

Klinik Pratikte

Mezenkimal Kök Hücre Uygulamaları

Dr. Mustafa ÇETİN



Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Hematoloji Bilim Dalı
Erciyes Transplant Merkezi

<http://www.iliknakli.com.tr>
<http://www.hematoloji-onkoloji.com>



Gündem

Mezenkimal Kök Hücreler

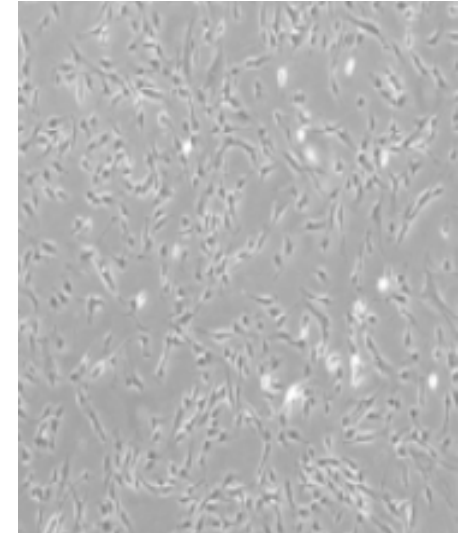
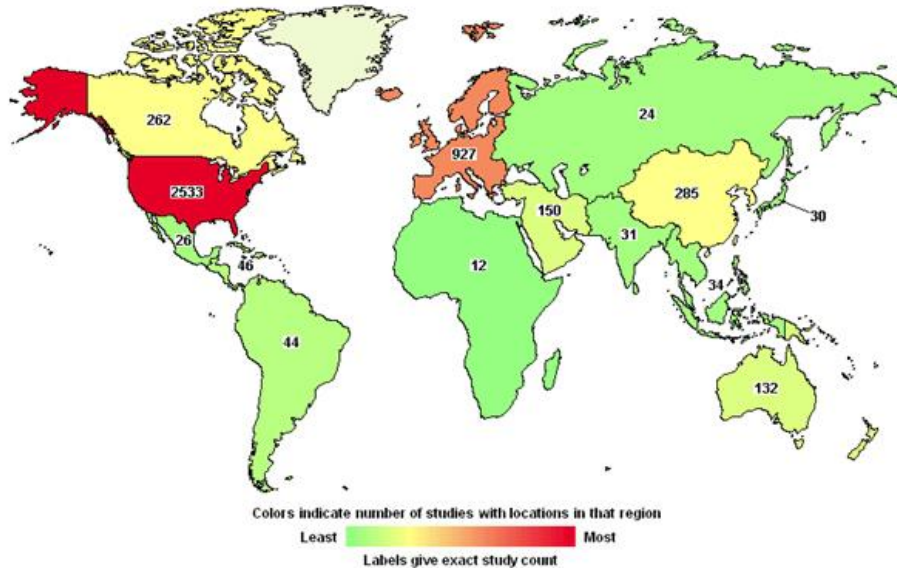
- İmmünosüpresif etki mekanizmaları?
- MKH tarafından salınan biyoaktif moleküller
- MKH'lerin diğer hücrelere farklılaşması
- Doku tamir ve niş aktivitesi
- PRE-KLİNİK MODELLERDEN KLİNİK UYGULAMALARA GEÇİŞ

Dünyada MKH Uygulamaları

- 2010 yılına kadar; 14 farklı endikasyonda yaklaşık 100 klinik çalışmada, 5400' den hasta üzerinde çalışılmıştır.
- 2011 yılından itibaren 200' den fazla klinik çalışma 44 endikasyonda 10.000' den fazla hasta üzerinde MKH test edilmektedir.
- 2012 yılı itibarı ile "clinical trials" kayıtlı değişik fazlarda 344 çalışma

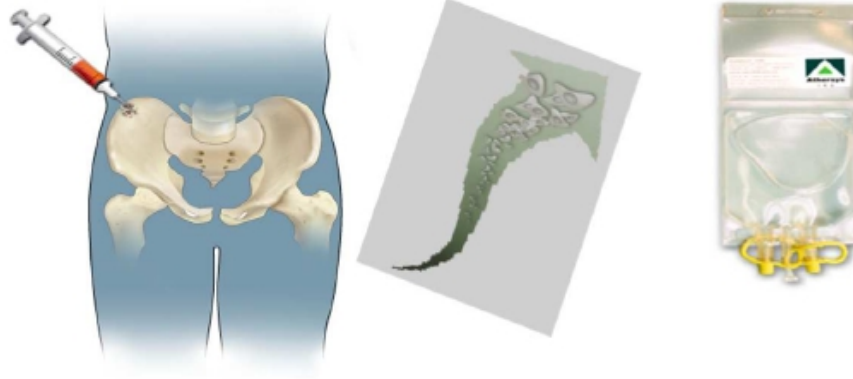
Map of 4125 studies found by search of: stem cells

Click on the map below to show a more detailed map (when available) or search for studies (when map not available).



Laboratuvardan Kliniğe MKH Çalışmaları

Faz I, II, III



Proplemler

Üretim (GMP) merkezlerinin tecrübesi
Ticari preparatların küresel hareketliliği
3. Parti (Raf) MKH kullanımı

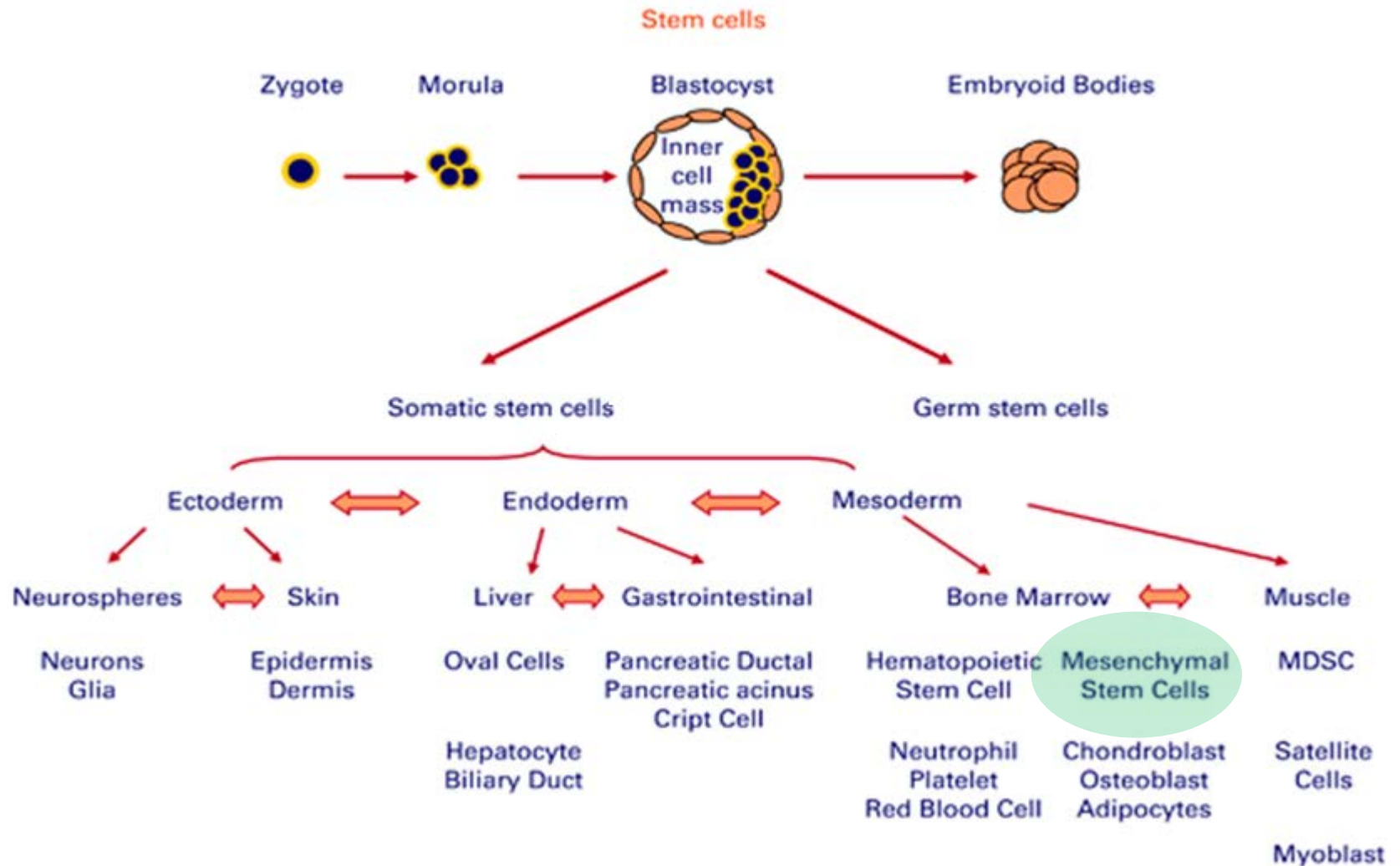
ACİL yapılması gerekenler
Randomize kontrollü çalışmalar

Çözümler

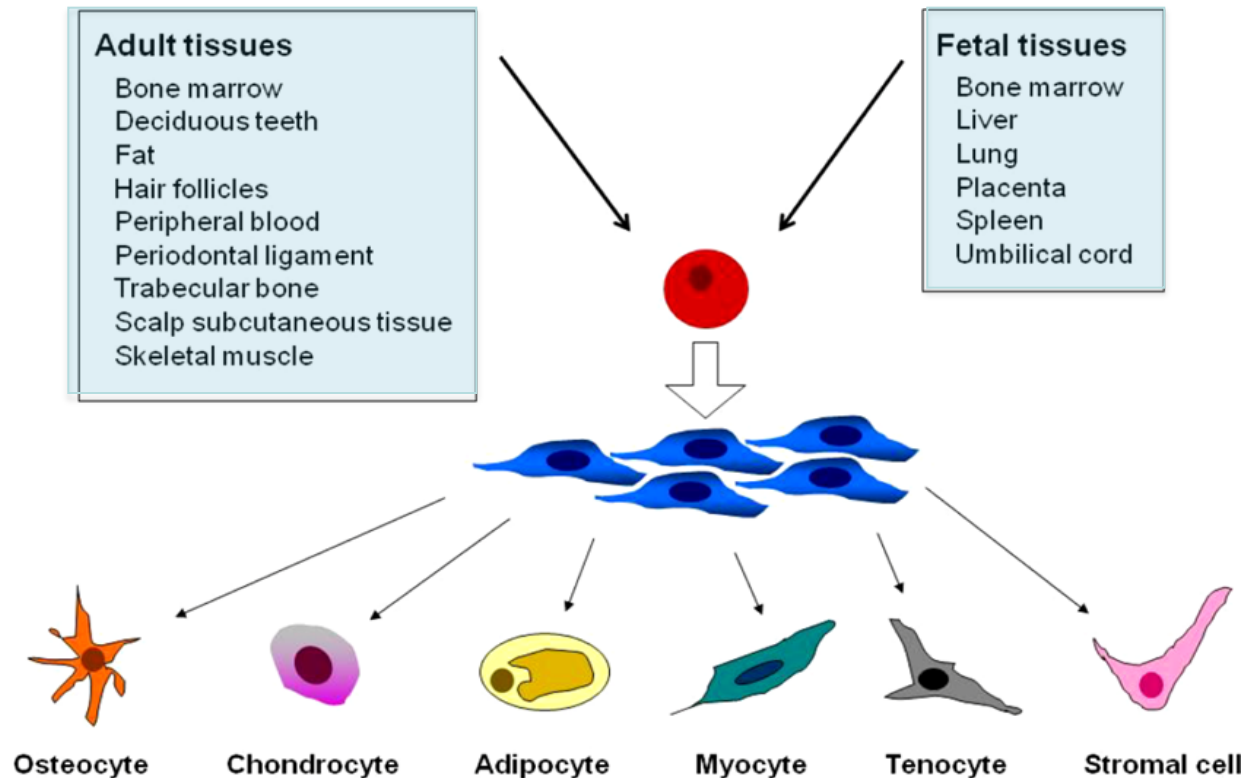
GMP Üretim standartları: kalite-saflık-canlılık-etiketleme-pazarlama
İKU standartları: toksisite- endikasyon-etkinlik(kapasite)-yaşam



