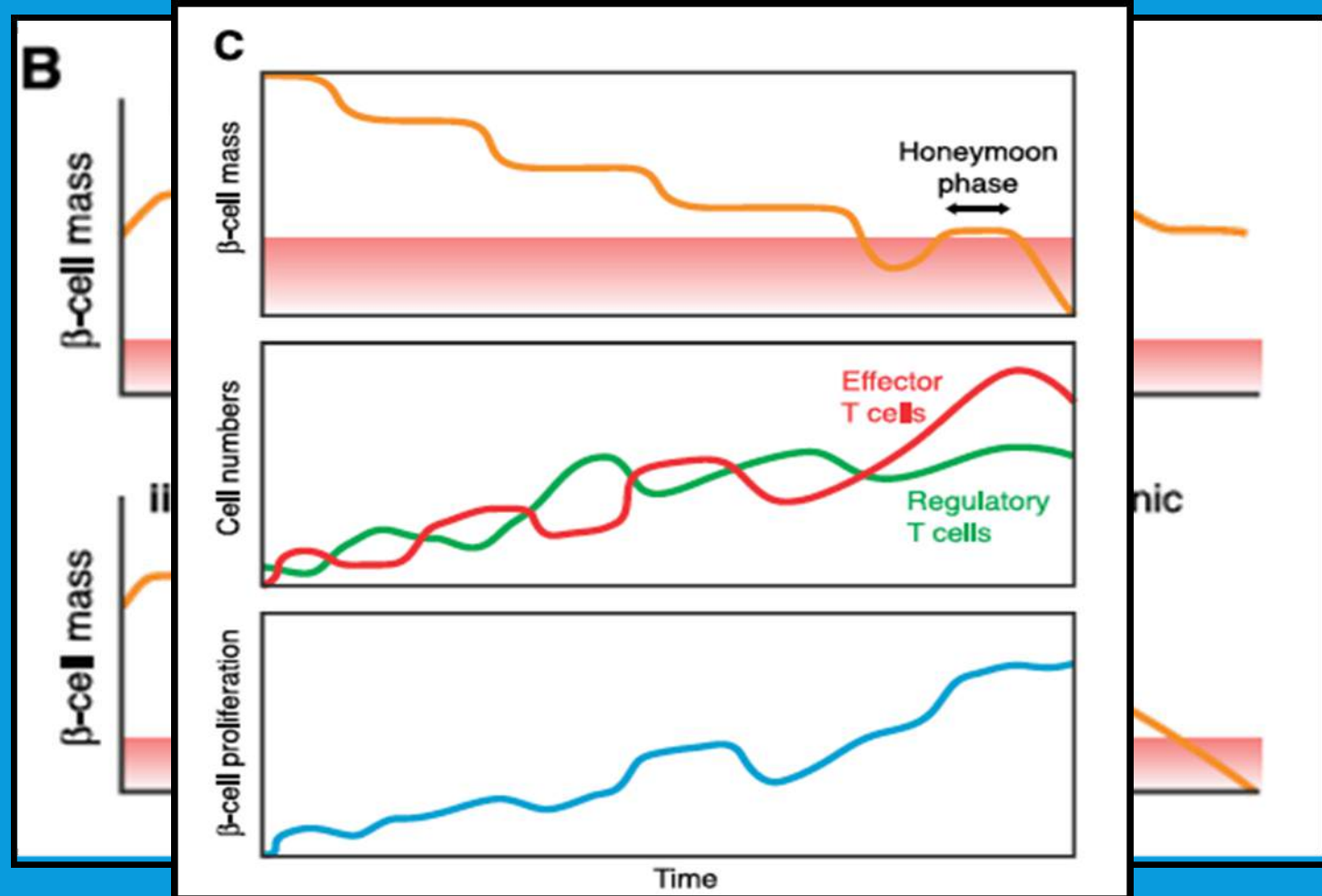
Otoimmünite

Otoinflamasyon



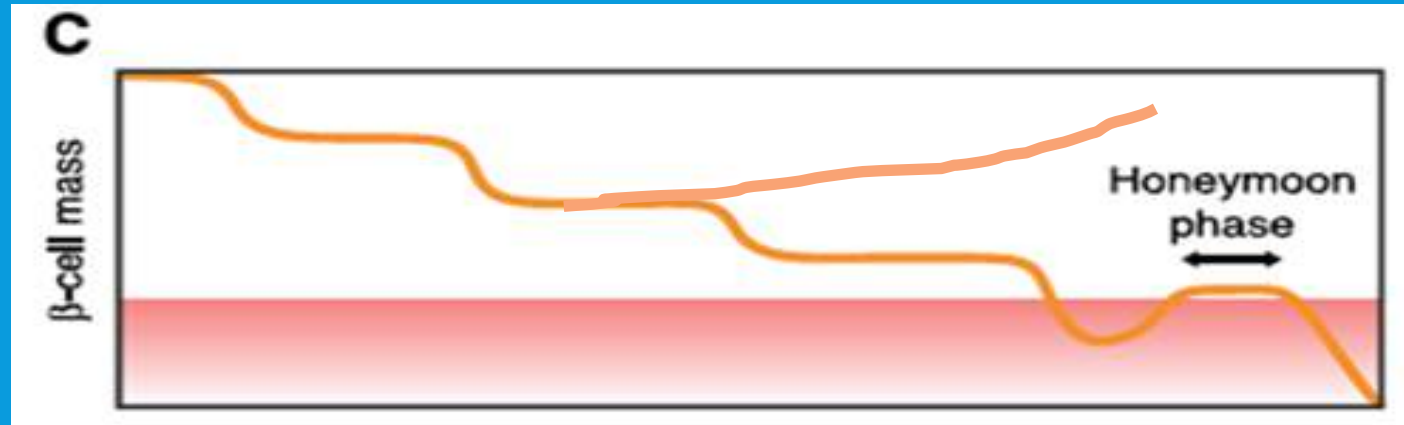
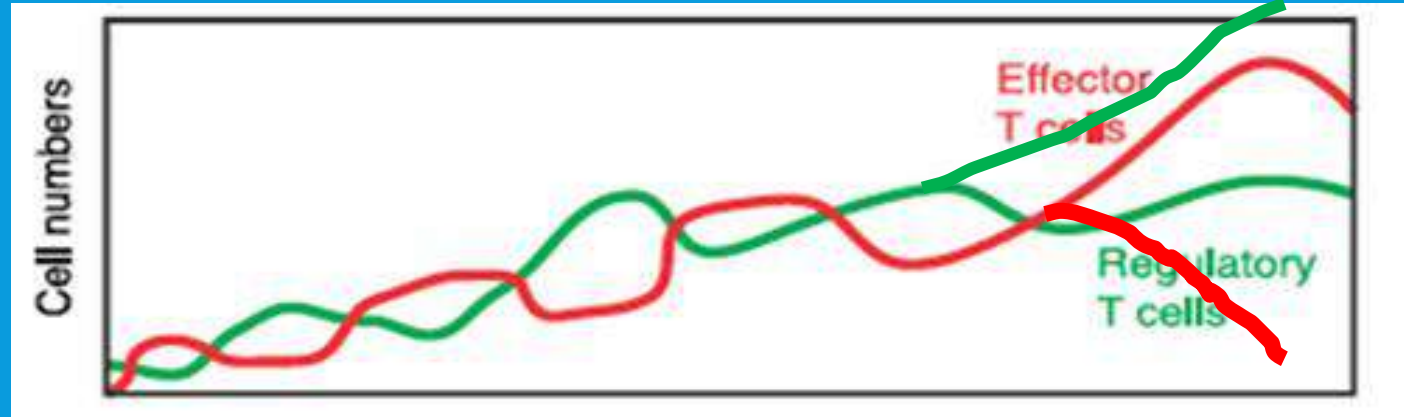
TIP I DIYABETİN PATOGENEZİ

- Genetik yatkınlığın olduğu kronik otoimmün bir hastalık
- >%85 olguda islet cellere karşı antikor söz konusudur ve bu antikorların çoğu da pankreatik beta hücreleri içerisinde bulunan glutamik asit dekarboksilaza karşıdır(GAD)
- Bir çok hastada da insülin antikorları da söz konusudur.



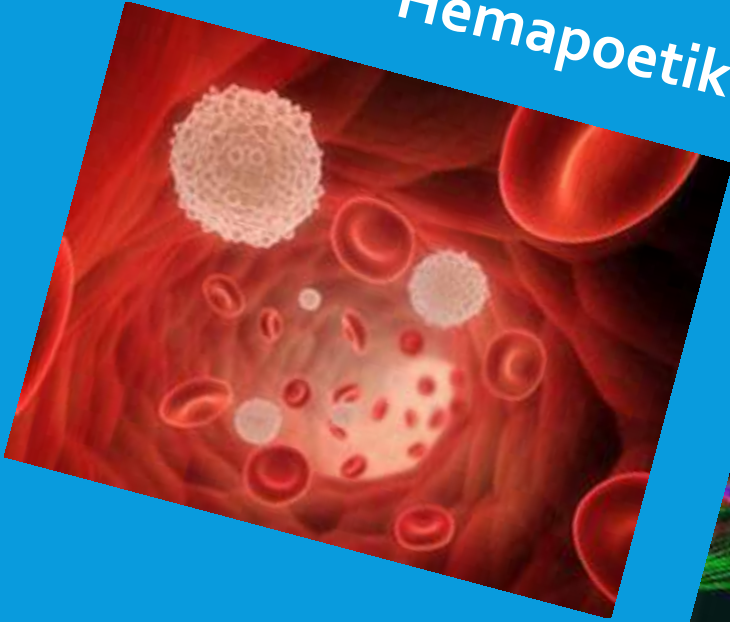
BU GIDIŐ DEĐIŐTIREBİLİR Mİ?

- İmmün yeniden yapılanma
- Rejenerasyon

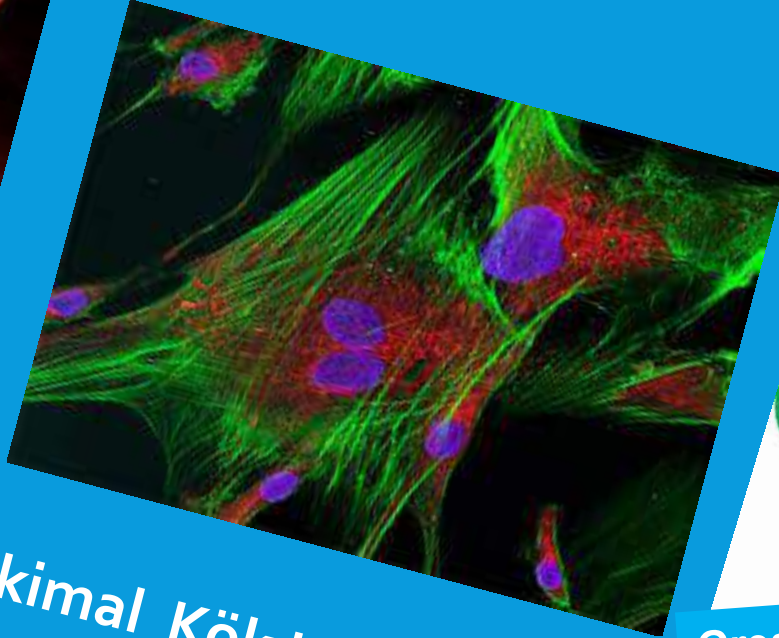


TIP I DIYABETİN TEDAVİSİ VE KÖK HÜCRELER

Hemapoetik Kök Hücreler



Embriyonel Kök Hücreler, iPS



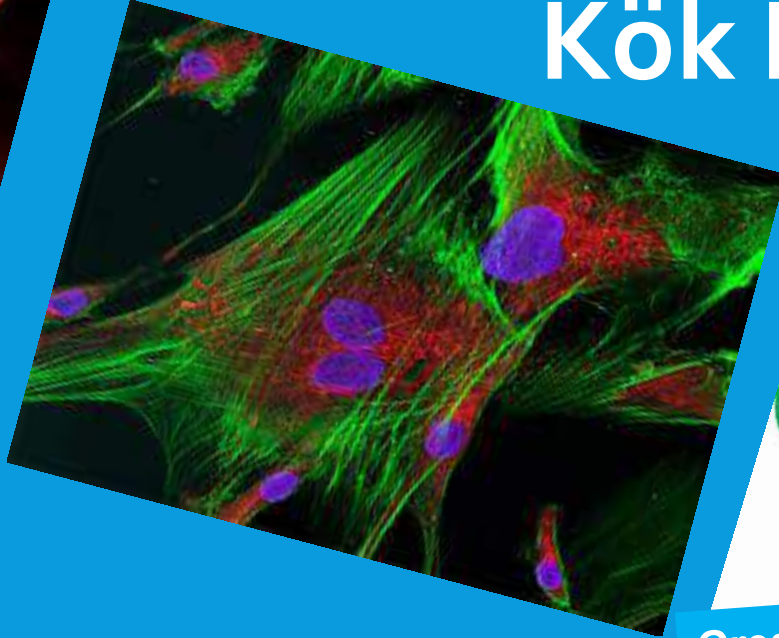
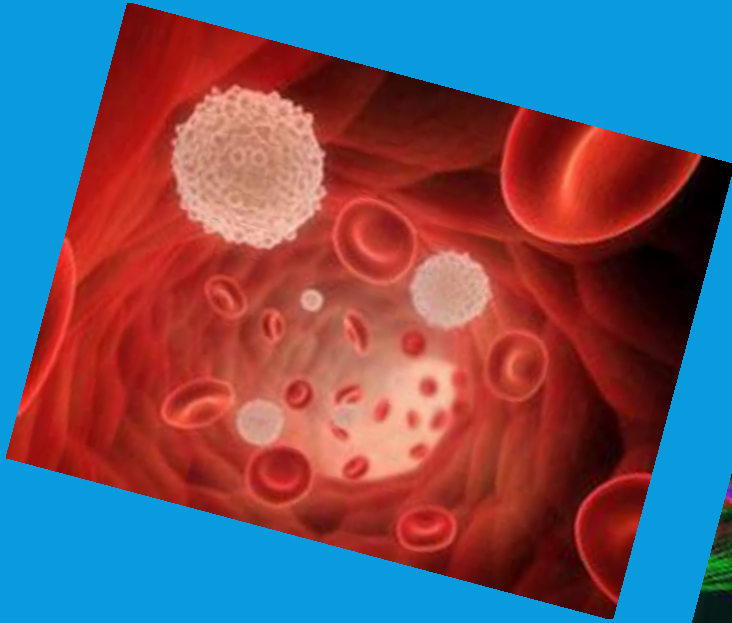
Mezenkimal Kök Hücreler

Great News: FDA Nod For
ViaCyte IND of Diabetes
Stem Cell-Based Product

 VIACYTE

TIP I DIYABETİN TEDAVİSİ VE KÖK HÜCRELER

Hematopoetik Kök Hücreler



Great News: FDA Nod For
ViaCyte IND of Diabetes
Stem Cell-Based Product

 VIACYTE

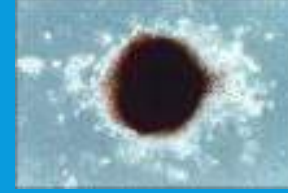
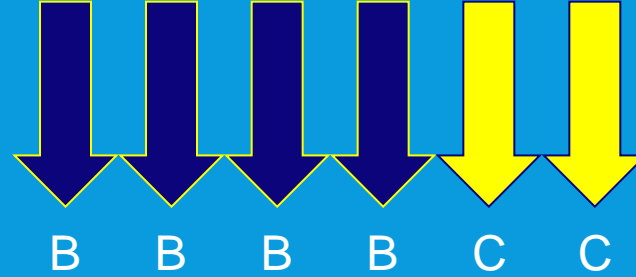
OTOİMMÜN HASTALIKLARDA NEDEN KÖK HÜCRE NAKLI?