İnsan Kök Hücre



Mezenkimal Kök Hücre Kaynakları



Kolay izolasyon, hızlı çoğalma ve kendini yenileyebilme....

Mezenkimal Kök Hücreyi Tanımlama

Uluslararası Hücresel Tedavi Derneğinin kriterlerine göre MKH' ler standart kültür ortamında en azından aşağıdaki 3 kriteri taşımalıdır

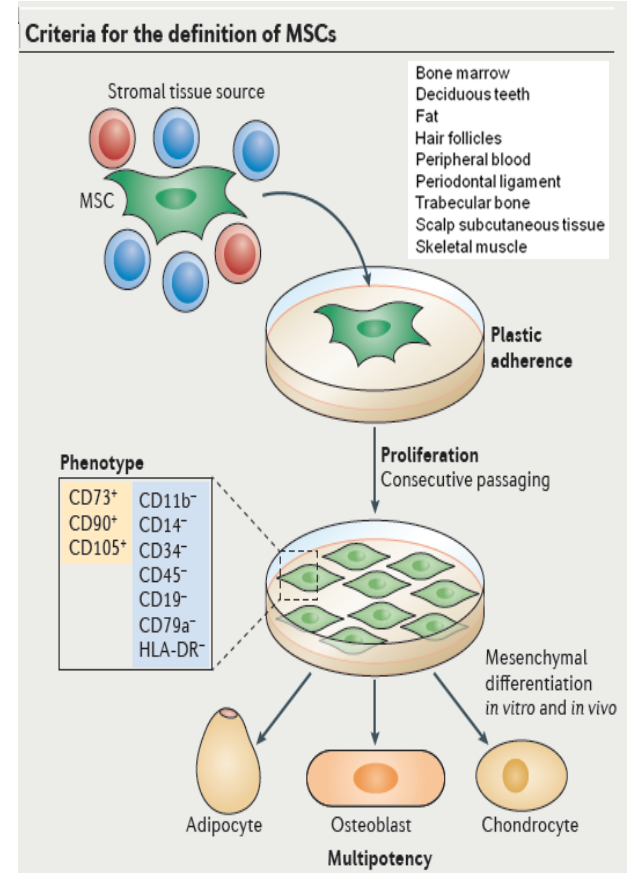
(1) Plastik yüzeylere yapışabilmeli (plastic-adherens);

(2) Yüzeylerinde **CD105**, **CD73** ve **CD90** eksprese etmeli ancak CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79 veya CD19 ve HLA-DR taşımamaları

(3) osteoblasts, adipocytes and chondroblasts'a dönüşebilme kapasitesi göstermeleri...

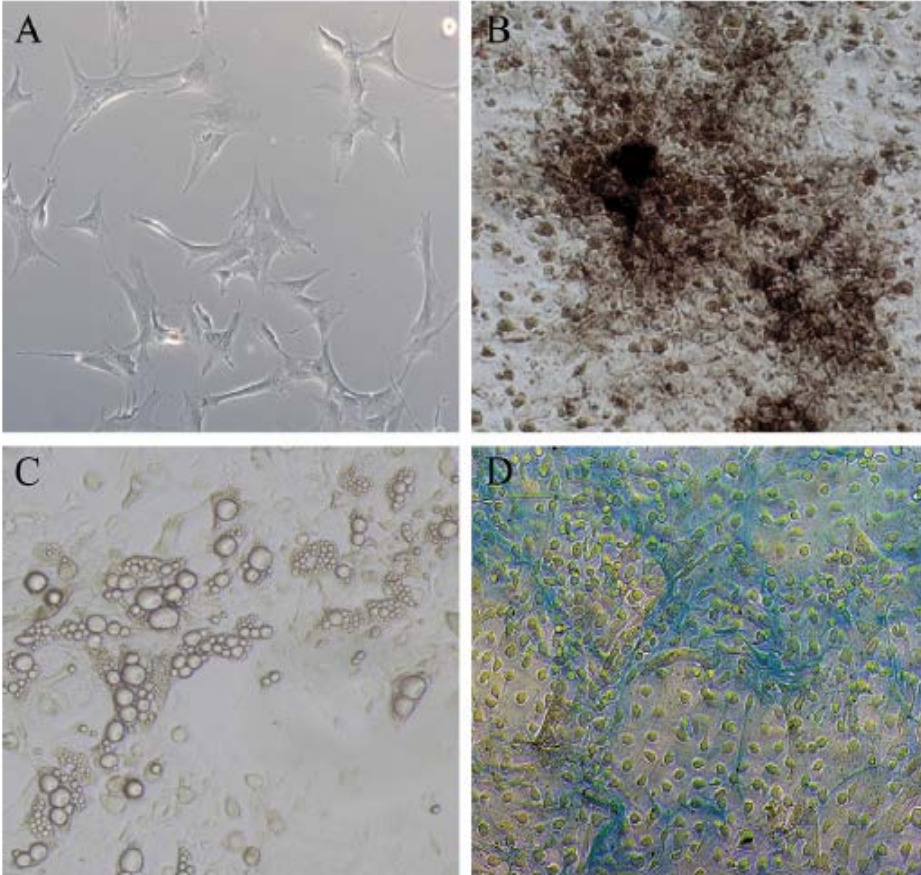
GEREKİRKEN; yanı sıra;

- CD44, CD71, Stro-1 belirteçlerini taşımaları ve CD 106, CD166, CD29 gibi adhezyon moleküllerine sahip olmaları beklenir



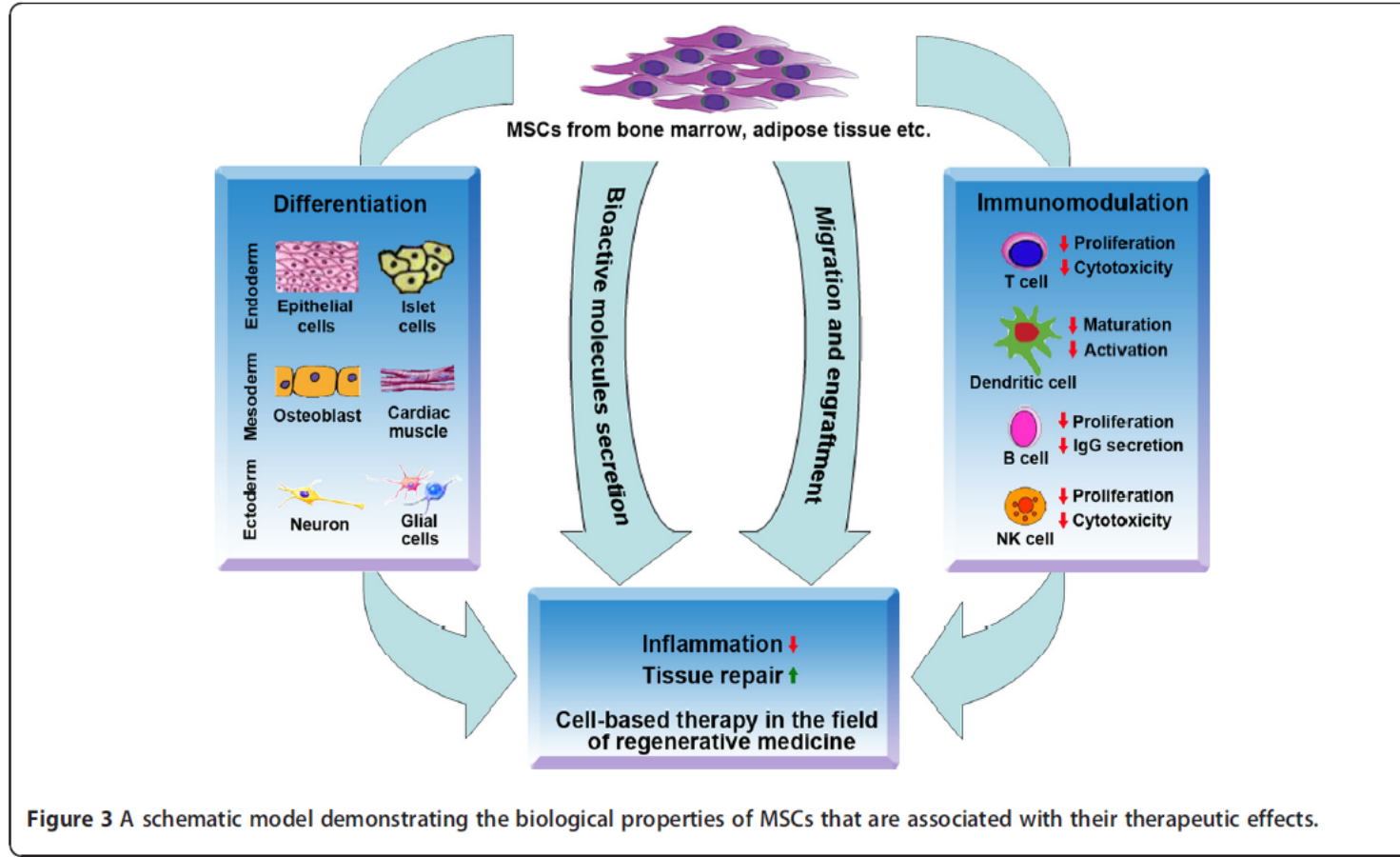
Mezenkimal Kök Hücre Doğrulama

Mezenkimal Kök Hücreler; kültür kaplarına yapışmalı, burada fibroblast benzeri koloniler oluşturabilmeli ve kemik, yağ ve kıkırdak hücrelerine farklılaşabilmelidir.



- (A) Farklılaşmamış fibroblast benzeri MKH' ler
- (B) Osteogenik vasatta 21. günde **ALP** eksprese kemik hücrelerine farklılaşma
- (C) İkinci haftada **yağ damlacıklarının** ortaya çıkması
- (D) Kıkırdağa farklılaşmış hücreler tarafından salınan matriks alcian mavisi ile (zemin) boyanır

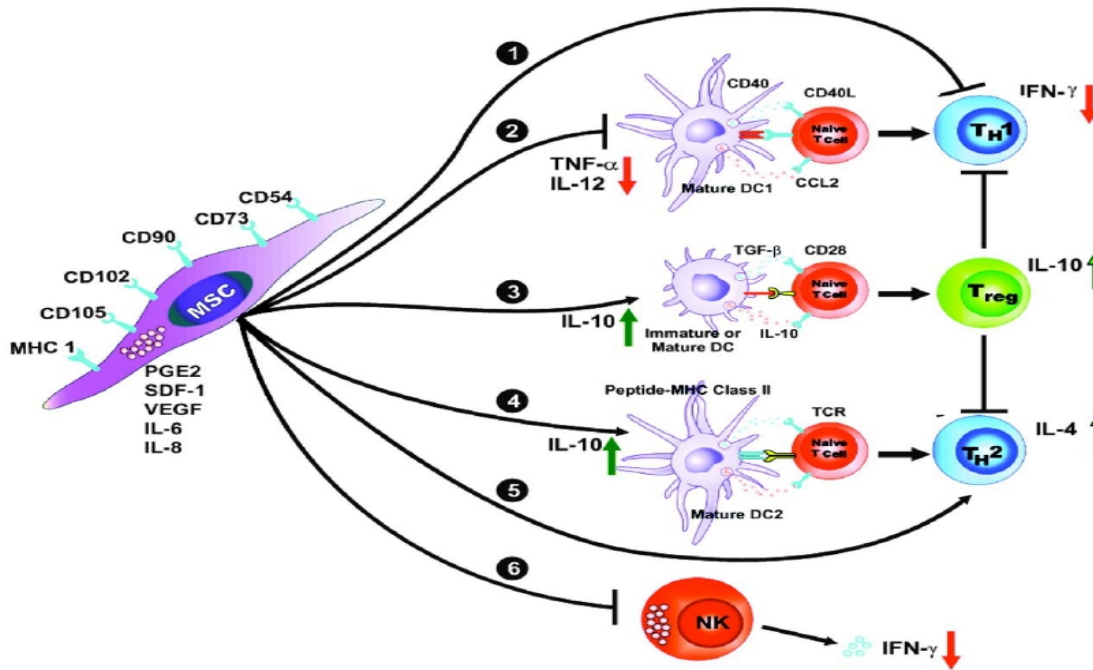
Mezenkimal Kök Hücreleri Biyolojik Karakteristiği



MKH'lerin tedavi edici etkileri biyolojik karakterlerinden kaynaklanır....

MKH'lerin immün sistem hücreleri ile etkileşimleri ve bu hücreler üzerine etkileri..

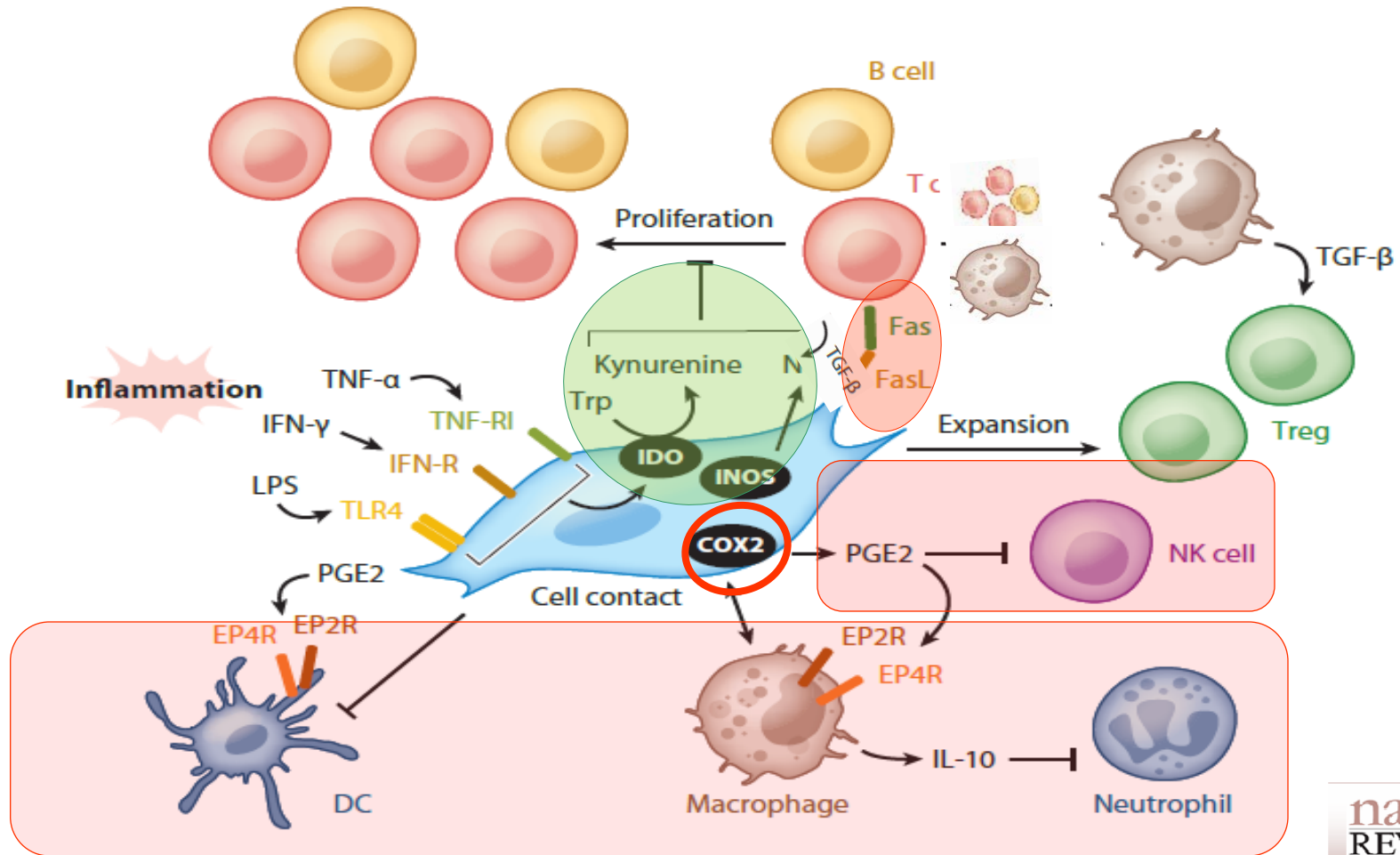
Efektör hücreleri inhibe ederken Regülatör hücreleri aktive etmekte...



Th1 hücreleri tarafından salınan IFN- γ GVHH patogenezindeki rolü MKH'ler tarafından aktif olarak inhibe edilir.

Th2 cevabı üzerine ise IFN- γ , TNF- α , IL-12 inhibisyonu ve IL-10 ve IL-4 aktivasyonu ile etkilidir.

MKH'lerin immün sistem hücreleri ile etkileşimleri ve bu hücreler üzerine etkileri..



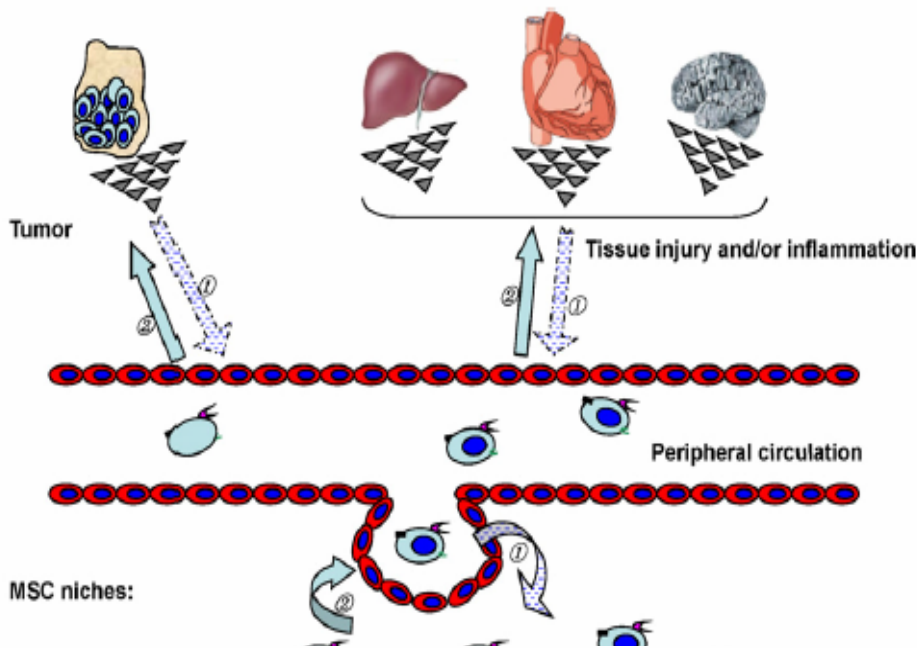
nature
REVIEWS

MKH'leri tarafından yapılan immün-modülasyon.

Ann. Rev. Immunol. 2013. 31:285–316
The Annual Review of Immunology is online at
immunol.annualreviews.org

MKH'lerin doku yaralanması ve hasarlanmasını ortadan kaldırma etkileri.....