Otoreaktif hücrelerin yüksek doz kemoterapi ile yok edilmesi

Yeni oluşacak naiv immün sistem hücrelerin self toleran olmaları

Kök hücre nakli ile rejenerasyonun desteklenmesi

İMMÜN YENİDEN YAPILANMA OTOLOG KÖK HÜCRE NAKLI



Büyüme faktör desteği

Antimikrobiyal Tedavi

Kök Hücrenin Toplanması

Hazırlık Tedavisi

Nakil Günü
Gün 0

12-18 gün. Engraftman

Myeloablative

Non Myeloablative

HAZIRLAMA REJIMLERI

Myeloablatif Rejim:

Özellikle kanser tedavisinde tercih edilen kök hücrede yok eden yüksek sitotoksiteye sahip rejimlerdir.

Nonmyeloablatif Rejimler:

Stem hücrenin korunduğu rejimlerdir.
(NMA, RIC, Mini Transplant)

| Avantaj | Dez avantaj |
|--|-------------------------|
| Daha etkin tümör redüksiyonu | Yüksek İlaç Toksikitesi |
| Allogeneik Nakillerde rejeksiyon olasılığını azaltır | Artmış GVHD, |
| Düşük NTRM | Yüksek TRM |

| Avantaj | Dez avantaj |
|-----------------------------|--|
| Daha az Sitotoksite | Yüksek relaps riski |
| Daha kısa sürede engraftman | Özellikle invivo-ATG ve Ex vivo deplezyon önemli bir sorunudur |
| Düşük TRM | Yüksek NTRM |

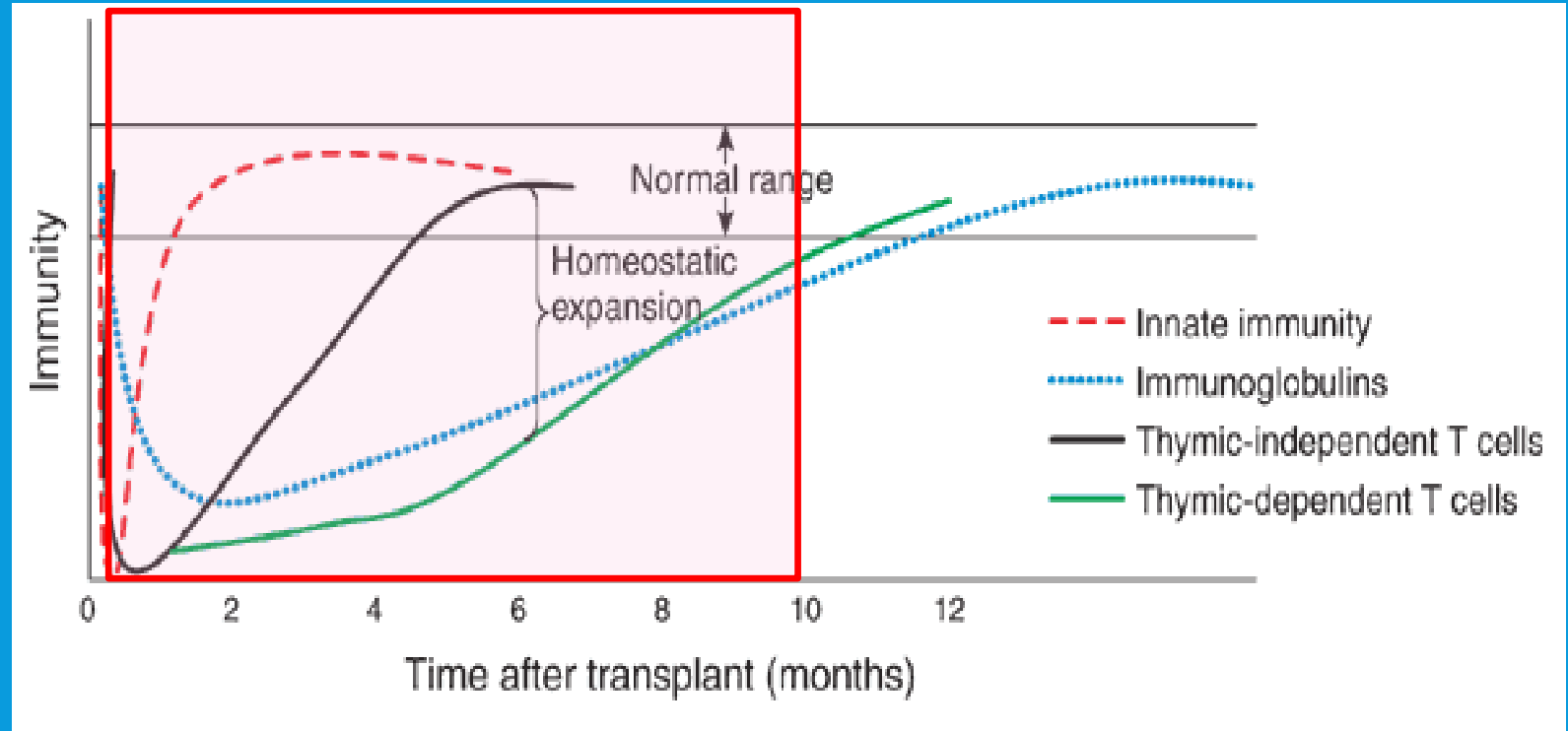
POST TRANSPLANT SORUNLAR

Engraftman
yetmezliği

ilaç toksiteleri

Enfeksiyonlar,

Relaps



Nature Medicine **11**, 1162 - 1163 (2005)

POST TRANSPLANT SORUNLAR

Otoimmün hastalıklarda daha etkin sonuç almak için hastalığın relapsına neden olabilecek memori T ve B hücrelerinin kök hücreden ayırmak için yapılan

CD34 pozitif seleksiyon veya

T hücre deplesyon çalışmaları

iki nedenden ötürü iyi sonuç vermemişlerdir.

a. Artmış engarftman yetmezliği

b. Uzamış enfeksiyona eğilim ve özellikle tehlikeli viral enfeksiyon atakları

[Mol Immunol](#). 2009 Nov;47(1):46-51. doi: 10.1016/j.molimm.2008.12.029. Epub 2009 Feb 8.

Autologous T cell depleted haematopoietic stem cell transplantation in children with severe juvenile idiopathic arthritis in the UK (2000-2007).

Abinun M¹, Flood TJ, Cant AJ, Veys P, Gennery AR, Foster HE, Friswell M, Baildam E, Davidson J, Southwood TR, Livermore P, Wedderburn LR.

OTOİMMÜN HASTALIKLARDA OKİT VERİLERİ

Uygulanan Hastalıklar:

SS,MS, Crohn, SLE, RA,RJIA; CIDP

Kök Hücre toplama rejimi

Cyclofosfamid 1-4 gr/m² + G-CSF

Hedef Kök Hücre

2-4 x 10⁶/kg CD34

İndüksiyon rejimi

Cyclofosfamid/BEAM+ATG ± CD34 selett.

Post Transplan Tedavi

Profilaktik antibiotik ve G-CSF

N: 450 , Yaş ortalaması : 46

| Sonuçlar | % |
|--|----|
| Cevap Oranı | 81 |
| 3 yıllık kalıcı cevap oranı | 71 |
| Toplam mortalite | 12 |
| Transplant ile ilişkili mortalite | 7 |
| Hastalık progresyonuna bağlı mortalite | 5 |

ACIBADEM KOZYATAĞI OKIT DENEYİMİ

Uygulanan Hastalıklar:

NHL,MM, ALL,AML, Testis ca

Kök Hücre toplama rejimi

Cyclofosfamid 1-4 gr/m² + G-CSF

Hedef Kök Hücre

2-4 x 10⁶/kg CD34

İndüksiyon rejimi

BEAM/ HD Melphelan

Post Transplan Tedavi

Profilaktik antibiotik ve G-CSF

| Parametre | sonuçlar |
|--|----------|
| Hasta sayısı | 97 |
| Yaş | 51 |
| Toplam 1 yıllık mortalite | 6 |
| Transplant ile ilişkili mortalite | 2 |
| Hastalık progresyonuna bağlı mortalite | 4 |

OKİT VERİLERİ

| Otoimmün hastalıklarda OKİT Sonuçları | % |
|--|----|
| Cevap Oranı | 81 |
| 3 yıllık kalıcı cevap oranı | 71 |
| Toplam mortalite | 12 |
| Transplant ile ilişkili mortalite | 7 |
| Hastalık progresyonuna bağlı mortalite | 5 |

| Malignensilerde OKİT sonuçları | sonuçlar |
|--|----------|
| Hasta sayısı | 97 |
| Yaş | 51 |
| Toplam 1 yıllık mortalite | 6(%6,1) |
| Transplant ile ilişkili mortalite | 2(%2.06) |
| Hastalık progresyonuna bağlı mortalite | 4 |

Daha yaşlı hasta grubunda yapılmasına rağmen TRM'nin bizde daha az olmasının nedeni hastalarda end-organ hasarının düşük ve ATG kullanılmasına bağlanmıştır.

TIP I DIYABETTE YAPILAN NMA-OTOLOG TRANSPLANT VERILERI

Hastalar:

GAD Ab pozitif 6 haftalık tanı sonrası 23 hasta NDKA

Kök Hücre toplama rejimi

Cyclofosamid 1-4 gr/m² + G-CSF

Hedef Kök Hücre

3×10^6 /kg CD34

İndüksiyon rejimi –NMA!!!!!!!

200mg/kg Cyc, 4 mg/kg ATG

Post Transplan Tedavi

Profilaktik antibiotik ve G-CSF

C-Peptide Levels and Insulin Independence Following Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Mellitus

JAMA, April 15, 2009—Vol 301, No. 15

Carlos E. B. Couri, MD, PhD
Maria C. B. Oliveira, MD
Ana B. P. L. Stracieri, MD, PhD
Daniela A. Moraes, MD
Fabiano Pieroni, MD, PhD
George M. N. Barros, MD
Maria Isabel A. Madeira, MD
Kelen C. R. Malmegrim, PhD
Maria C. Foss-Freitas, MD, PhD
Belinda P. Simões, MD, PhD
Edson Z. Martinez, PhD
Milton C. Foss, MD, PhD
Richard K. Burt, MD
Júlio C. Voltarelli, MD, PhD

Hastalar 58 hafta izleniyor

Tüm grupta hbA_{1c} < % 7, C pep 225ng/ml dan 785 ng/ml' a yükseliyor

12 hasta insülin free kalıyor

TIP I DIYABETTE YAPILAN NMA-OTOLOG TRANSPLANT VERILERI

Hastalar:

GAD Ab pozitif 6 haftalık tanı sonrası 8 hasta NDKA

Kök Hücre toplama rejimi

Cyclofosfamid 1-4 gr/m² + G-CSF

Hedef Kök Hücre

3×10^6 /kg CD34

İndüksiyon rejimi –NMA!!!!!!!

200mg/kg Cyc, 4 mg/kg ATG

Post Transplan Tedavi

Profilaktik antibiotik ve G-CSF

Independence of exogenous insulin following immunoablation and stem cell reconstitution in newly diagnosed diabetes type I.

Snarski E, et al. Bone Marrow Transplant. 2011 Apr;46(4):562-6.

Hastalar 1 yıl izleniyor

Tüm grupta hbA_{1c} < %12.3 den ilk 3 ayda 5.6 ve 6 ayda

%6.2 ye iniyor, C pep yükseliyor

7 hasta acarbose desteği ile insülin free kalıyor

TIP I DIYABETTE YAPILAN NMA-OTOLOG TRANSPLANT VERILERI

Hastalar:

GAD Ab pozitif 6 haftalık tanı sonrası 13 hasta NDKA

Kök Hücre toplama rejimi

Cyclofosamid 1-4 gr/m² + G-CSF

Hedef Kök Hücre

3×10^6 /kg CD34

İndüksiyon rejimi –NMA!!!!!!!