MKH'ler doku tamir mekanizmalarını ve farklılaşmayı kontrol eden sekresyonlarla (sekretom) mikroçevreyi düzenler



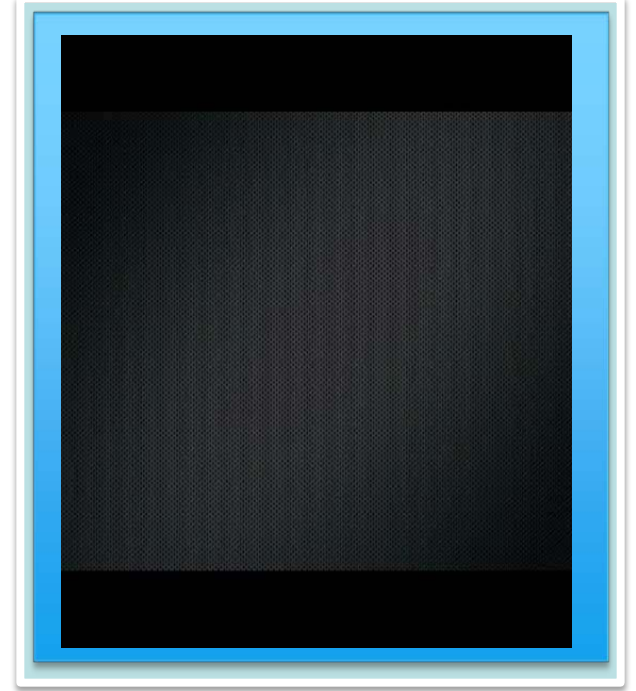
- Hepatocyte growth factor,
- Transforming growth factor- β ,
- IL-1, IL-3, IL-6, IL-7, IL-11,
- Stem cell factor,
- FMS like tyrosine kinase 3 ligand,

Bu faktörler hasarlanmış dokuda endojen kök hücre progenitörlerinin çoğalma ve farklılaşmasını aktive eder. (Baddoo et al., 2003).

Sonuçta

MKH' ler;

- Potent immunosuppressive özellikleri
- Proliferasyon ve differansiasyon kabiliyetleri
- Kök hücre niş aktivitesi
- Anti-inflamatuar etkileri ile..



Bugün itibarı ile MKH' ler (i) İmmunomodulatör, (ii) doku tamiri, (iii) yenileyici tıp mekanizmalarını kontrol edebilen hücresel bir tedavi ajanı olarak birçok hastalıkta KLİNİK UYGULAMA ALANI OLUŞTURMAKTADIR

“İmmünomodulasyon”

“Doku tamiri”

“Rejeneratif Tıp”

“Immünomodulasyon”

“Doku tamiri”

“Rejeneratif Tıp”

GvHD

Graft rejeksiyon

Otoimmün hastalıklar

Tip 1 Diabet

Crohn Hst. , Colitis

“Immünomodulasyon”

“Doku tamiri”

“Rejeneratif Tıp”

GvHD

Graft rejeksiyon

Otoimmün hastalıklar

Tip 1 Diabet

Crohn Hst. , Colitis

Pulmonar fibrosis

Myokard enfarktüsü

Renal iskemi

KOAH

Kıkırdak ve eklem tamiri

“Immünomodulasyon”

GvHD

Graft rejeksiyon

Otoimmün hastalıklar

Tip 1 Diabet

Crohn Hst. , Colitis

“ Doku tamiri”

Pulmonar fibrosis

Myokard enfarktüsü

Renal iskemi

KOAH

Kıkırdak ve eklem tamiri

“ Rejeneratif Tıp”

Kemik & kıkırdak yenilenmesi

Hematopetik iyileşme

Tip 2 Diabet

Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy

2012 yılı itibarı ile “clinical trials” kayıtlı farklı fazlarda 344 çalışma (Figure 2) immün veya non-immun hastalıkların tedavisinde MKH’lerin etkinliğini göstermeye çalışmaktadır. (Figure 3).

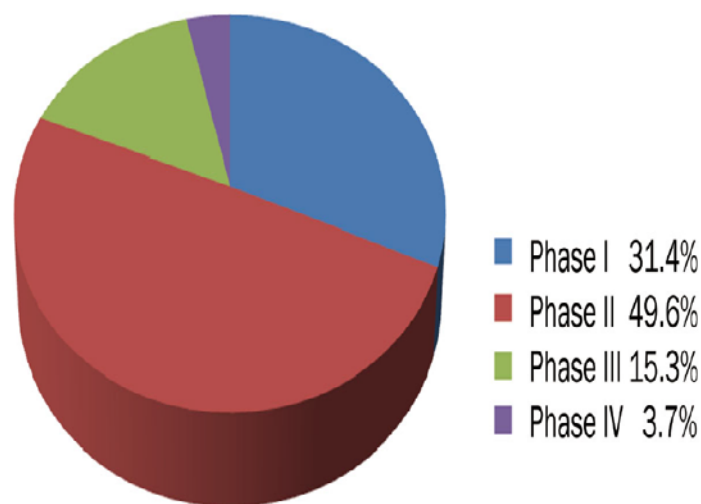


Figure : Clinical phases of mesenchymal stem cells-based therapy

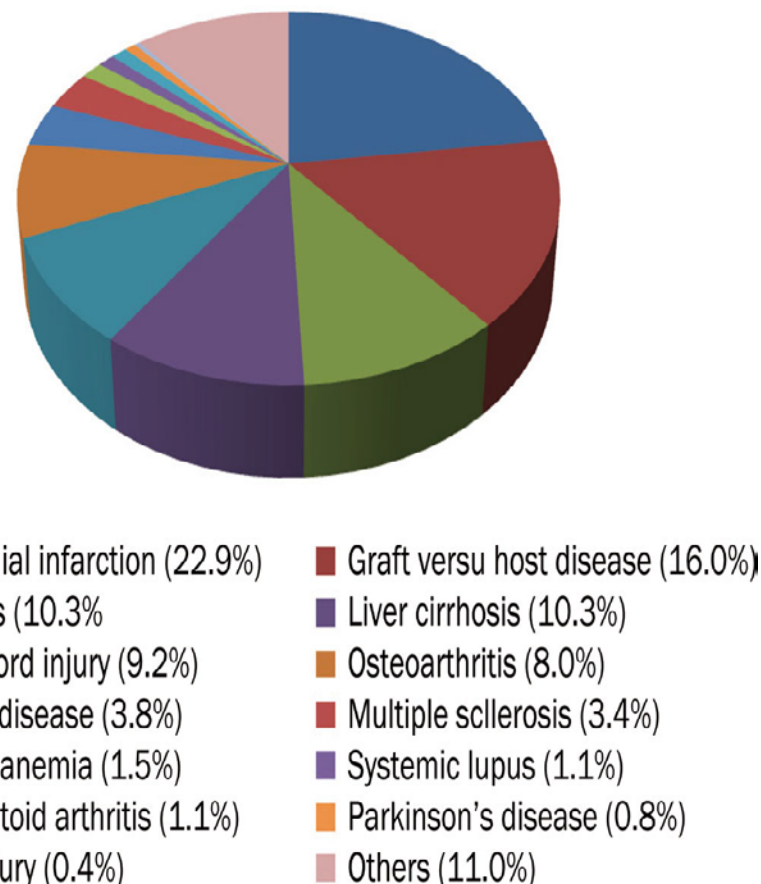
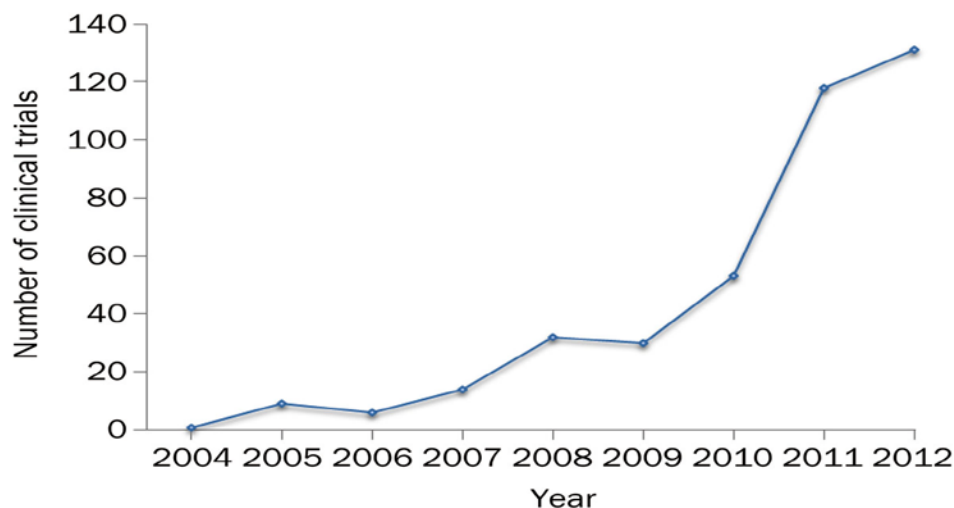


Figure : Percentages of the common diseases now treated with mesenchymal stem cells

Mesenchymal stem cells: a new trend for cell therapy

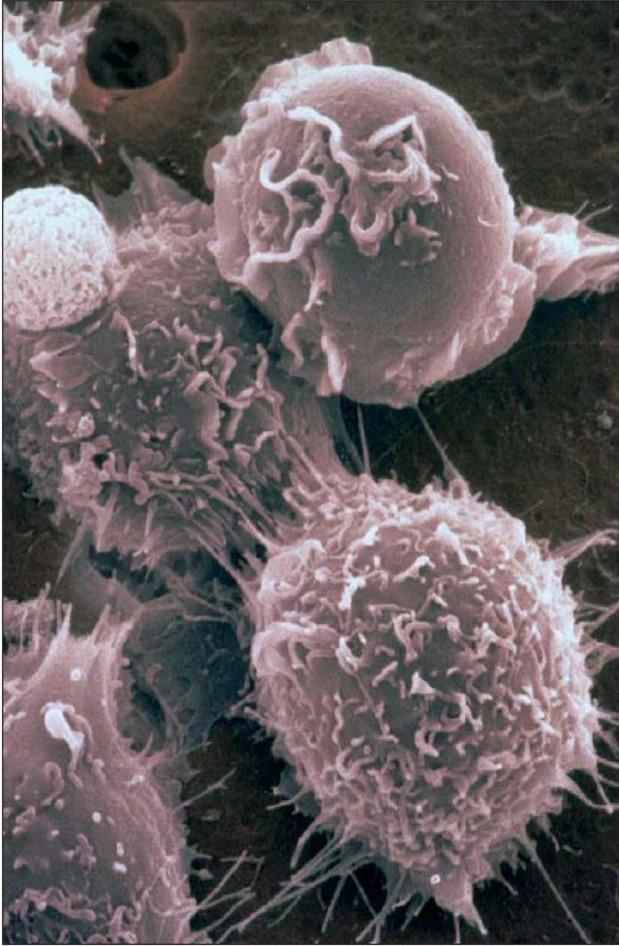
MKH çalışmaları 2004 yılından itibaren katlayarak artış göstermiştir.



2010 yılından itibaren hızı artan yarışın parçası olmak isteyenlerin adeta “Gold rush” aktivitesine ” Çin başta olmak üzere Avrupa ve Birleşik Devletleri ön sırada yer almaktadır.

Mezenkimal Kök Hücreler:

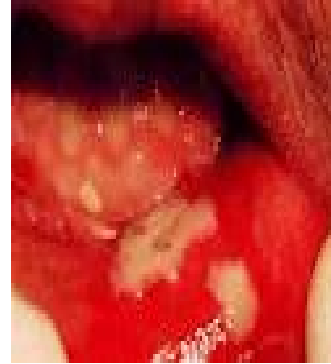
Yeni Hücresel immunosupresif biyolojik ilaçlar olarak



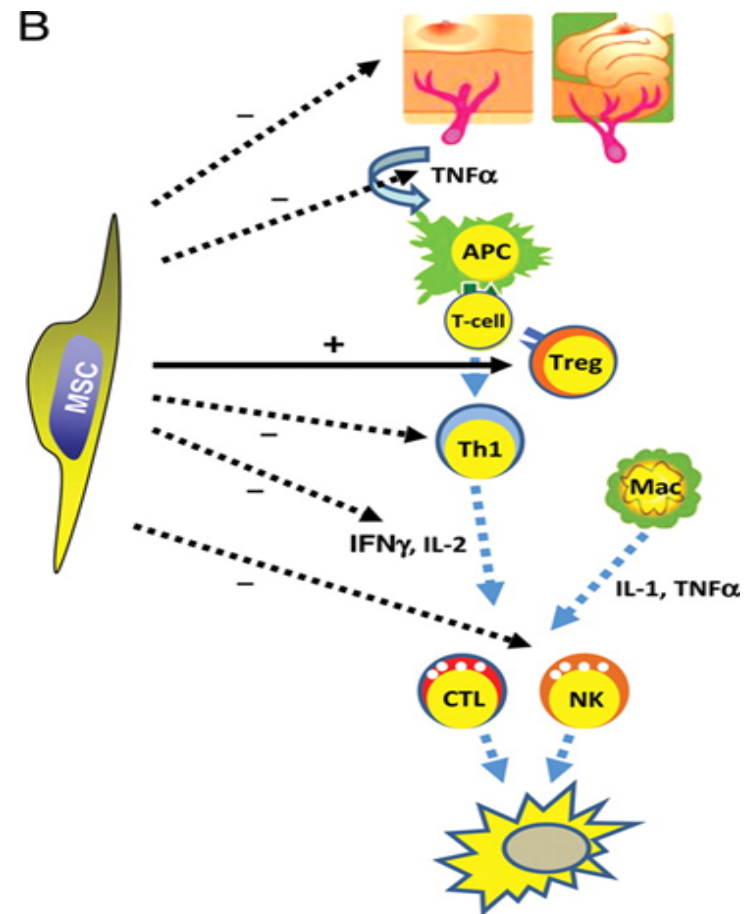
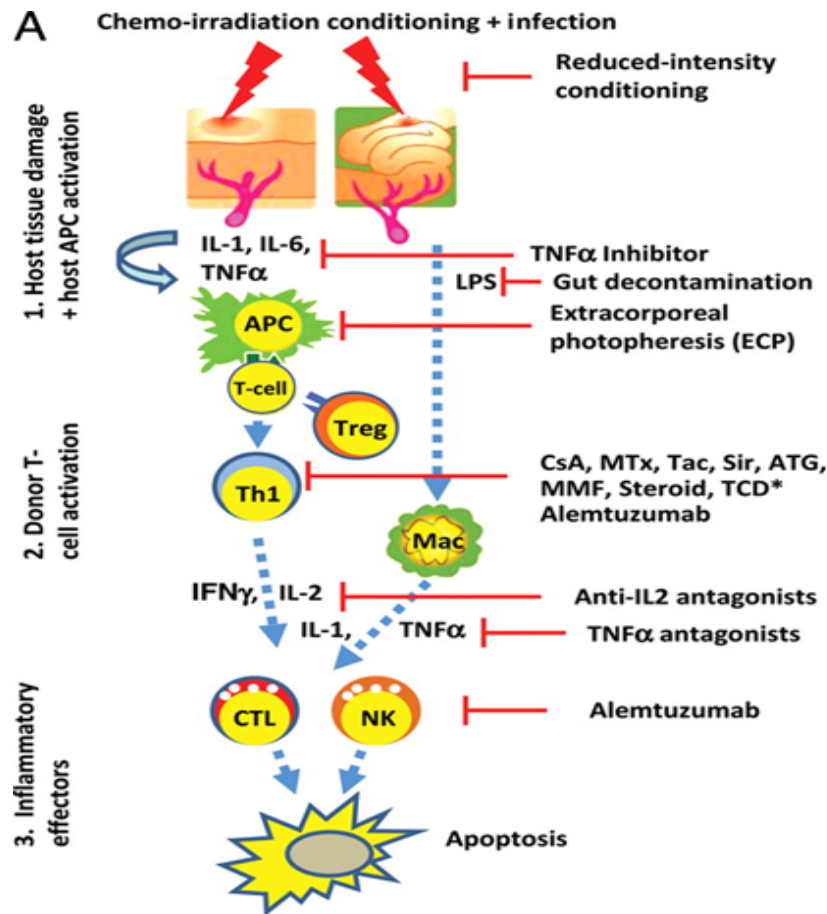
- Dendritik hücreler (DC) akut GVHH patogenezinde rol alan naive T hücrelerin antijen sunucusudur. (Shlomchik, 2007).
- MKH' ler monositlerin DC 'ye farklılaşması, aktivasyonu ve fonksiyonları üzerine inhibe edici etkisi vardır. (Uccelli et al., 2008).
- MKH' ler NK hücre proliferasyonu ve sitokin üretimini inhibe etmek suretiyle fonksiyonlarını kontrol eder. (Spaggiari et al., 2006).
- T hücre, B hücre, NK ve DC üzerine etkilerin toplamı GVHH' da host' a karşı oluşan alloreaktiviteyi module eder.
- MKH' LER BU DURUMDA ADETA HÜCRESEL BİR İMMÜNOSUPRESAN ROLU OYNAMKADIR:

Graft-Versus-Host Hastalığı

Allojenik HKHN sonrası verici kaynaklı T lenfositlerin alıcı dokularda oluşturduğu GVHH yüksek oranda morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Altın standart tedavisi kortikosteroidlere dirençli vakalarda halen etkin bir tedavi modalitesi bildirilmemiştir.



Graft-versus-host hastalığında hedefe yönelik tedaviler



Steroide dirençli GVHH tedavisinde İlk MKH Deneyimi

Compassionate use: (2004) USA

İlk başarılı tedavi Le Blanc ve tarafından haploidentik nakil sonrası steroide dirençli akut GVHH (barsak-karaciğer) pediatrik olguda ex-vivo çoğaltılmış MKH kullanılması sonucu semptomlarda hızlı iyileşme rapor edilmiştir. Bir süre sonra nüks eden olguda MKH' leri yeniden kullanımı sonucu tam ve kalıcı cevap elde edilebilmiştir.



Steroide dirençli GVHH tedavisinde MKH Deneyimleri

Compassionate use: (2006) USA geri ödeme 2012



12 pediatrik hasta [yaş: 5 ay-15 yıl]

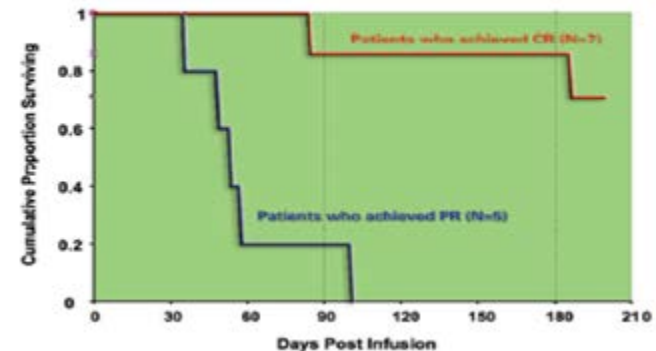
Steroide dirençli ağır GVHH

GvHD Response

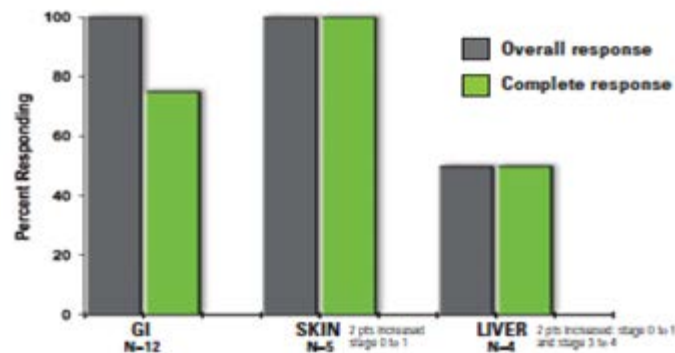
All patients responded to Prochymal therapy; 7 (58%) patients achieved a CR

Prior to Prochymal Treatment			After Completion of Prochymal Treatment		Response
No	GI/Skin/Liver (stages)	Grade	GI/Skin/Liver (stages)	Grade	
1	4/1/3	IV	0/0/4	IV	PR
2	3/3/0	III	0/0/0	0	CR
3	4/2/0	IV	0/0/0	0	CR
4	3/0/0	III	0/0/0	0	CR
5	4/0/2	IV	3/1/2	III	PR
6	4/0/0	IV	0/0/0	0	CR
7	4/1/3	IV	0/0/0	0	CR
8	4/1/0	IV	0/0/0	0	CR
9	3/0/0	III	1/0/0	I	PR
10	3/0/0	III	2/0/0	II	PR
11	3/0/0	III	0/1/1	II	PR
12	4/0/1	IV	0/0/0	0	CR

Survival and Response



Response by Organ System



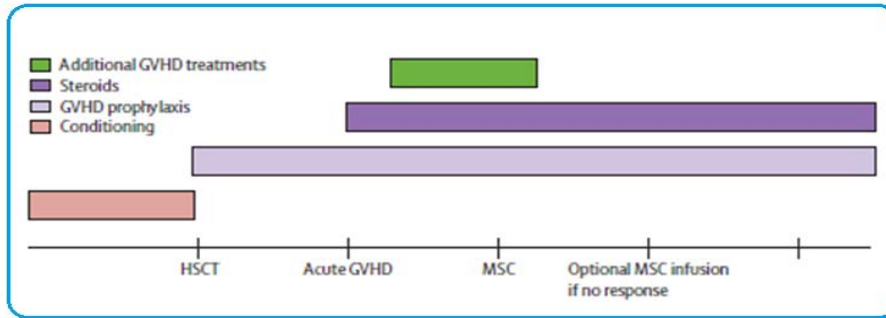
Current Status

- All patients tolerated treatment and there were no SAEs related to the administration of Prochymal
- 100 day survival (from initiation of Prochymal) is 58% (7/12)
- By publication (median follow up 229 days), 7 patients had died
- Patient survival and response status