200mg/kg Cyc, 4 mg/kg ATG

Post Transplan Tedavi

Profilaktik antibiotik ve G-CSF

Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Modulates Immunocompetent Cells and Improves β -Cell Function in Chinese Patients with New Onset of Type 1 Diabetes

J Clin Endocrinol Metab, May 2012, 97(5):1729–1736

Lirong Li,* Shanmei Shen,* Jian Quyang, Yun Hu, Limin Hu, Weijuan Cui, Ning Zhang, Yu-zheng Zhuge, Bing Chen, Jingyan Xu, and Dalong Zhu

Hastalar 54 ay izleniyor

11 hastada hbA1C azalıyor, C pep yükseliyor

3 hasta insülin free kalıyor

TIP I DIYABETTE YAPILAN NMA-OTOLOG TRANSPLANT VERILERI

Hastalar:

GAD Ab pozitif 6 haftalık tanı sonrası 28 hasta

Kök Hücre toplama rejimi

Cyclofosamid 1-4 gr/m² + G-CSF

Hedef Kök Hücre

3×10^6 /kg CD34

İndüksiyon rejimi –NMA!!!!!!!

200mg/kg Cyc, 4 mg/kg ATG

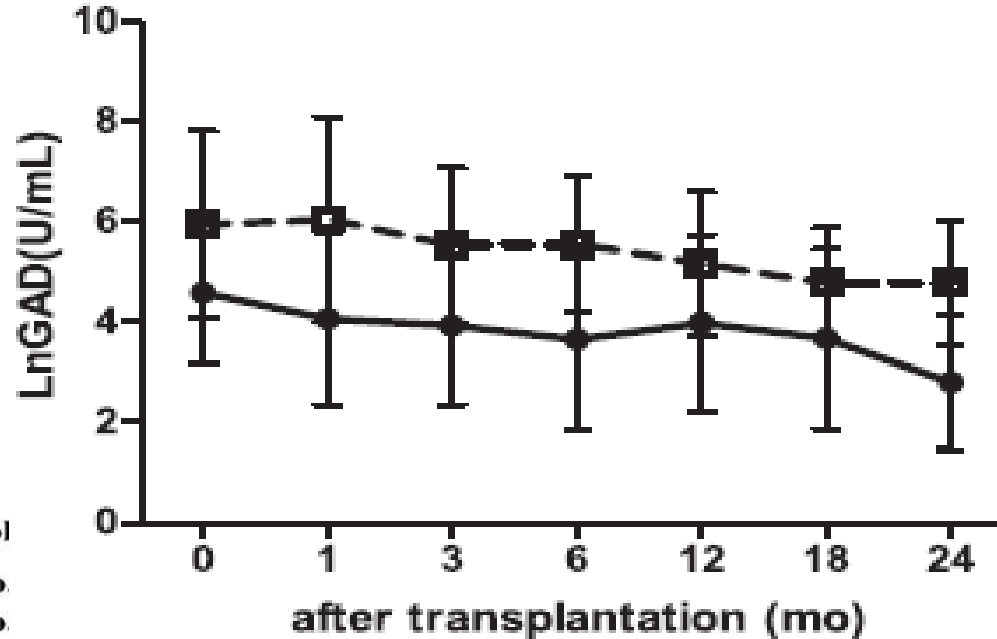
Post Transplan Tedavi

Profilaktik antibiotik ve G-CSF

Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Influences Complete Remission After Treatment With Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adolescents With Type 1 Diabetes

WEIQIONG GU, *Diabetes Care* 35:1413–1419, 2012

Hastalar
%53
DKA



iken

TIP I DIYABETTE YAPILAN NMA-OTOLOG TRANSPLANT VERILERI

Hastalar:

GAD Ab pozitif 6 haftalık tanı sonrası 65 hasta

Kök Hücre toplama rejimi

Cyclofosamid 2 gr/m² + G-CSF

Hedef Kök Hücre6

5.8×10^6 /kg CD34

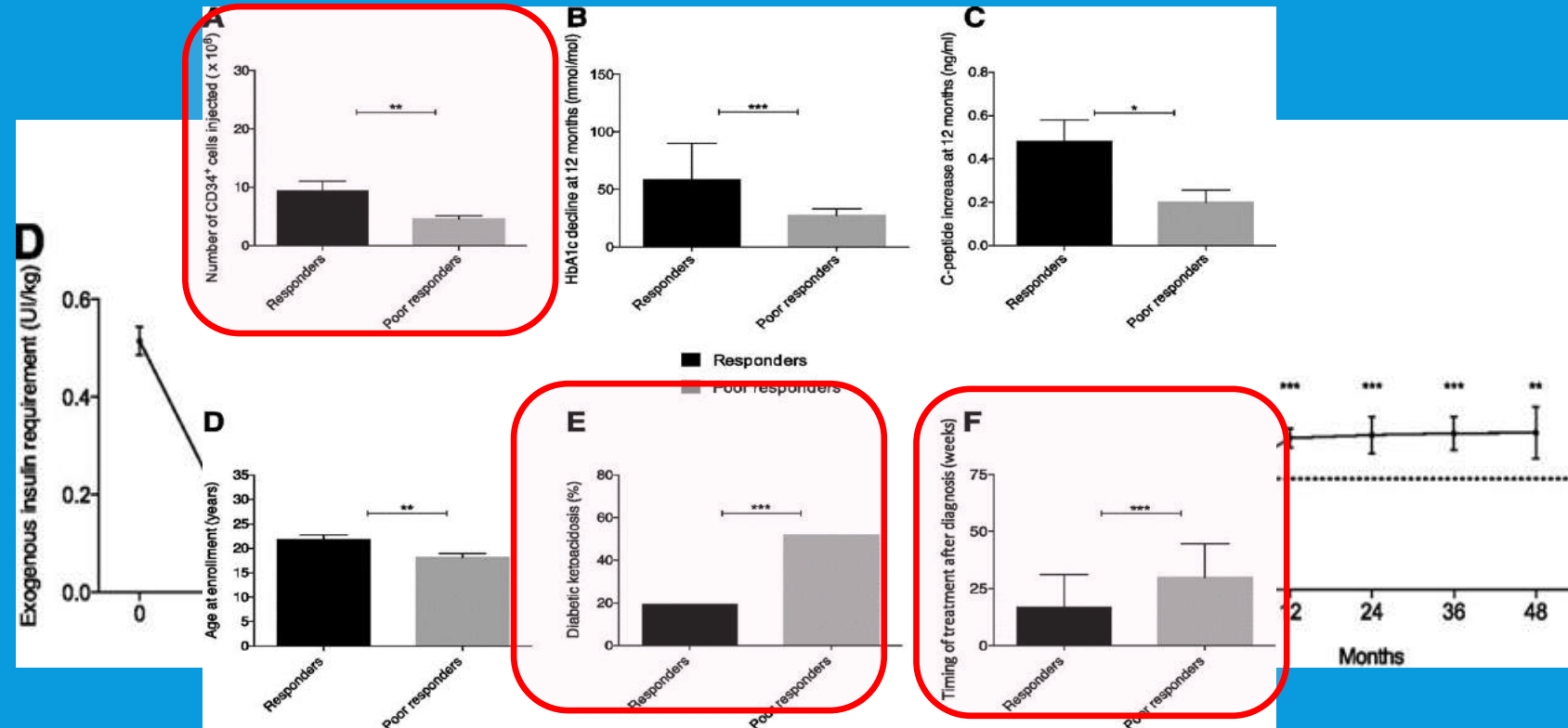
İndüksiyon rejimi –NMA!!!!!!!

200mg/kg Cyc, 3 mg/kg ATG

Post Transplan Tedavi

Profilaktik antibiotik ve G-CSF

Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in New-Onset Type 1 Diabetes: A Multicenter Analysis
Francesca D'Addio¹, et al. Diabetes. 2014 Sep;63(9):3041-6.



TIP I DIYABETTE YAPILAN NMA-OTOLOG TRANSPLANT VERILERI

Hastalar:

GAD Ab pozitif 6 haftalık tanı sonrası 65 hasta

Kök Hücre toplama rejimi

Cyclofosamid 2 gr/m² + G-CSF

Hedef Kök Hücre6

5.8 x 10⁶/kg CD34

İndüksiyon rejimi –NMA!!!!!!!

200mg/kg Cyc, 3 mg/kg ATG

Post Transplan Tedavi

Profilaktik antibiotik ve G-CSF

Autologous Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell Transplantation in New-Onset Type 1 Diabetes: A Multicenter Analysis
Francesca D'Addio¹, et al. Diabetes. 2014 Sep;63(9):3041-6.

Ancak çalışmanın önemli bir diğer bulgusunda **%52** oranında önemli komplikasyon gelişmesine **%2** oranında sepsise bağlı hasta kaybı

TIP I DIABETTE OKİT VERİLERİNİN BİZE ÖĞRETTİKLERİ

OKİT erken dönemde ve özellikle DKA gelişmeden yapıldığında % 70 CR %30 CCR sağlayabilmektedir

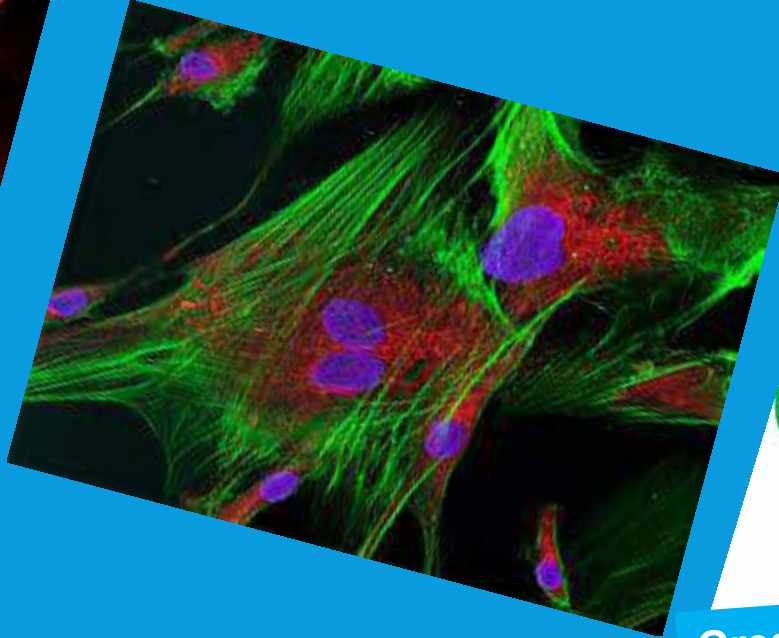
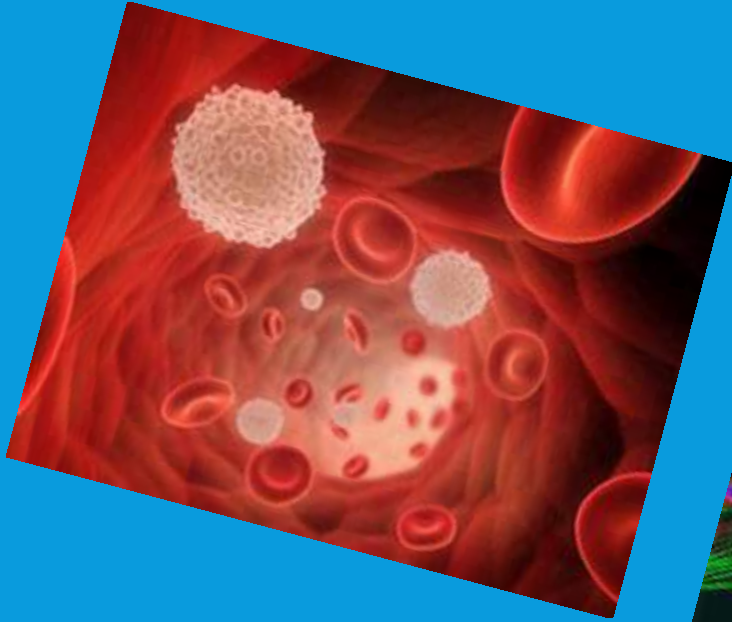
%52 oranında morbidite %1-2 oranında mortaliteye sahip gözükmemektedir.

Sonuçların düzeltilebilmesi

- a. İndüksiyon rejimlerinin toksitesinin azaltılmasına, ! ?
- b. Daha yüksek CD 34 infüzyonuna, !
- c. Daha kısa engraftman ve immün yapılanma ile ? ?
- d. Toksiteyi artırmadan sağlanabilecek immün supresyon ile mümkün gibi gözükmemektedir.

TIP I DIYABETİN TEDAVİSİ- İMMÜN YENİDEN YAPILANMA VE KÖK HÜCRELER

Mezenkimal Kök Hücreler



Great News: FDA Nod For
ViaCyte IND of Diabetes
Stem Cell-Based Product

 VIACYTE

MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN BİYOLOJİK/KLİNİK ÖZELLİKLERİ

- ❖ Diferansiyasyon
- ❖ Rejenerasyon desteği
 - ❖ Neovaskülarizasyon,
 - ❖ NO sentezi
 - ❖ Apoptozis inhibisyonu,
 - ❖ Hücre çoğalmasının uyarılması
 - ❖ Matriks sentezi
- ❖ İmmünmodülasyon-
antinflamasyon

IDO : indoleamine 2,3-dioxygenase

Mekanizma

Sonuç

IL-10 TGF beta sekresyonu

T/B/APC inhibisyonu

Arginaz sekresyonu

IL-2 sentez bloğu

HLA-G

Anerji indüksiyonu

IDO etki

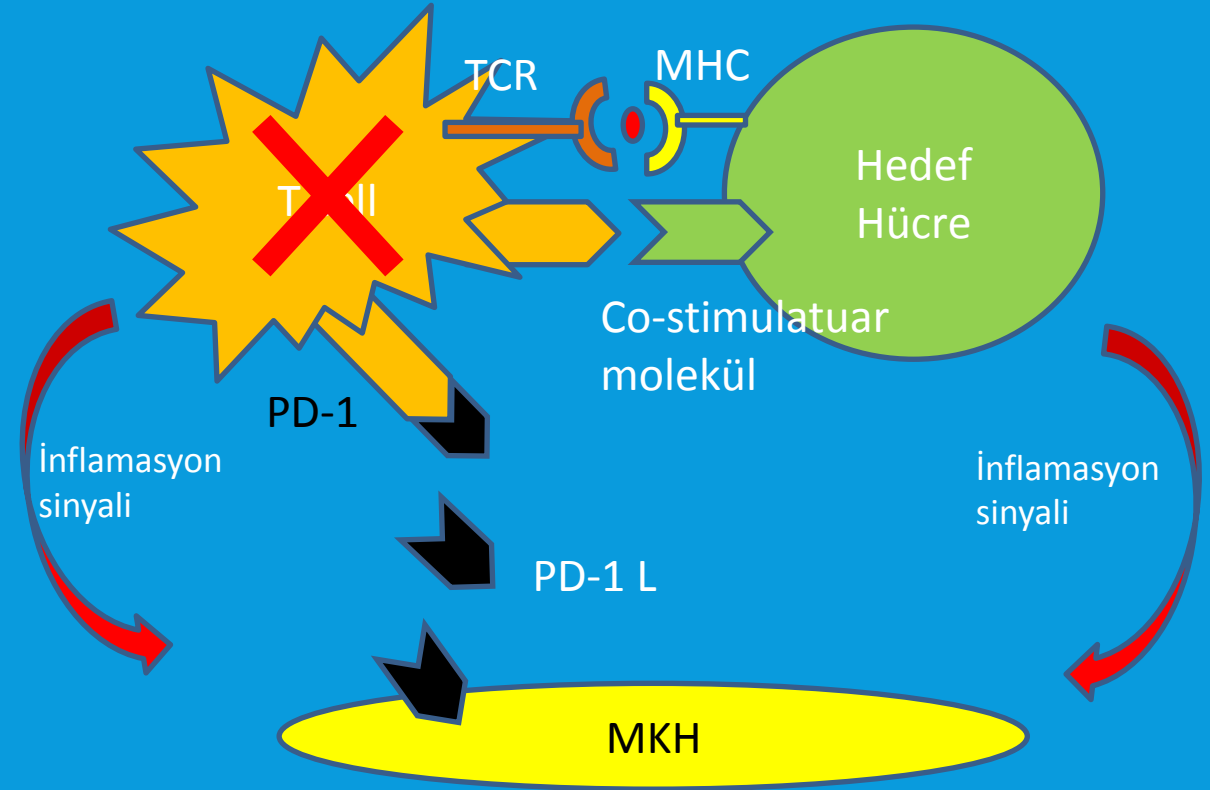
Munn et al, J. Exp. Med, 1999

Munn et al, Immunity, 2005

Fallarino et al, Cell death and differentiation, 2002

MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN BİYOLOJİK/KLİNİK ÖZELLİKLERİ

- ❖ Diferansiasyon
- ❖ Rejenerasyon desteği
 - ❖ Neovaskülarizasyon,
 - ❖ NO sentezi
 - ❖ Apoptozis inhibisyonu,
 - ❖ Hücre çoğalmasının uyarılması
 - ❖ Matriks sentezi
- ❖ İmmünmodülasyon-
antinflamasyon



MEZENKİMAL KÖK HÜCRELERİN BİYOLOJİK/KLİNİK ÖZELLİKLERİ

- ❖ Diferansiyasyon
- ❖ Rejenerasyon desteği
 - ❖ Neovaskülarizasyon,
 - ❖ NO sentezi
 - ❖ Apoptozis inhibisyonu,
 - ❖ Hücre çoğalmasının uyarılması
 - ❖ Matriks sentezi
- ❖ İmmünmodülasyon-
antinflamasyon
- ❖ Fibrozisin geriletilmesi
- ❖ Füzyon ve/veya
mikrozomlarla genetik
materyal/Mitokondri transferi

Autologous mesenchymal stem cells produce concordant improvements in regional function, tissue perfusion, and fibrotic burden when administered to patients undergoing coronary artery bypass grafting: The Prospective Randomized Study of Mesenchymal Stem Cell Therapy in Patients Undergoing Cardiac Surgery (PROMETHEUS) trial. Karantalis V et al. Circ Res. 2014 Apr 11;114(8):1302-10.

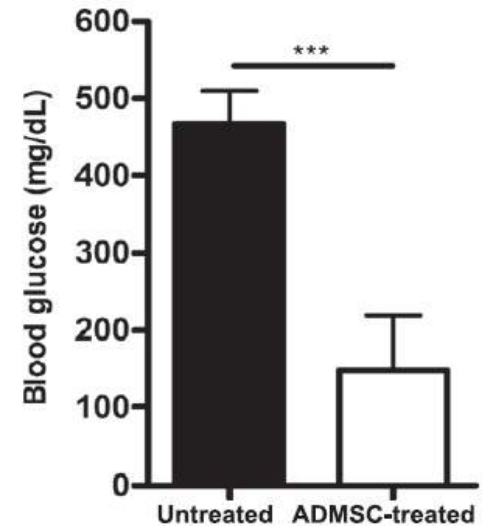
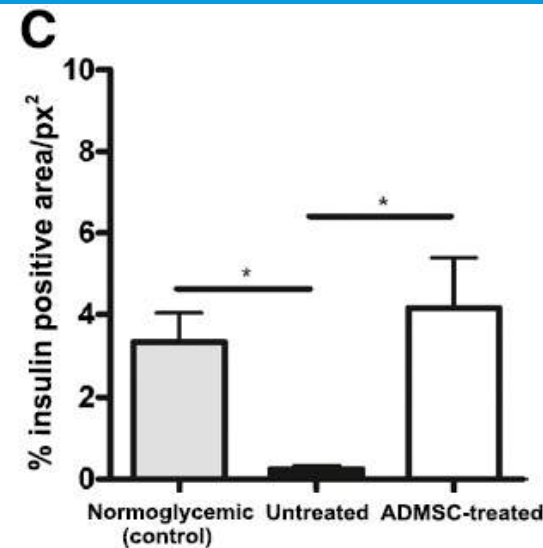
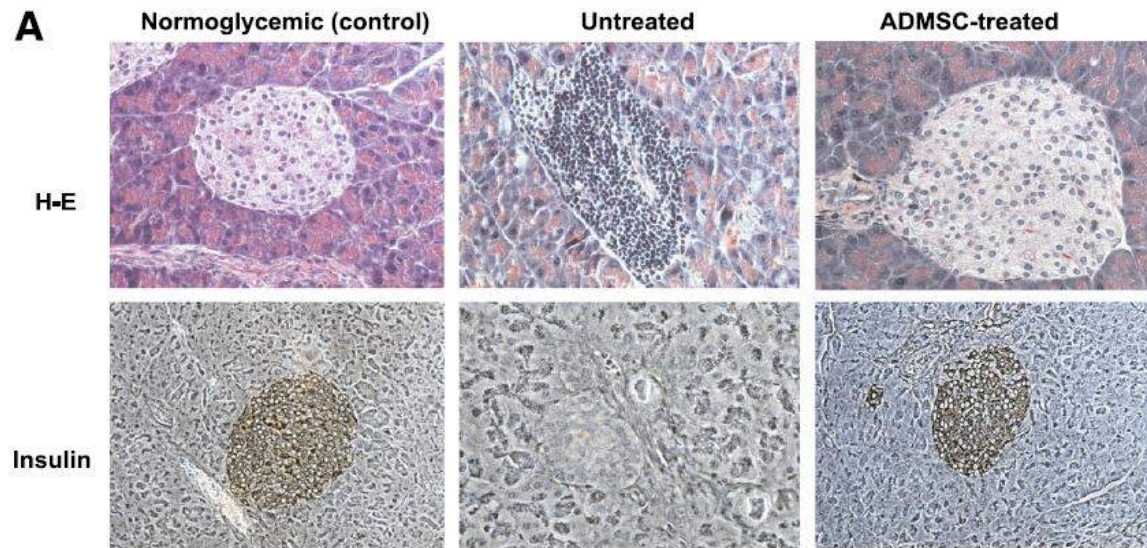


Correction of defective CFTR/ENaC function and tightness of cystic fibrosis airway epithelium by amniotic mesenchymal stromal (stem) cells

TIP I DIYABETİN TEDAVİSİ- İMMÜN YENİDEN YAPILANMA VE KÖK HÜCRELER

Immune Regulatory Properties of Allogeneic Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Experimental Autoimmune Diabetes

Ênio J. Bassi,¹ Pedro M.M. Moraes-Vieira,¹ Carla S.R. Moreira-Sá,¹ Danilo C. Almeida,² Leonardo M. Vieira,¹ Cláudia S. Cunha,¹ Meire I. Hiyane,¹ Alexandre S. Basso,³ Alvaro Pacheco-Silva,² and Niels O.S. Câmara¹

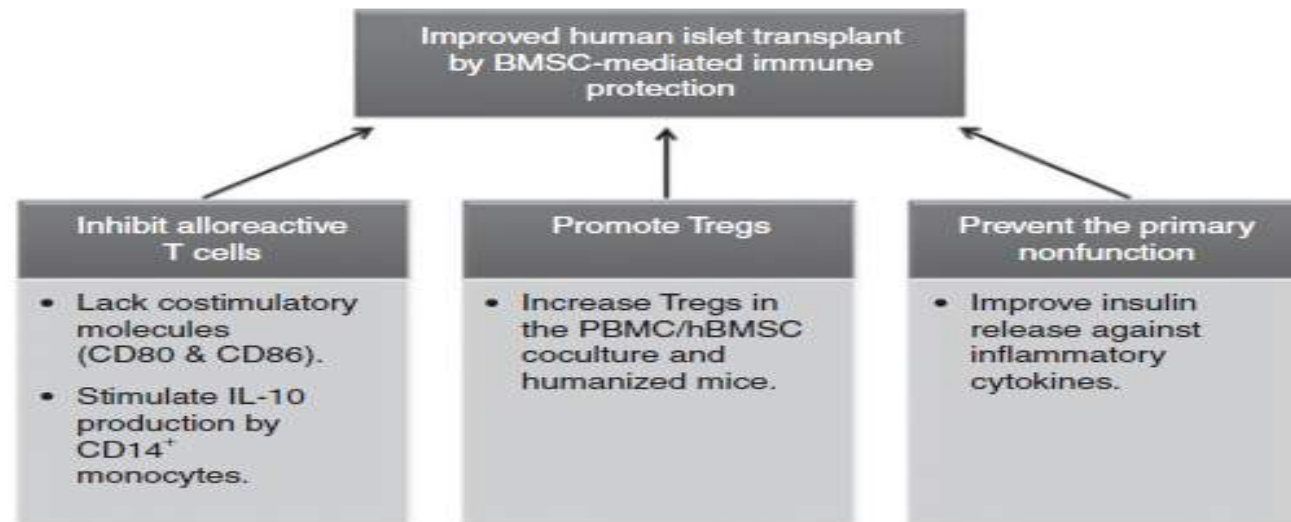


TIP I DIYABETİN TEDAVİSİ- İMMÜN YENİDEN YAPILANMA VE KÖK HÜCRELER

Third-party Mesenchymal Stem Cells Improved Human Islet Transplantation in a Humanized Diabetic Mouse Model

Hao Wu¹, Di Wen¹ and Ram I Mahato¹

Molecular Therapy vol. 21 no. 9 sep. 2013



TIP I DIYABETİN TEDAVİSİ- İMMÜN YENİDEN YAPILANMA VE KÖK HÜCRELER

Early immunotherapy using autologous adult stem cells reversed the effect of anti-pancreatic islets in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus: Preliminary results

Alejandro Mesples
Nasir Majeed
Yun Zhang
Xiang Hu

Med Sci Monit, 2013; 19: 852-857

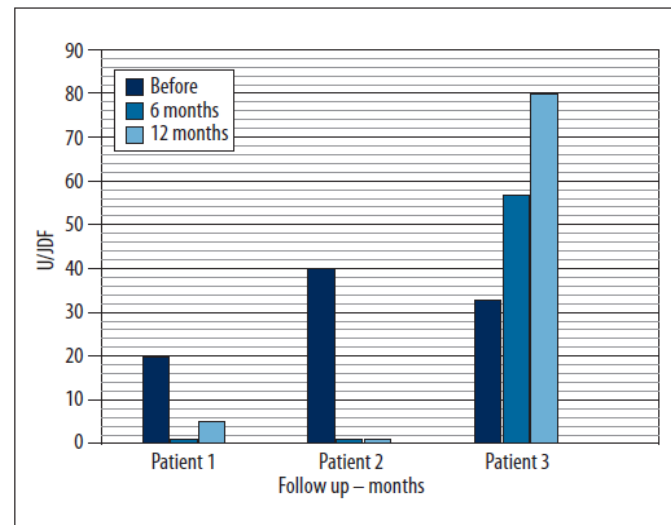


Figure 1. Follow up antibody pancreatic islets after immunologic treatment.

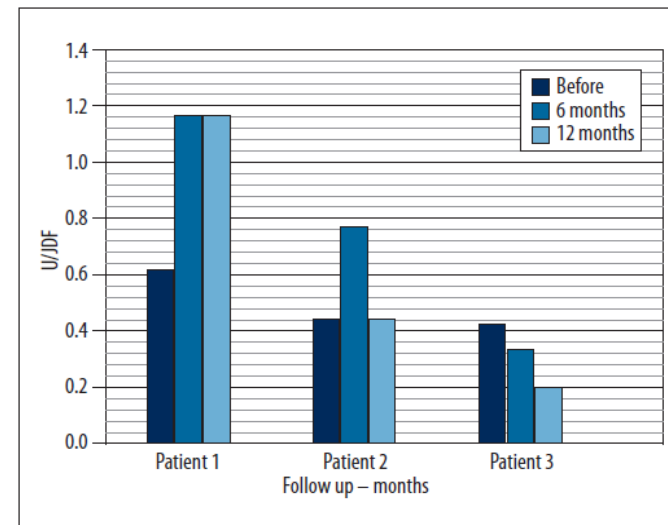


Figure 2. Follow up c-peptide after immunologic treatment.