Part #	Death post 1st infusion	Response	Cause
<i>Surv</i>			
7*	85	CR	Multorgan failure, fungal infection
3	185	CR	Sepsis
5	36	PR	CMV encephalitis
11	49	PR	Respiratory failure, fungal infection
10	54	PR	EBV LPD
9	58	PR	Multorgan failure, EBV LPD
1	101	PR	Sepsis, candida

* Patient received a liver transplantation for severe hepatitis on day 10 after starting induction therapy

Steroide dirençli akut GVHH tedavisinde MKH Tedavisi: faz II çalışma

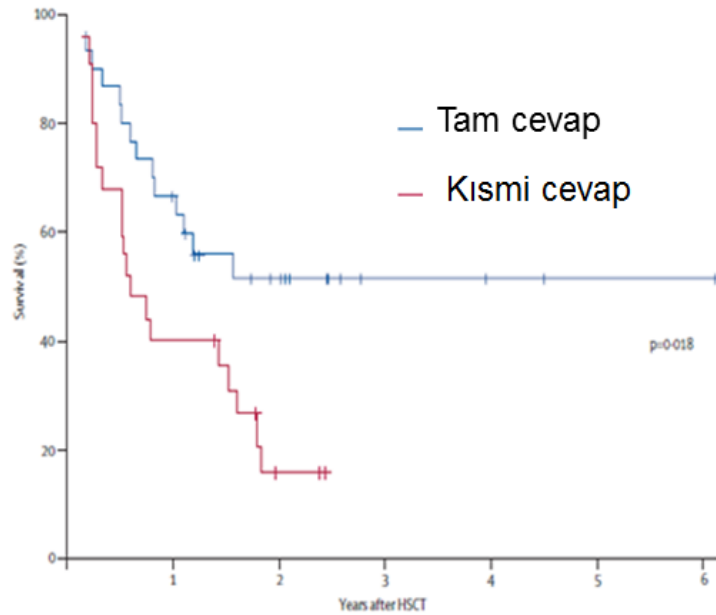


- 55 steroid dirençli Gr II-IV akut GVHH
- 25 çocuk ve 30 erişkin hasta
 - Medyan 1.4×10^6 hücre/kg
 - % 55 Tam cevap
 - % 71 Toplam cevap

Table 4: GVHD response and outcome

	Children (n=25)	Adults (n=30)	All patients (n=55)
Complete response	17	13	30
Partial response	4	5	9
Stable disease	2	1	3
Progressive disease	2	11	13
Overall response	21	18	39
Survival*	13	8	21
Limited chronic GVHD	2	0	2
Extensive chronic GVHD	4	2	6

Steroide dirençli akutGVHH tedavisinde MKH Tedavisi: faz II çalışma



Kemik iliği kaynaklı 3. parti

MKH'ler kortikosteroid ve diğer
immünsupresif tedavilere cevap
vermeyen ağır a-GVHH tedavisinde
yeni ve etkin bir tedavi seçeneği
sunmaktadır.

2 yılın sonunda Tam cevap veren hastaların yarısında fazlası yaşamakta idi.



Kronik GVHH hücresel tedavisinde MKH Deneyimi

Sklerodermal tip kronik GVHH tedavisinde kayda değer iyileşme

- Kemik iliği injeksiyonu ile $1-2 \times 10^7$ hücre/kg verilen MKH'ler yaygın deri lezyonları ve ülserleri olan hastaların hastalık skorunda önemli oranda iyileşmeye yol açmıştır.
- Th2 lenfosit oranında artış ve Th1 lenfositlerde azalma dikkati çekerken, lenfosit oranlarında Th1'den Th2'ye kayma cevap skoru ile ilişkilendirilmiştir

Study	N	Age (range)	GvHD organ/grade	MSC source	Passage/media	Dose (M, 10^6 MSC)/schedule	Results
Zhou et al. (2010)	4	42 (38-43)	Extensive, sclerodermal features	BM, third party	3-6/FBS	$1-2 \times 10^7$ MSC/kg; 4-8 intra-BM injections per patient	4/4 significant improvement; no infusional toxicity

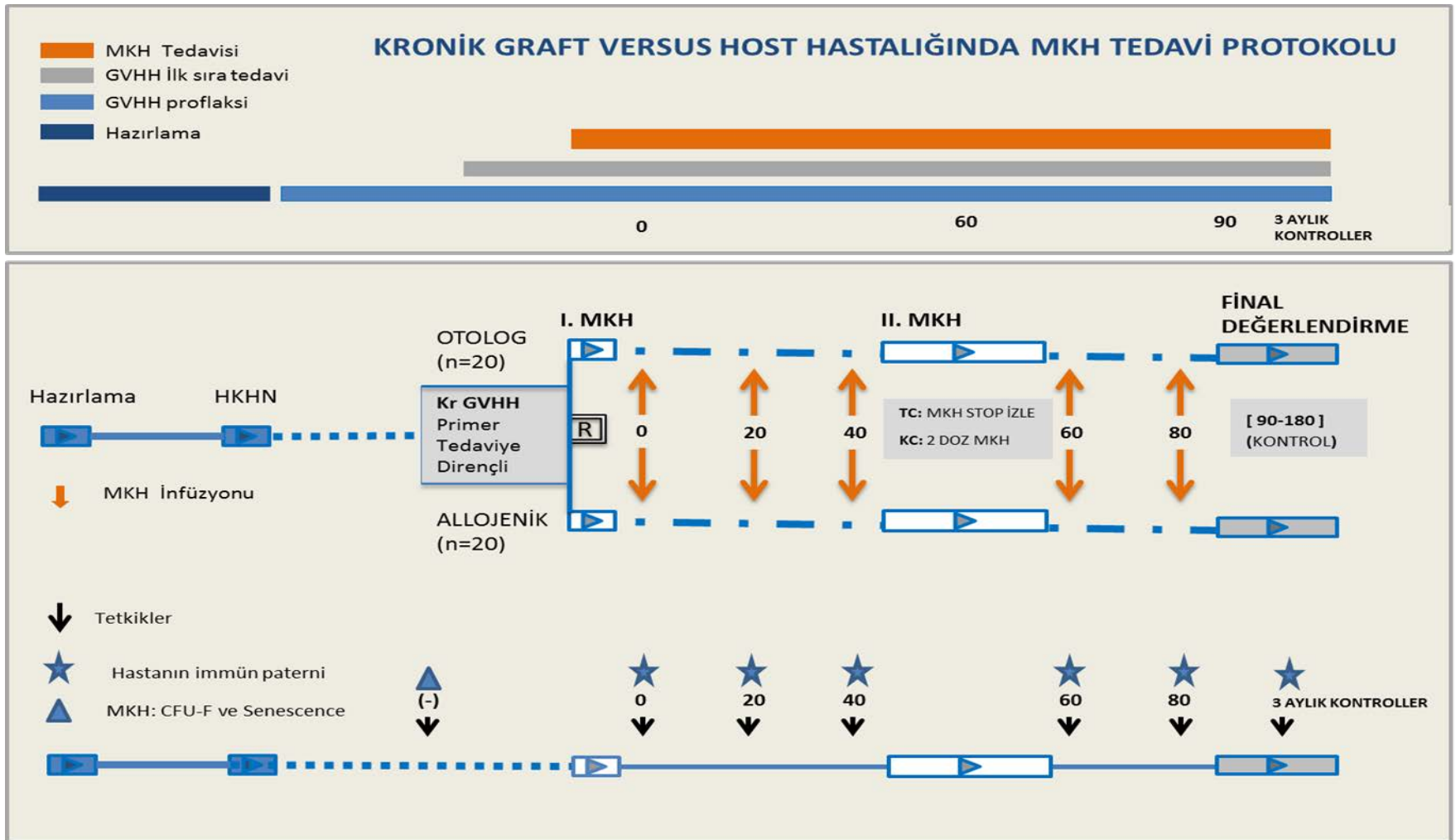
(Zhou et al., 2010).

Faz II klinik alışmalar; Steroide dirençli kronik GVHD tedavisinde 3. parti MKH tedavisi

Table 3 | Results of clinical trails utilizing MSC for chronic GVHD.

Study	N	Age (range)	GVHD organ/grade	MSC source	Passage/ media	Dose (M, 10 ⁶ MSC)/schedule	Results
Muller et al. (2008)	3	15 (15–17)	Extensive chronic	BM, third party/sib/ haplo	Max 6 weeks culture/FBS	2.0 M/kg (range 1.4–3.0); 1 dose, <i>n</i> = 1; 2 dose, <i>n</i> = 2	1/3 improvement; no infusional toxicity; no relapse
Lucchini et al. (2010)	5	9 (5–15)	Chronic skin + mucosa, <i>n</i> = 4; chronic skin + liver, <i>n</i> = 1	BM, third party	expanded in platelet-lysate medium	1.1 M/kg (range 0.7–1.4); 1 dose, <i>n</i> = 4; 2 dose, <i>n</i> = 1	1/5 CR with reflare, 2/5 PR, 2/5 NR; no infusional toxicity; no relapse; <i>in vivo</i> immunomodulation noted in responsive group
Zhou et al. (2010)	4	42 (38–43)	Extensive, sclerodermal features	BM, third party	3–6/FBS	1–2 × 10 ⁷ MSC/kg; 4–8 intra-BM injections per patient	4/4 significant improvement; no infusional toxicity
Weng et al. (2010)	19	29 (18–39)	Extensive chronic	BM, third party	2–3/FBS	0.6 M/kg (range 0.2–1.4); 1–5 doses	74% ORR (4 CR, 10 PR), five patients able to stop immunosuppression, 2 year OS 78%; <i>in vivo</i> immunomodulation noted in responsive group