TIP I DIYABETİN TEDAVİSİ- İMMÜN YENİDEN YAPILANMA VE KÖK HÜCRELER

Preserved β -Cell Function in Type 1 Diabetes by Mesenchymal Stromal Cells

Per-Ola Carlsson,^{1,2} Erik Schwarcz,³ Olle Korsgren,⁴ and Katarina Le Blanc⁵

Diabetes 2015;64:587–592

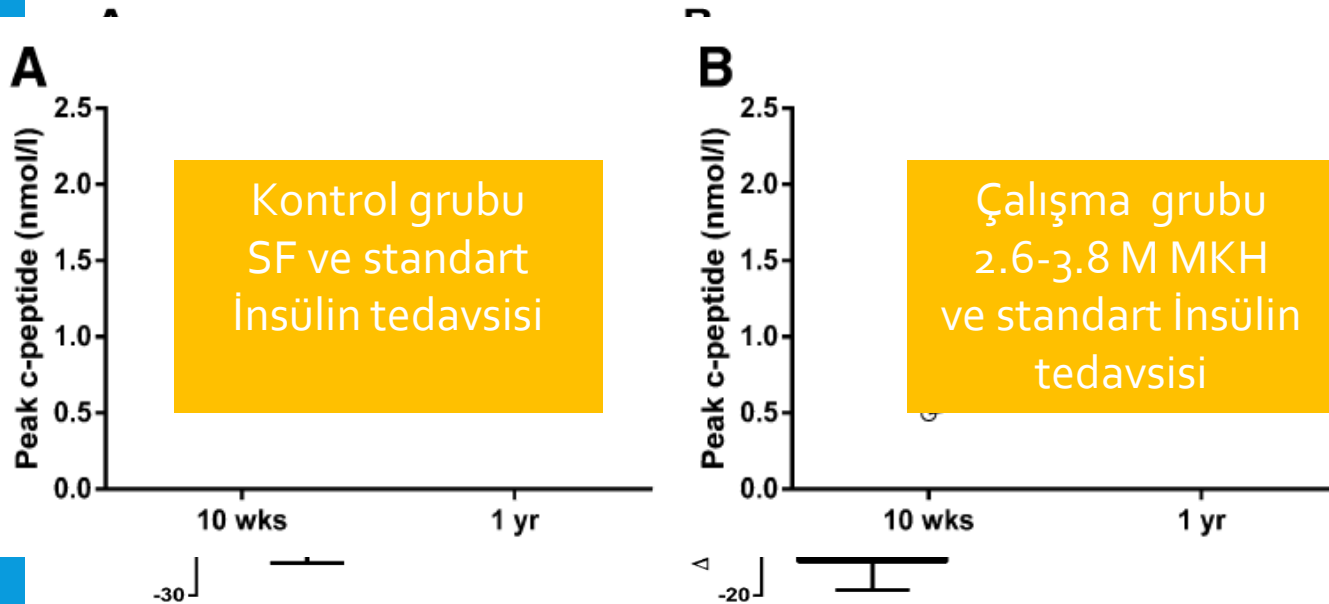


Table 1—Characteristics of the patients at diagnosis

| Characteristic | Control (n = 9) | MSC treated (n = 9) |
|---|--------------------|------------------------|
| Sex (male/female) | 5/4 | 8/1 |
| Age (years) | 27 \pm 2 | 24 \pm 2 |
| Body weight (kg) | 68 \pm 4 | 78 \pm 3 |
| BMI (kg/m ²) | 22.5 \pm 0.9 | 23.3 \pm 1.1 |
| GAD65 antibodies (no. of all) | 8/9 | 6/9 |
| IA2 antibodies (no. of all) | 4/9 | 6/9 |
| Both GAD65 and IA2 antibodies (no. of all) | 4/9 | 3/9 |
| Diabetes-associated HLA alleles | | |
| DR4 (no. of all) | 8/9 | 7/9 |
| DR3 (no. of all) | 0/9 | 0/9 |
| Neither DR3 nor DR4 (no. of all) | 1/9 | 2/9 |
| DQ8 (no. of all) | 9/9 | 7/9 |
| DQ2 (no. of all) | 4/9 | 4/9 |
| DQ2/8 (no. of all) | 3/9 | 2/9 |
| Neither DQ2 nor DQ8 (no. of all) | 0/9 | 0/9 |
| DR4-DQ8 (no. of all) | 8/9 | 7/9 |
| Diabetic ketoacidosis (no. of all) | 1/9 | 1/9 |
| Polyuria and weight loss (no. of all) | 8/9 | 9/9 |

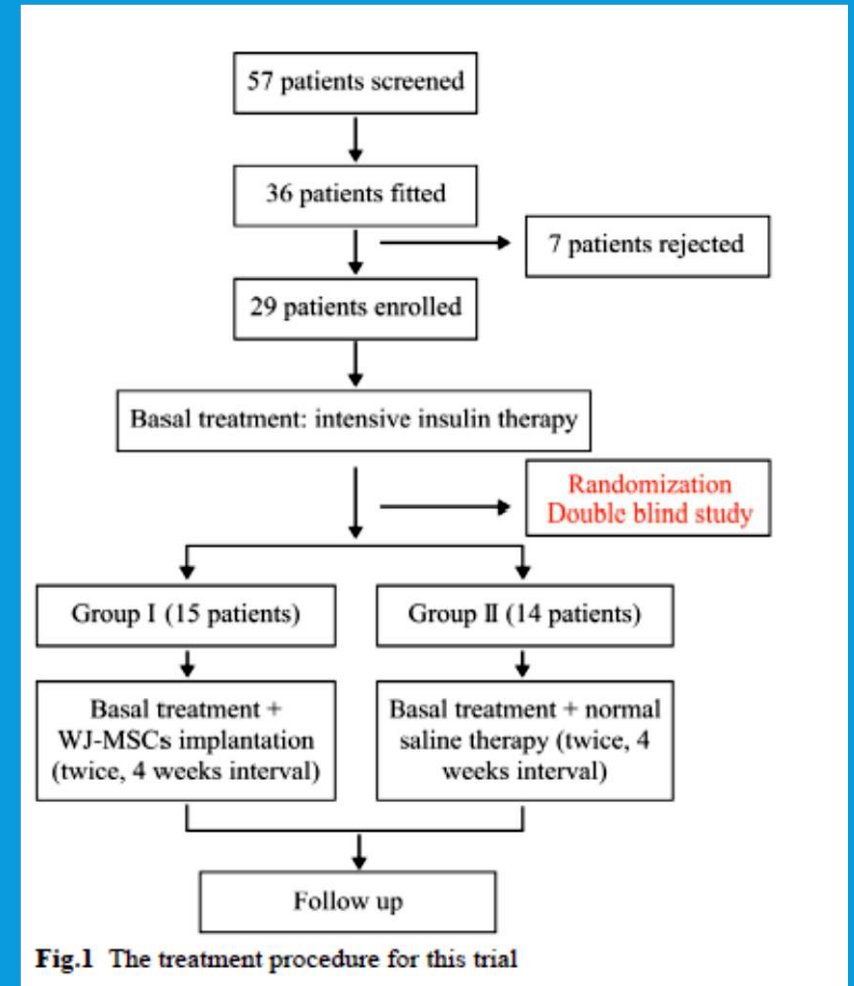
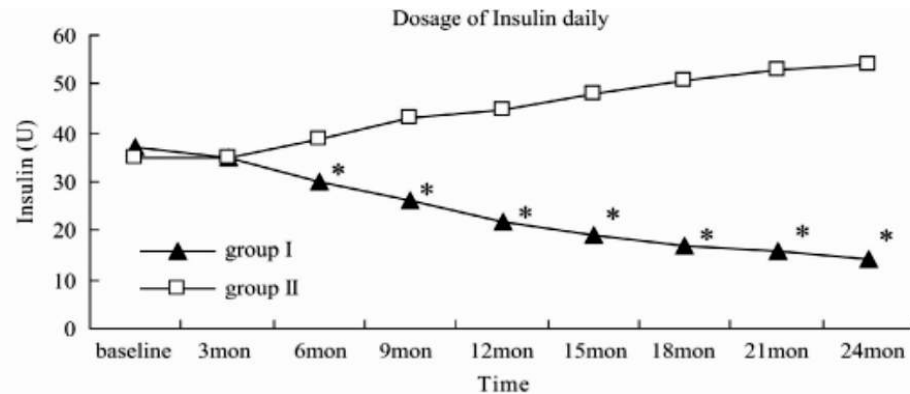
TIP I DIYABETİN TEDAVİSİ- İMMÜN YENİDEN YAPILANMA VE KÖK HÜCRELER

Endocrine Journal 2013, 60 (3), 347-357

ORIGINAL

Long term effects of the implantation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells from the umbilical cord for newly-onset type 1 diabetes mellitus

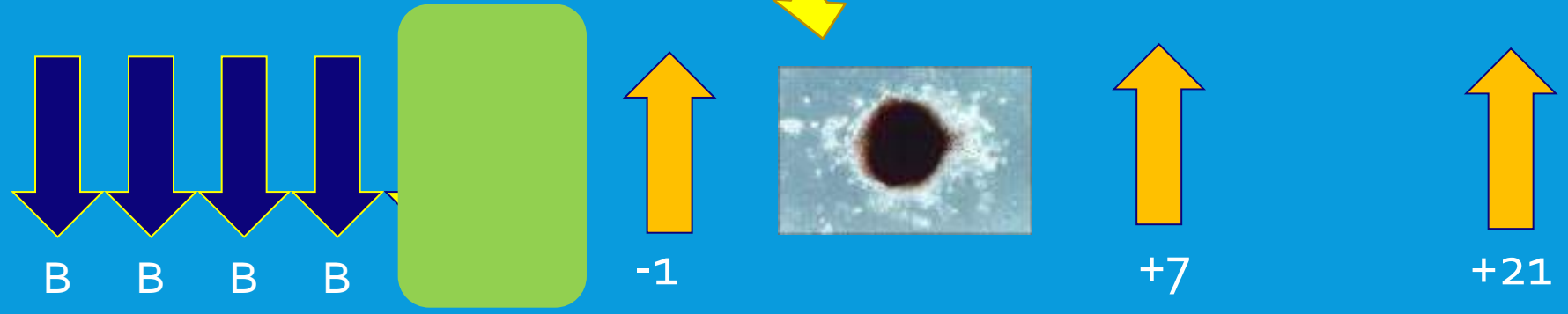
Jianxia Hu¹*, Xiaolong Yu²*, Zhongchao Wang²), Fang Wang²), Li Wang¹), Hong Gao¹), Ying Chen²), Wenjuan Zhao²), Zhaotong Jia²), Shengli Yan²) and Yangang Wang¹)



YA..., NMA-OKİT, MKH İLE BERABER KULLANILIRSA?



İST Protokolü



Kök Hücrenin Toplanması

T/B cell depleasyonu

Otolog MKH üretimi

Hazırlık Tedavisi

Nakil Günü
Gün 0

YA.., NMA-OKİT, MKH İLE BERABER KULLANILIRSA?



Engraftman kolaylaşır ve
süresi kısalır



[J Immunol.](#) 1994 Mar 15;152(6):3119-27.

Requirement of donor-derived stromal cells in the bone marrow for successful allogeneic bone marrow transplantation. Complete prevention of recurrence of autoimmune diseases in MRL/MP-lpr/lpr mice by transplantation of bone marrow plus bones (stromal cells) from the same donor.

[Ishida T¹](#), [Inaba M](#), [Hisha H](#), [Sugiura K](#), [Adachi Y](#), [Nagata N](#), [Ogawa R](#), [Good RA](#), [Ikehara S](#).

[J Clin Oncol.](#) 2000 Jan;18(2):307-16.

Rapid hematopoietic recovery after coinfusion of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy.
Koç ON, Gerson SL, Cooper BW, Dyhouse SM, Haynesworth SE, Caplan AI, Lazarus HM.

YA.., NMA-OKİT, MKH İLE BERABER KULLANILIRSA?



- Kemoterapi toksitesi azalır



Zhou et al. *Stem Cell Research & Therapy* 2013, 4:34
<http://stemcellres.com/content/4/2/34>



RESEARCH

Open Access

Exosomes released by human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced renal oxidative stress and apoptosis *in vivo* and *in vitro*

Ying Zhou^{1,2†}, Huitao Xu^{1,2†}, Wenrong Xu^{1,3*}, Bingying Wang¹, Huiyi Wu², Yang Tao⁴, Bin Zhang¹, Mei Wang¹, Fei Mao¹, Yongmin Yan¹, Shuo Gao¹, Hongbing Gu⁴, Wei Zhu¹ and Hui Qian^{1*}

J Clin Oncol. 2000 Jan;18(2):307-16.

Rapid hematopoietic recovery after coinfusion of autologous-blood stem cells and culture-expanded marrow mesenchymal stem cells in advanced breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy.

Koç ON, Gerson SL, Cooper BW, Dyhouse SM, Haynesworth SE, Caplan AI, Lazarus HM.

YA.., NMA-OKİT, MKH İLE BERABER KULLANILIRSA?