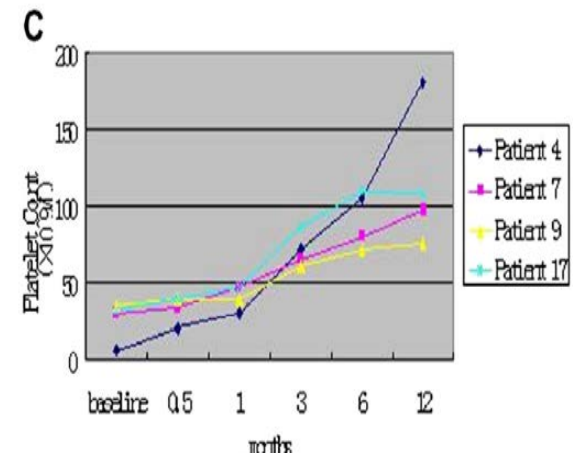
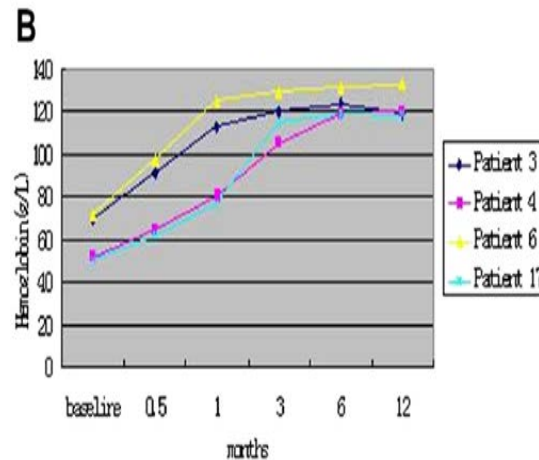
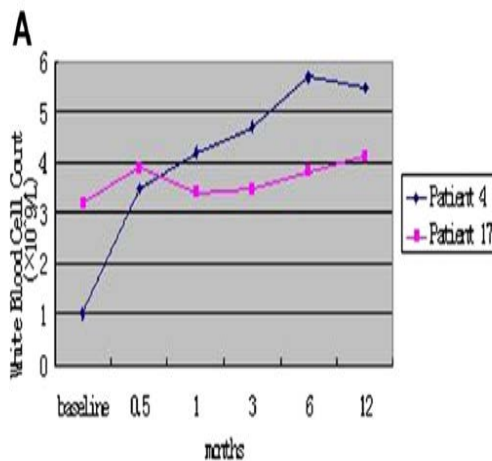
Kronik GVHH' da MKH tedavisi : faz II çalışma



Ağır ve tedavilere dirençli Aplastik Anemi olgularında akraba vericiden Mezenkimal Kök Hücre Uygulaması

18 hata, 1 yıllık takip, 6 hasta toplam cevap (33.3%) [tam-kısmi]

MKH uygulananlar & kontrol –kohort karşılaştırmada [6/18 (33.33%) karşın 1/18 (5.56%)], ancak farklılık asyı nedeni ile bariz değil ($P = 0.088$).





Mesenchymal Stem Cell treatment for autoimmune diseases: a critical review

Mesenchymal stem cells (MSCs) are now known to display not only stem cell multipotency, but also robust antiinflammatory and regenerative properties. After widespread *in-vitro* and *in-vivo* preclinical testing, autologous and allogeneic MSCs have been applied in a range of immune mediated conditions, including graft versus host disease, Crohn's disease, multiple sclerosis, refractory systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. Current data suggests that MSCs may not only replace diseased tissues, but also exert several trophic, regenerative and antiinflammatory effects. While the clinical outcome in case reports and phase I-II trials seems occasionally striking, these limited results point to the need to perform controlled multicenter trials. Future advances from stem cell science can be expected to pinpoint significant MSC subpopulations and/or stem cell markers for improved regenerative or immunoregulatory properties.

Crohn Hastalığı;



İlk rapor 2005 yılında yapılan faz I Klinik çalışmada otolog yağ dokusu kaynaklı MKH lokal uygulamasından sonra herhangi yan etki olmaksızın **6/8 oranında fistül iyileşmesi** (Garcia-Olmo et al.2005) rapor edilmiştir.

Onken ve ark. Crohm Hastalığı aktivite indeksinde **9hastanın /3. de (33.3%) ≥ 100 puandan fazla azalma** bildirmişlerdir. (Onken et al2006)

Sistemik Lupus Eritematosus (SLE)

- Tögel ve ark.. SLE hastalarının böbrek parametreleri başta olmak üzere diğer semptomlarda iyileşme rapor ettiler.(2009)*

Sun ve ark. Kordon kaynaklı MKH'lerin (n=16) ağır SLE hastalarında

SLEDAI aktivite skorunda, serum albumin ve 24 h idrar proteini, serum kreatini, serum kompleman seviyeleri ve anti-dsDNA AK' düzeylerinde anlamlı klinik belirgin iyileşme bildirdiler.



Mesenchymal SCT ameliorates refractory cytopenia in patients with systemic lupus erythematosus

X Li¹, D Wang¹, J Liang, *Bone Marrow Transplantation* advance online publication, 15 October 2012; doi:10.1038/bmt.2012.184

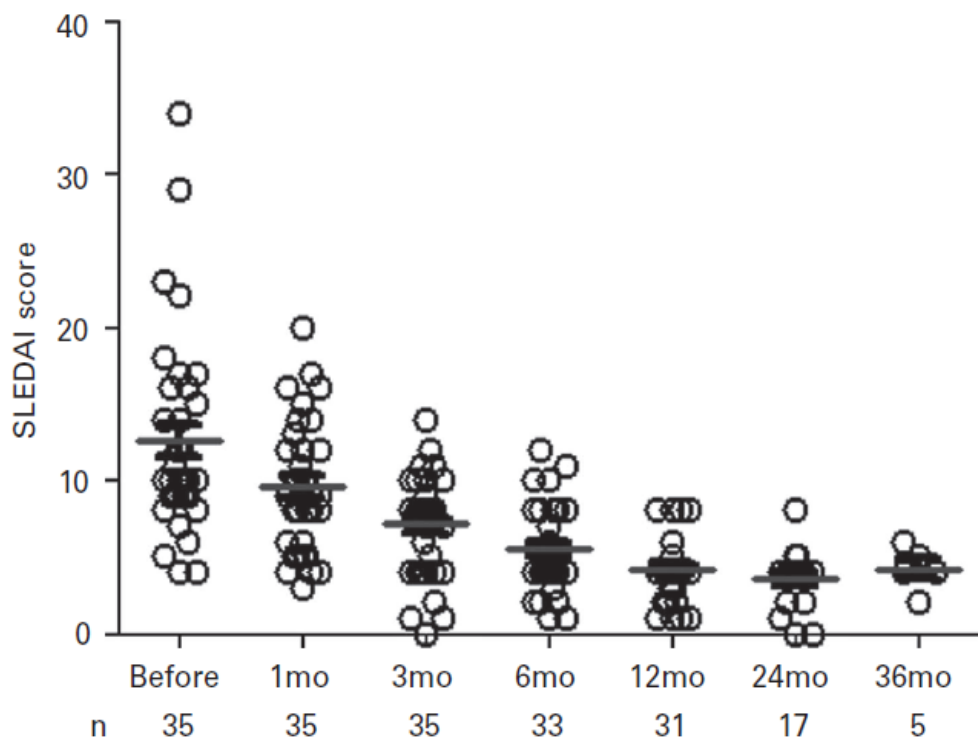
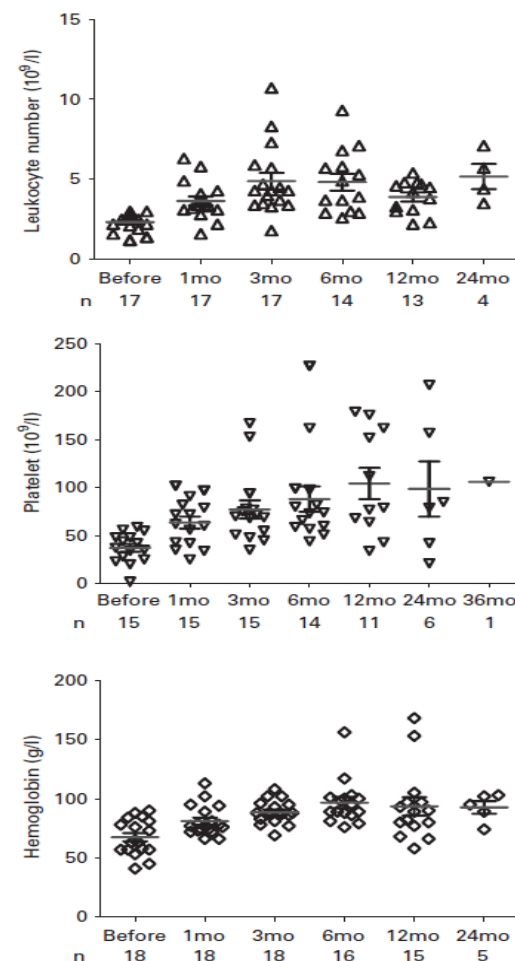


Figure 2. SLE Disease Activity Index (SLEDAI) score for each patient pre- and post- MSCT. A full color version of this figure is available at the *Bone Marrow Transplantation* journal online.



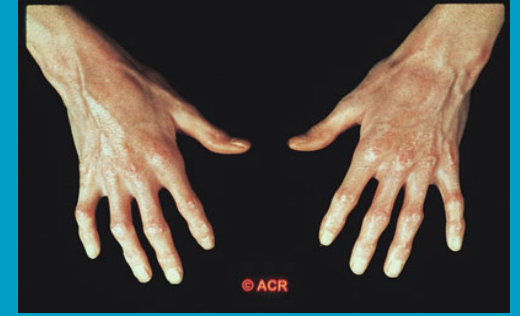
Systemic Sclerosis (SS)

*Akiyama ve ark. tarafından allogenik
MKH nakli yapılan 5 hastada*

-T hc apoptosisi

-Treg hc'lerde artış

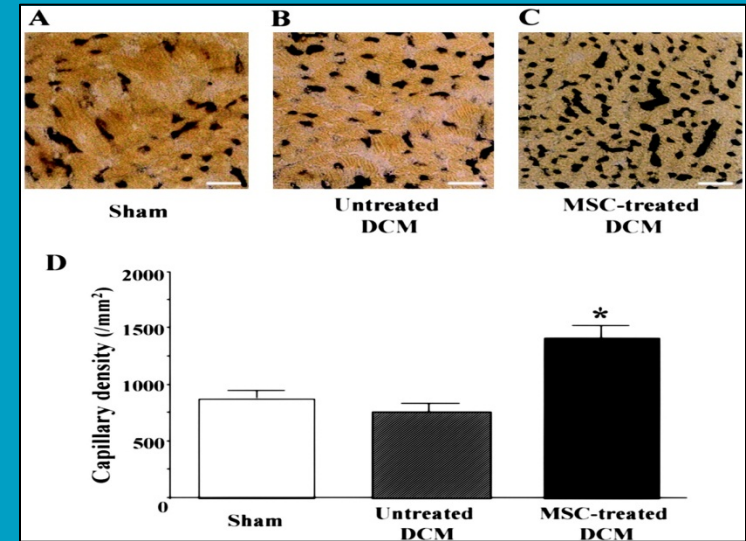
*İle birlikte ülserlerde, hastalık cilt
skorunda ve otoantikör titrelerinde
belirgin iyileşme olarak rapor edilmiştir
(Akiyama et. al., 2012)..*



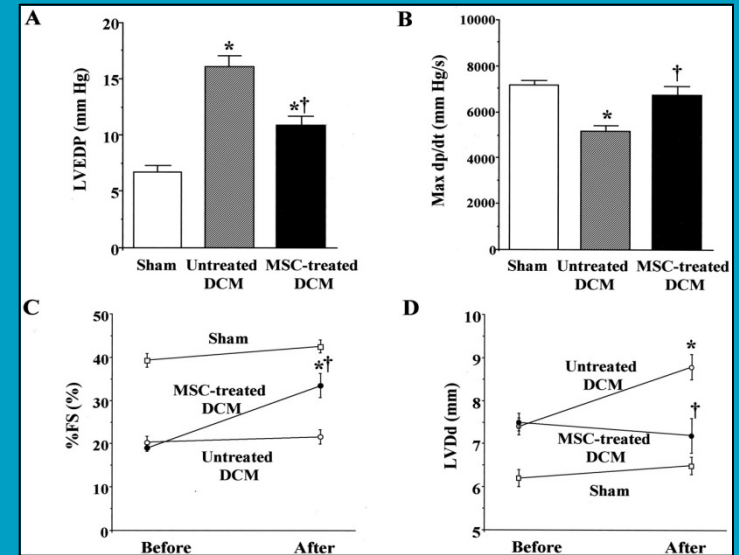
Kalp doku tamirinde MKH kullanımı

Nagaya ve arkadaşları MKH uygulanan dilate kardiyomyopati ratlarda;

- Kapiller dansite artışı
- Sol ventrikül ED basıncında azalma
- Sol ventrikül kapasitesinde iyileşme rapor etmişlerdir.