- İmmün tolerans indüklenir,



Endocrine Journal 2013, 60 (3), 347-357

ORIGINAL

Long term effects of the implantation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells from the umbilical cord for newly-onset type 1 diabetes mellitus

Jianxia Hu¹*, Xiaolong Yu²*, Zhongchao Wang²), Fang Wang²), Li Wang¹), Hong Gao¹), Ying Chen²), Wenjuan Zhao²), Zhaotong Jia²), Shengli Yan²) and Yangang Wang¹)



Allogenic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study

Jun Liang,¹ Huayong Zhang,¹ Bingzhu Hua,¹ Hong Wang,¹ Liwei Lu,² Songtao Shi,³ Yayi Hou,⁴ Xiaofeng Zeng,⁵ Gary S Gilkeson,^{1,6} Lingyun Sun¹

Preserved β -Cell Function in Type 1 Diabetes by Mesenchymal Stromal Cells

Diabetes 2015;64:587-592 | DOI: 10.2337/db14-0656

YA.., NMA-OKİT, MKH İLE BERABER KULLANILIRSA?



- İmmün tolerans indüklenir,



Endocrine Journal 2013, **60** (3), 347-357

ORIGINAL

Long term effects of the implantation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells from the umbilical cord for newly-onset type 1 diabetes mellitus

Jianxia Hu¹*, Xiaolong Yu²*, Zhongchao Wang²), Fang Wang²), Li Wang¹), Hong Gao¹), Ying Chen²), Wenjuan Zhao²), Zhaotong Jia²), Shengli Yan²) and Yangang Wang¹)



Allogenic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study

Jun Liang,¹ Huayong Zhang,¹ Bingzhu Hua,¹ Hong Wang,¹ Liwei Lu,² Songtao Shi,³ Yayi Hou,⁴ Xiaofeng Zeng,⁵ Gary S Gilkeson,^{1,6} Lingyun Sun¹

Preserved β -Cell Function in Type 1 Diabetes by Mesenchymal Stromal Cells

Diabetes 2015;64:587–592 | DOI: 10.2337/db14-0656

YA.., NMA-OKİT, MKH İLE BERABER KULLANILIRSA?



Yeni adacık hücrelerinin gelişimi sağlanabilir?

- Mevcut rezervin indüklenmesi
- Diferansasyonla yeni adacık hücre oluşumu

Cell Transplant. 2014 Jul 15.

Undifferentiated Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cell Transplantation Induces Insulin-Producing Cell Differentiation and Suppression of T Cell-Mediated Autoimmunity in Non-Obese Diabetic Mice.

Tsai PJ, Wang HS, Lin GJ, Chou SC, Wang ZC, Su CH, Hsieh PS, Sytwu HK, Lin CH.

Daha az yan etki,
Daha yüksek etkinlik

Mol Cell Endocrinol.

Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation improves insulin sensitivity in diabetic mice through paracrine action.

Gao X1, Song L1, Liu W3, Qin X4.

Differentiation. 2011 Oct;82(3):144-52.

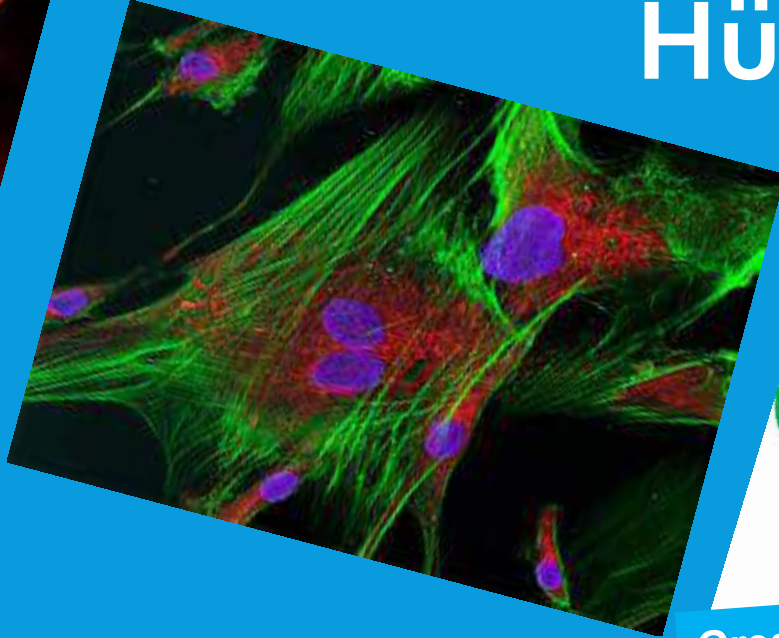
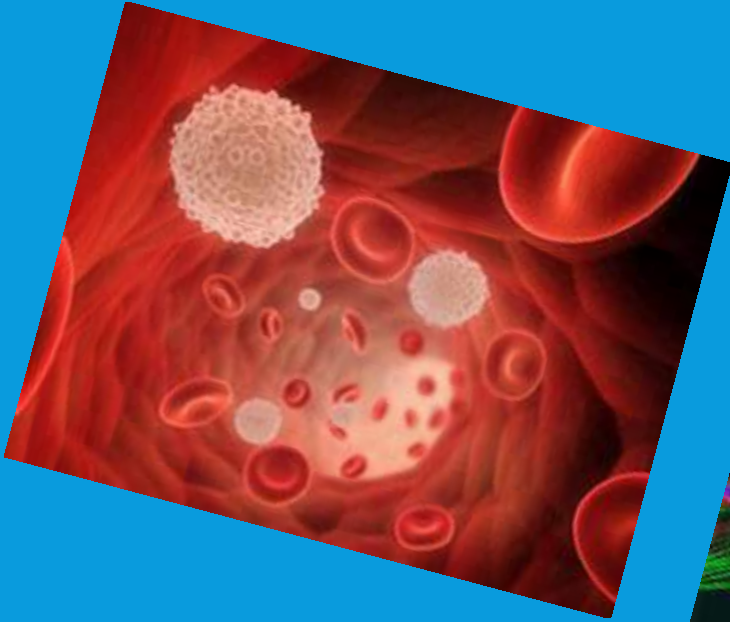
The simplest method for in vitro β -cell production from human adult stem cells.

Bhandari DR1, Seo KW, Sun B, Seo MS, Kim HS, Seo YJ, Marcin J, Forraz N, Roy HL, Larry D, Colin M, Kang KS.



TIP I DIYABETİN TEDAVİSİ VE KÖK HÜCRELER

Embriyonik Kök Hücreler, iPS



Great News: FDA Nod For
ViaCyte IND of Diabetes
Stem Cell-Based Product

 VIACYTE

TIP I DIYABETİN TEDAVİSİ VE KÖK HÜCRELER

Great News: FDA Nod For
ViaCyte IND of Diabetes Stem
Cell-Based Product

ViaCyte's innovative product is based on the differentiation of stem cells into pancreatic beta cell precursors (PEC-01™), with subcutaneous implantation in a retrievable and immune-protective encapsulation medical device (Encaptra® drug delivery system). Once implanted, the precursor cells mature into endocrine cells that secrete insulin and other hormones in a regulated manner to control blood glucose levels. ViaCyte's goal is a product that can free patients with type 1 and type 2 diabetes from long-term insulin dependence.

The screenshot shows a web browser window with the URL www.ipscell.com/2014/08/great-news-fda-nod-for-viacyte-ind-of-diabetes-stem-cell-based-product/. The page content includes a webinar announcement for 'Genome Editing: From Modeling Disease to Novel Therapeutics' presented by Dr. Chad Cowan, Harvard University. Below this, there is a navigation menu with links for Home, Contact, Knoepfler Lab, Knoepfler Lab Publications, Meetings 2014, Meetings 2015, Treatments, and Tools. A search bar is present with the text 'Clinical trial search'. The main article title is 'Great News: FDA Nod For ViaCyte IND of Diabetes Stem Cell-Based Product', posted on August 20, 2014. The article text begins with 'Type 1 Diabetes is a huge global problem.' and asks 'Where are the solutions that would compliment or replace insulin therapy for diabetics?'. The ViaCyte logo is displayed, along with a GMP collagen advertisement that states 'for the same price as standard collagen'. The bottom of the page shows a Windows taskbar with various application icons and the system clock showing 17:35 on 14.10.2014.

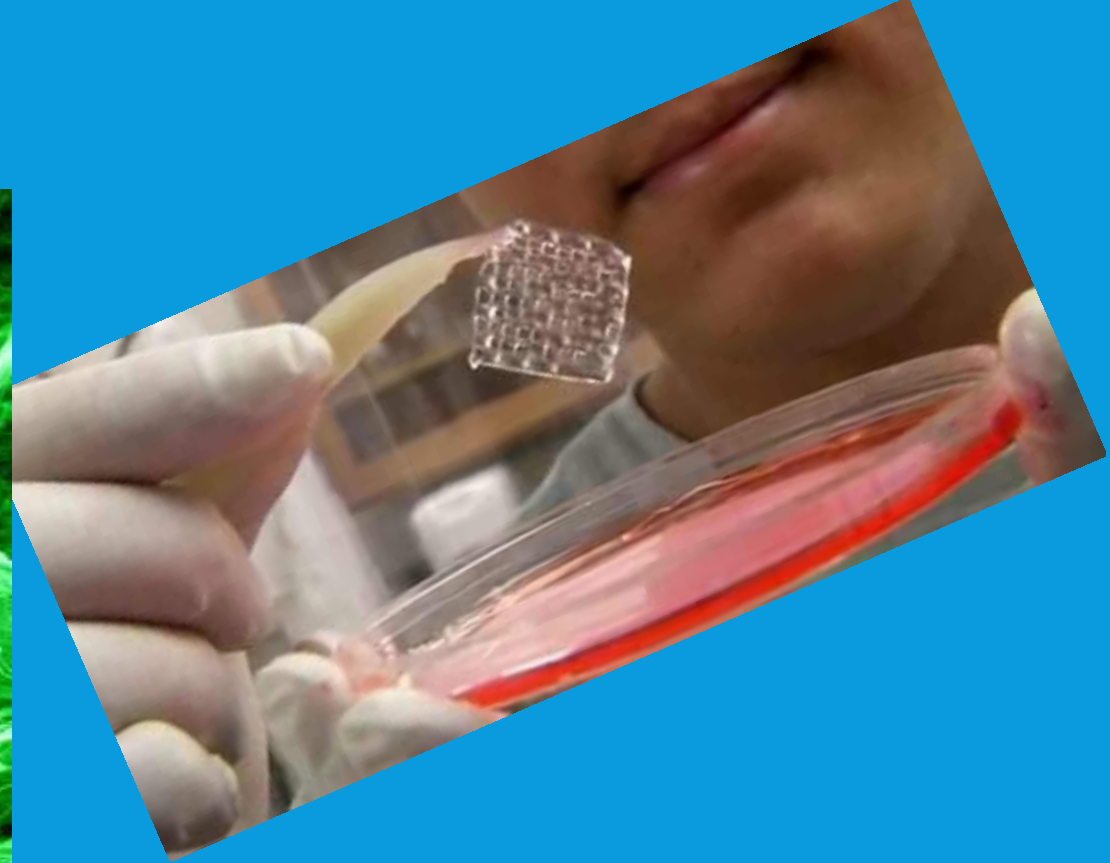
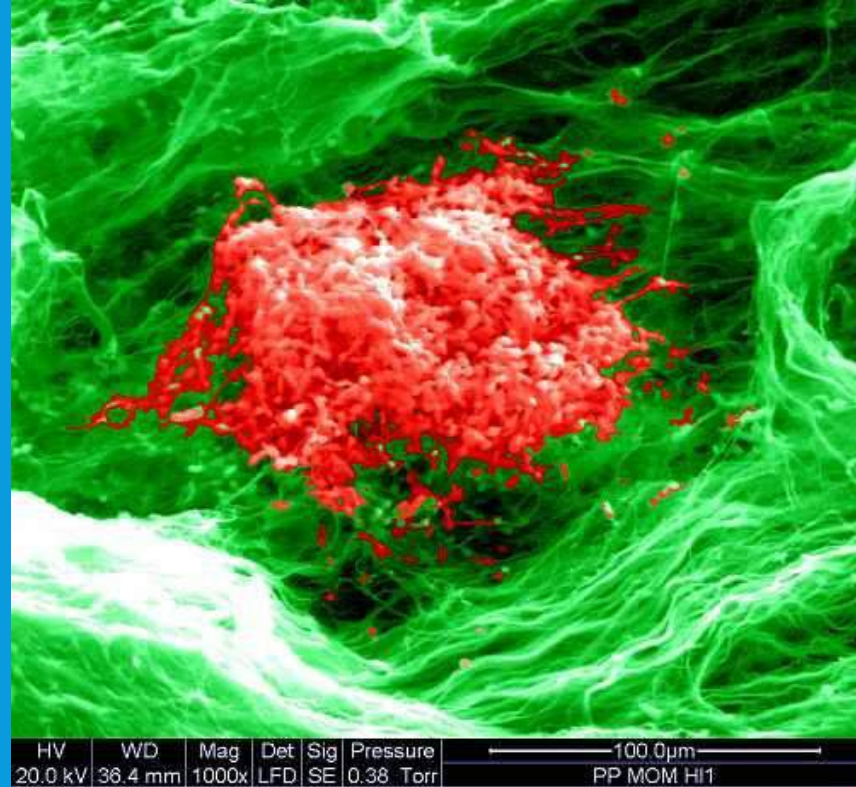
Type 1 Diabetes:
What Is It?



GRUBUMUZUN DİAYEBET ÇALIŞMALARI

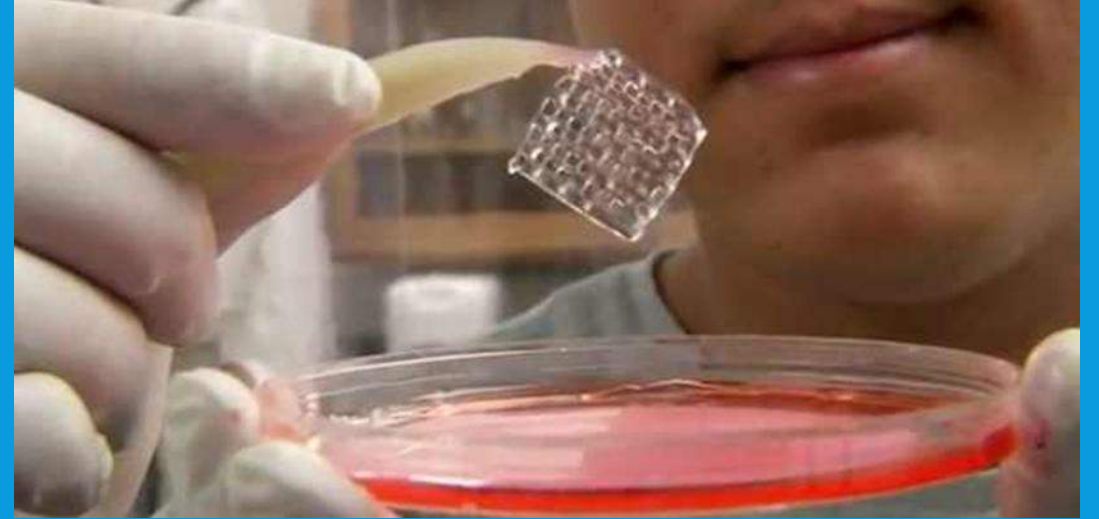


PANKREAS DOKU MÜHENDİSLİĞİ



PANKREAS DOKU MÜHENDİSLİĞİ

- Bugün için yapılan çalışmalar insülin sekrete eden hücrelerden 3 boyutlu dokuların hayvanlarda implantasyonu düzeyindedir. Şimdilik bu dokular ayrıca son yıllarda giderek yaygınlaşan bir araştırmada insan pankreaslarının de-sellülarize edildikten sonra re-sellülarize edilerek kullanılması üzerinedir



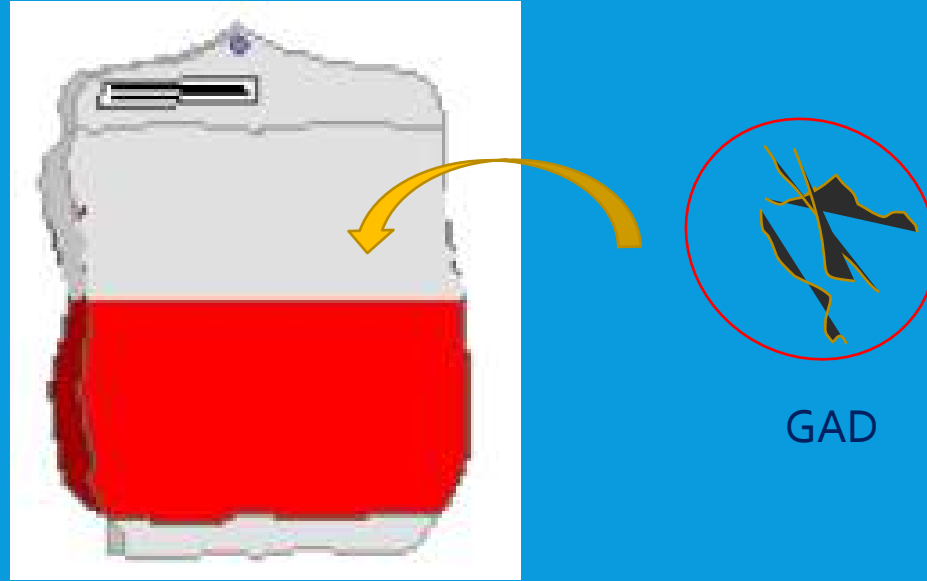
PANKREAS DOKU MÜHENDİSLİĞİ



Desellularize Pankreas

MKH'LERIN GAD SPESİFİK T CELL 'ÜZERİNE ETKİSİ

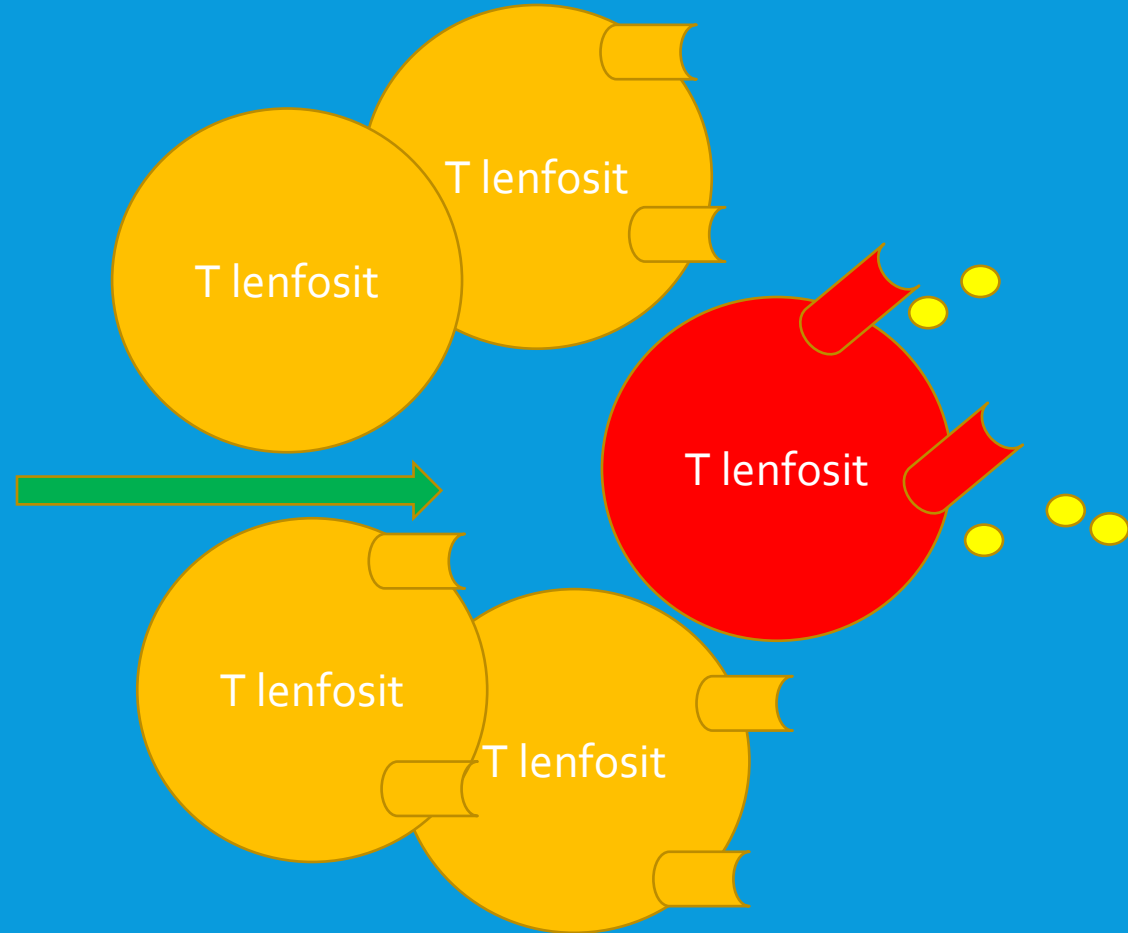
MKH'LERIN GAD SPESİFİK T CELL 'ÜZERİNE ETKİSİ



MKH'LERIN GAD SPESİFİK T CELL 'ÜZERINE ETKİSİ



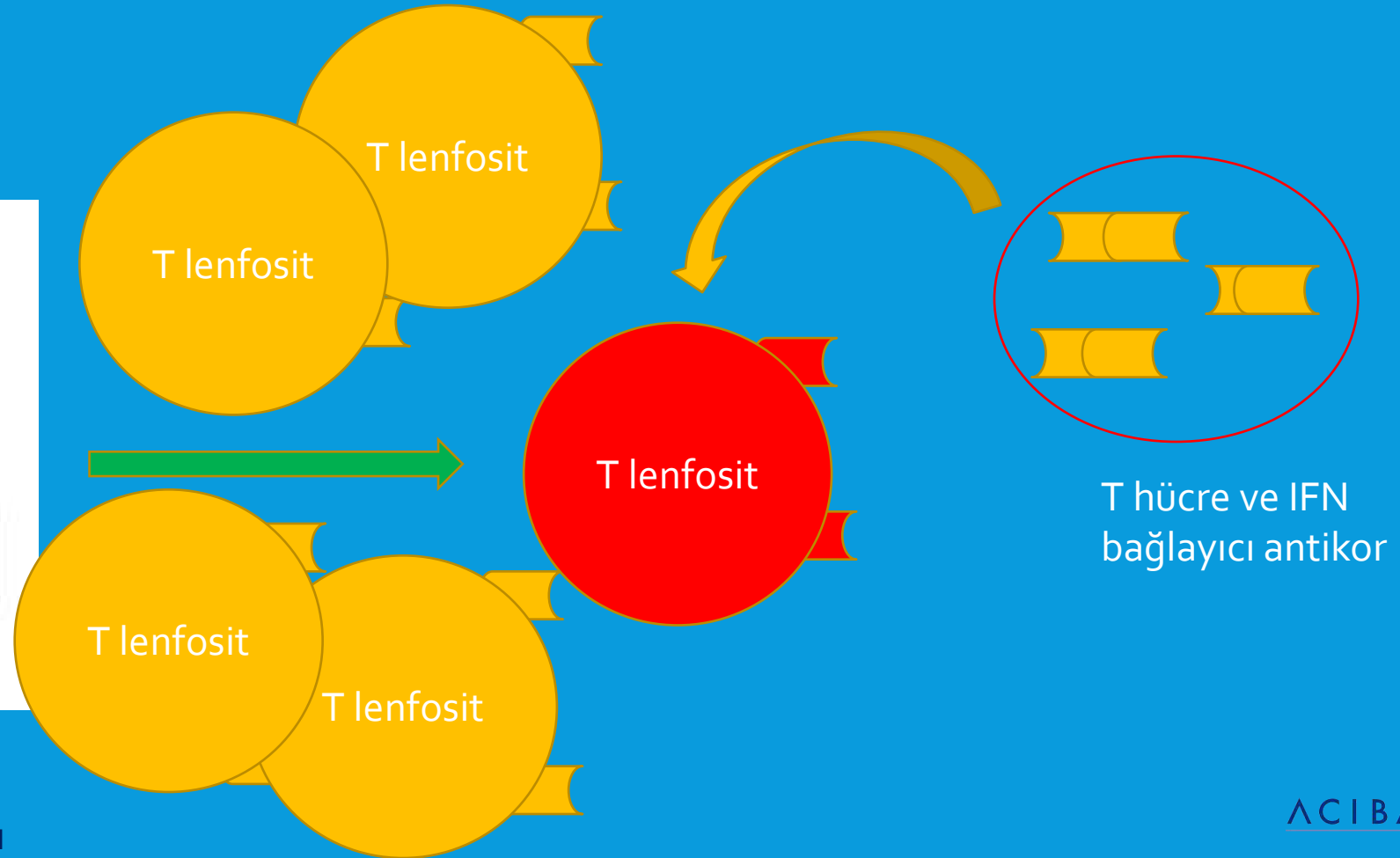
Antijen spesifik T lenfositlerin Uyarılması



MKH'LERIN GAD SPESİFİK T CELL 'ÜZERINE ETKİSİ



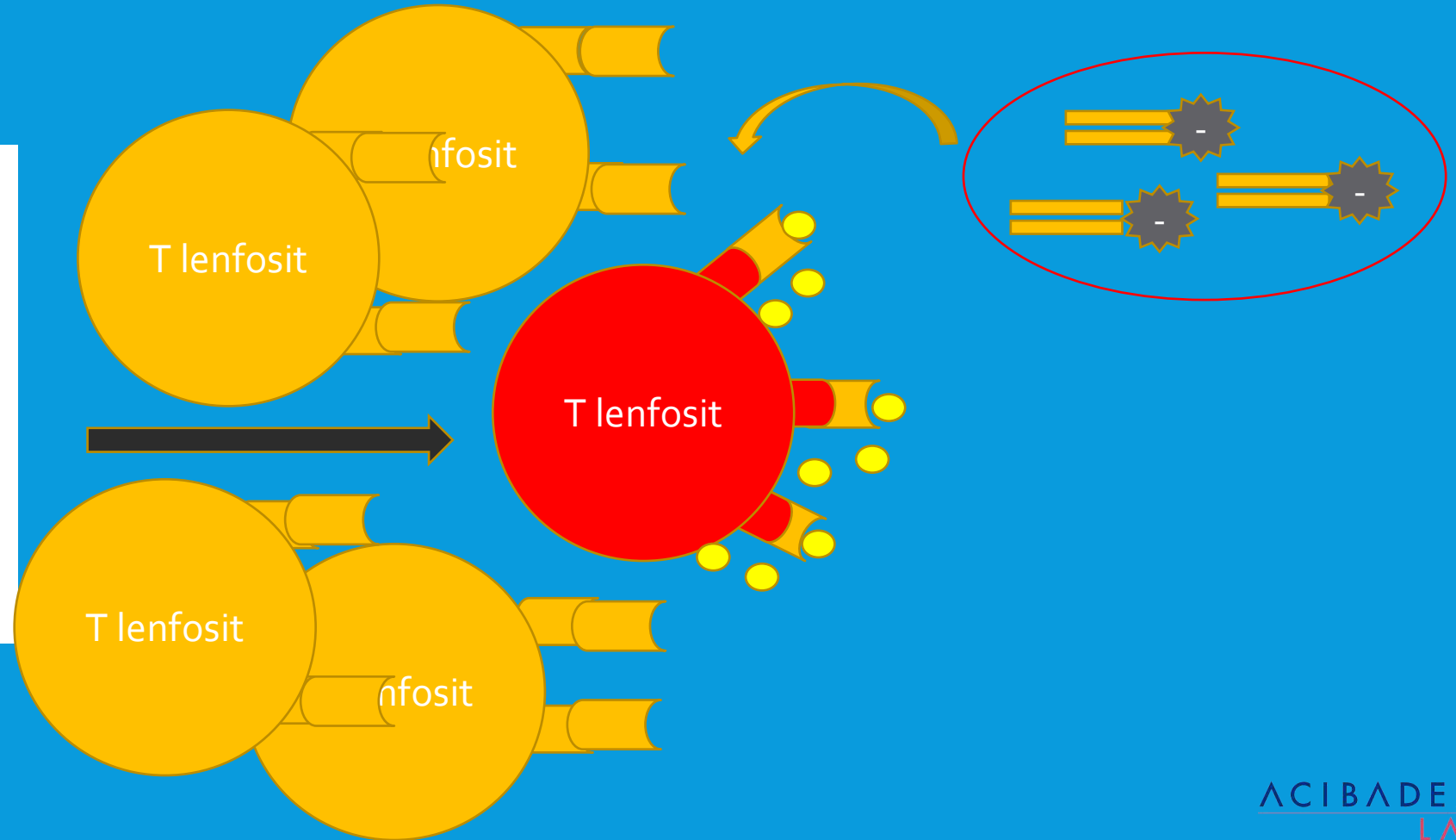
Antijen spesifik T lenfositlerin Uyarılması



MKH'LERIN GAD SPESİFİK T CELL 'ÜZERINE ETKİSİ



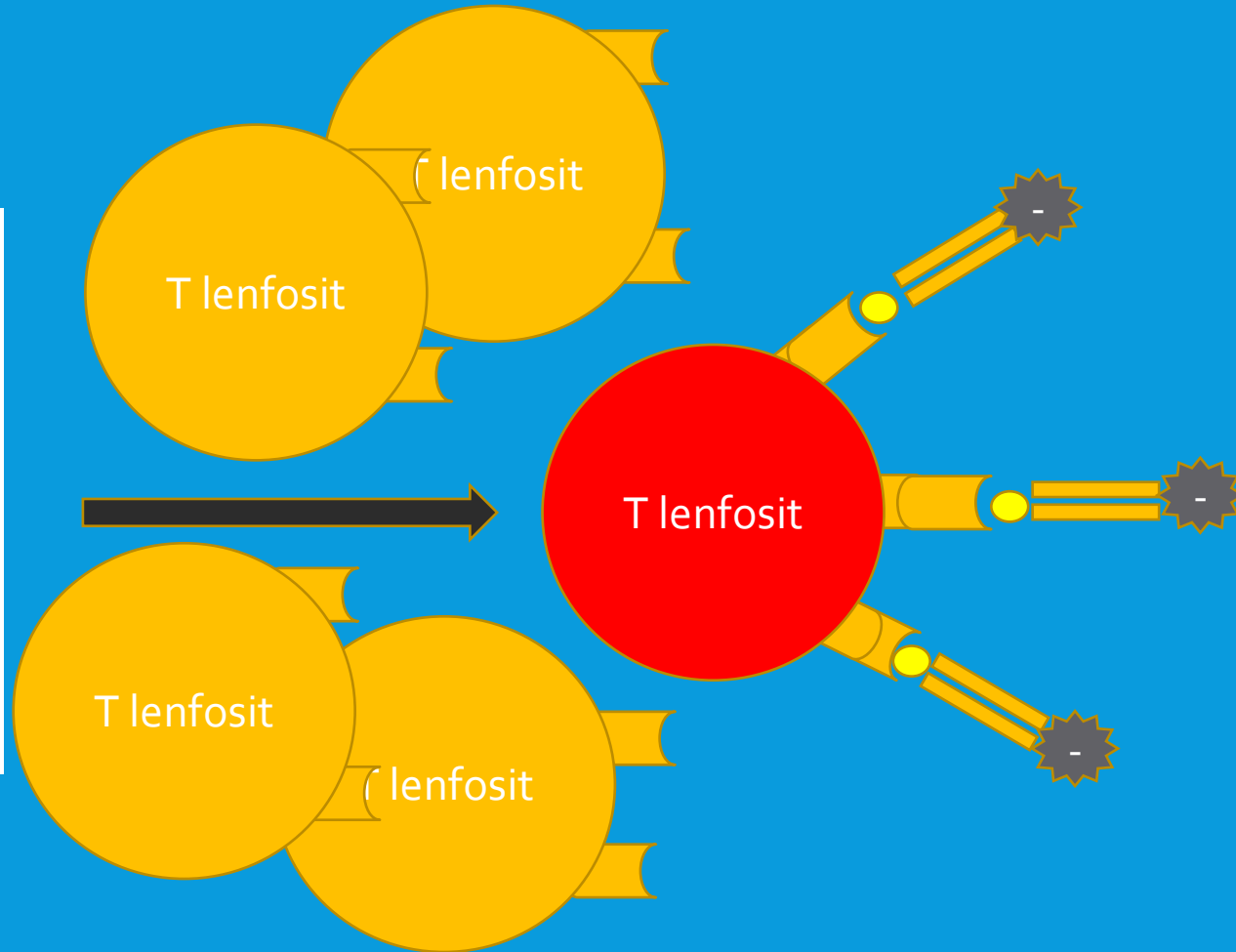
Antijen spesifik T lenfositlerin Uyarılması



MKH'LERIN GAD SPESİFİK T CELL 'ÜZERINE ETKİSİ

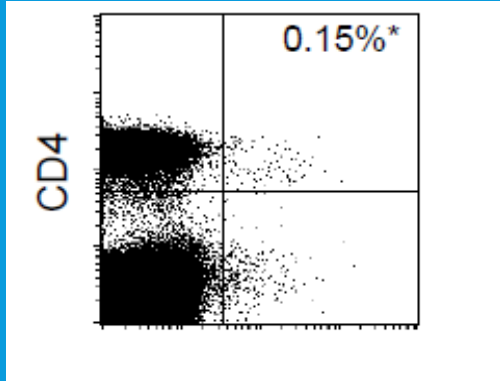


Antijen spesifik T lenfositlerin Uyarılması

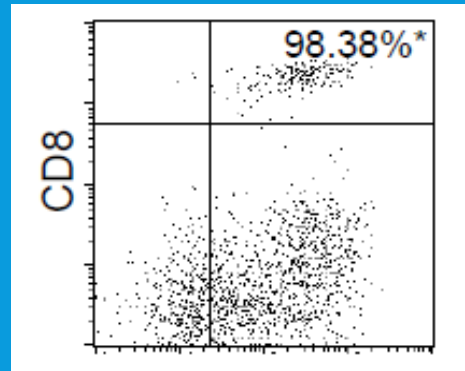
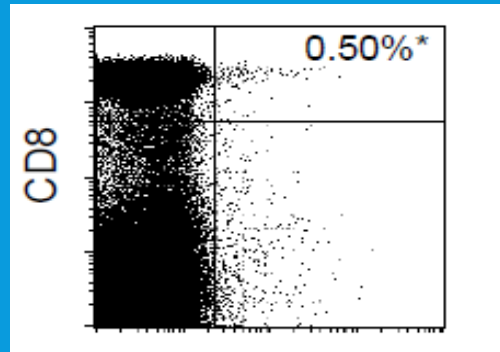
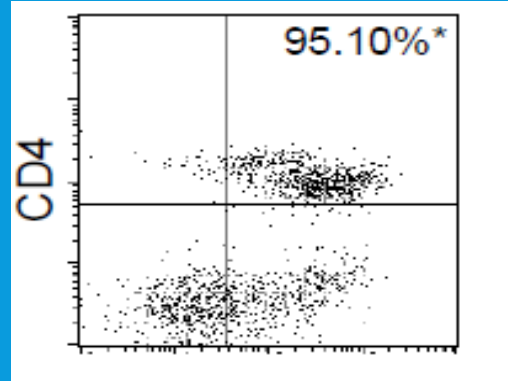


MKH'LERIN GAD SPESİFİK T CELL 'ÜZERİNE ETKİSİ

Seleksiyon Öncesi



Seleksiyon Sonrası



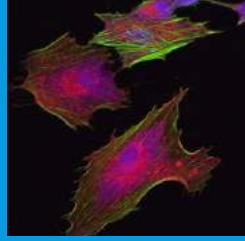
γ IFN ekspresyonu

Bu çalışma şu ana kadar erişkin iki tip I diyabet hastasında yapılmış olup bu hastalardan tek işlemde yaklaşık 1.2-1.6 milyon hücre elde edilmiştir

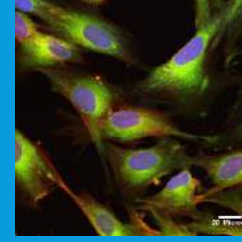
Bu hücreler feeder hücreler ve IL-2/IL-15 yardımı ile 10 günde çoğaltıldıktan sonra 30-41 milyon hücre elde edilmiştir.

MKH'LERIN GAD SPESİFİK T CELL 'ÜZERİNE ETKİSİ

γ IFN ile uyarılmış MKH



Standart MKH



GAD spesifik T lenfositler



Non spesifik lenfositler

MKH'LERIN GAD SPESİFİK T CELL 'ÜZERİNE ETKİSİ

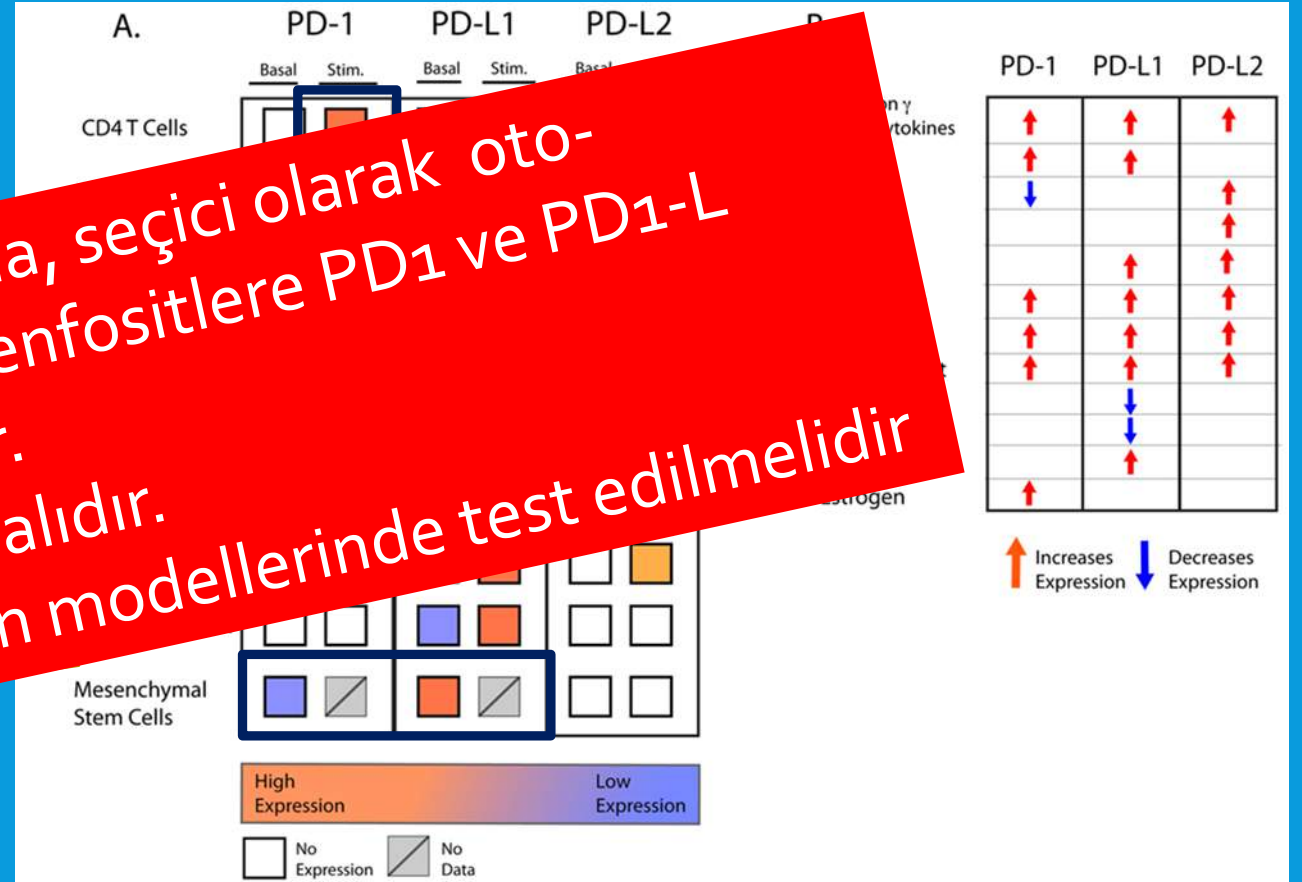
24 saatlik inkübasyon sonrası EUROPIUM
relase testi

| | GAD spesifik T cell | Nonspesifik T cell |
|---------------|---------------------|--------------------|
| Uyarılmış MKH | % | % |
| Standart MKH | % | % |

PD-1 inhibitörü eklenmiş
relase testi

| | GAD spesifik T cell | Nonspesifik T cell |
|---------------|---------------------|--------------------|
| Uyarılmış MKH | %28/22 | %15/17 |
| Standart MKH | % 23/23 | % 12/08 |

MKH ler uyarıldıklarında, seçici olarak oto-reaktivite gösteren T lenfositlere PD1 ve PD1-L üzerinden etki ederler. B lenfositler çalışmalıdır. Ve otoimmün hayvan modellerinde test edilmelidir





WALK TO CURE DIABETES



JUVENILE DIABETES RESEARCH FOUNDATION

TEŞEKKÜRLER