Representative samples of ALP staining of myocardium.



Effects of MSC transplantation on hemodynamic parameters.

Phase 1 Trial of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis

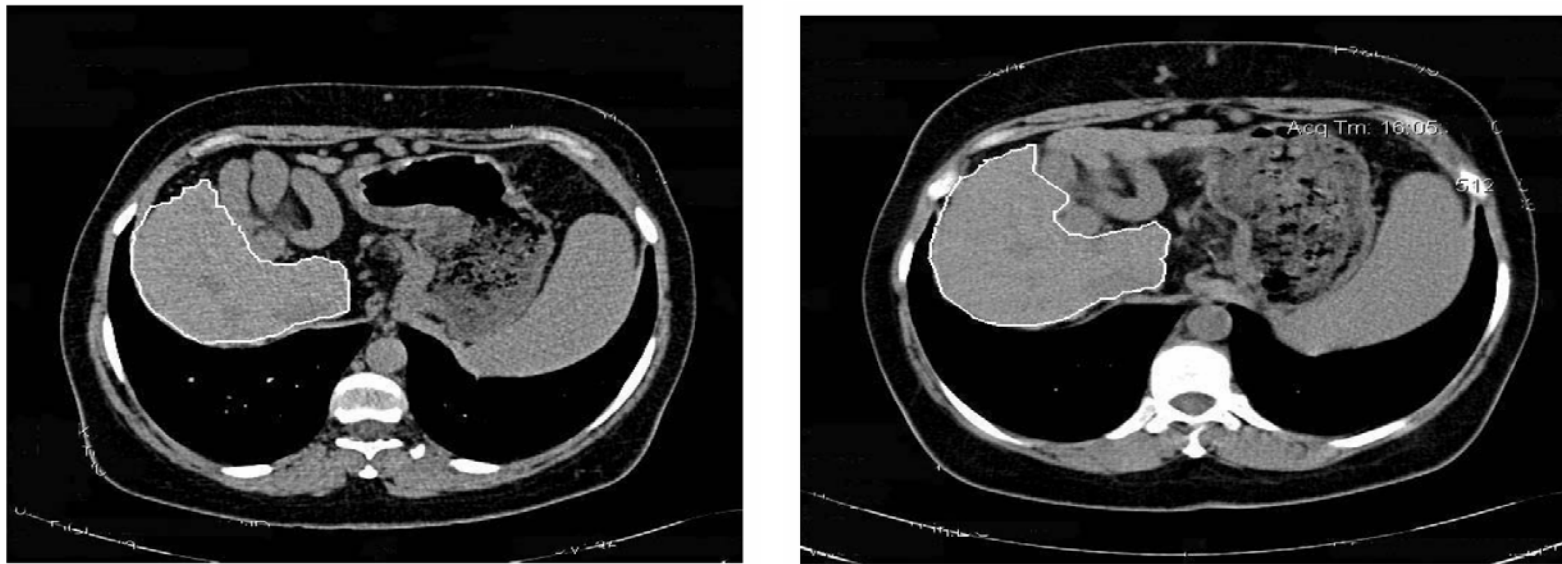
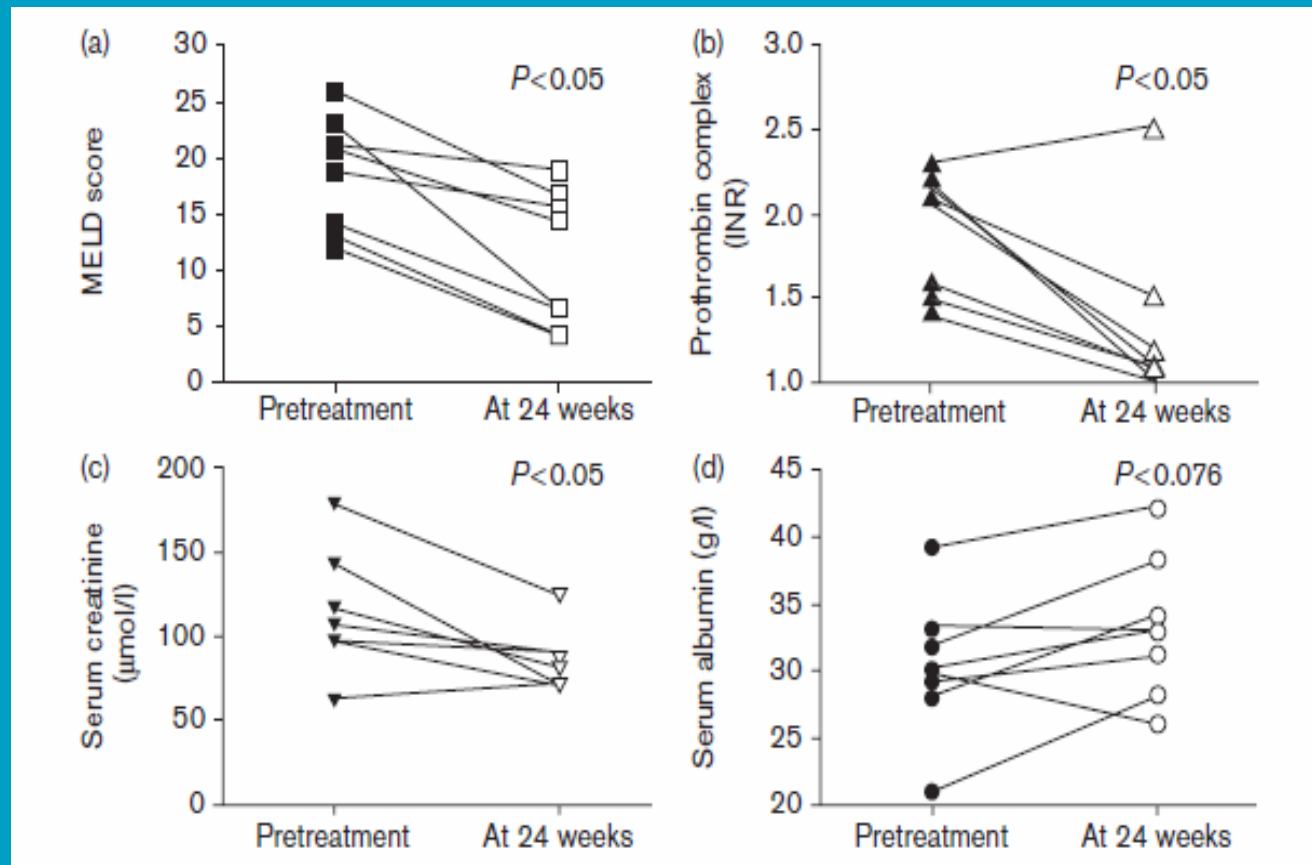


Figure 2. A) Transverse slices of CT scans obtained before, and B) Six months after MSCs infusion in patient I. White outline in CT scans indicates the right liver lobe.

Faz I çalışma dekompense siroz (n=4)

Otolog MKH, yan etki yok. Tüm hastalarda hayat kalitesinde artma

Phase 1 Trial of Autologous Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis



ADA Converts Deoxyadenosine to a Non-toxic Substance

Normal

ADA

Deoxyadenosine

is a natural compound found in the body. It is an intermediate product made during break-down and synthesis of DNA.

TOXIC

It is an intermediate product made during break-down and synthesis of DNA.

ADA

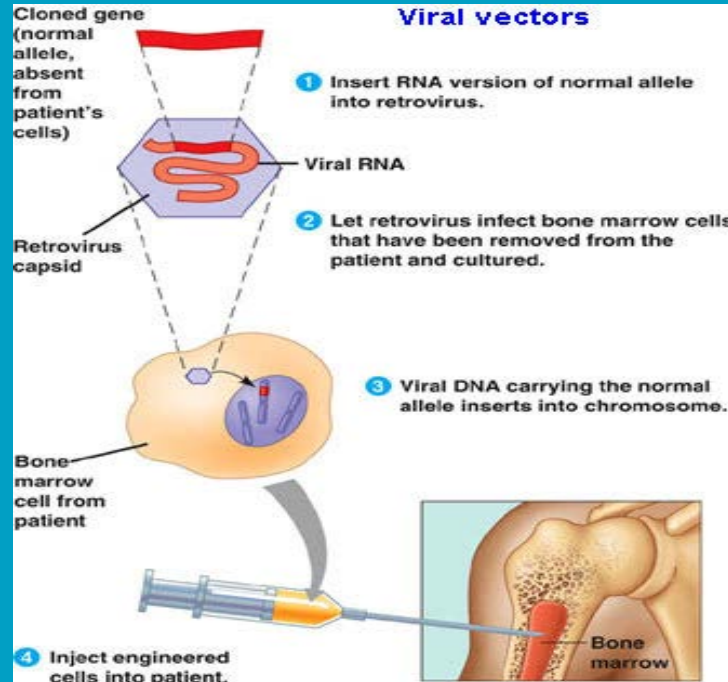
ADA binds to deoxyadenosine and converts it to...

ADA

...Deoxyinosine

NOT toxic

ADENOSINE DEAMINASE EKSİKLİĞİ

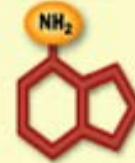


ADA pozitif MKH'ler ciltaltı uygulandı

Gerson et al 1997

ADA Deficiency

Abnormal ADA



Abnormal ADA cannot bind to deoxyadenosine



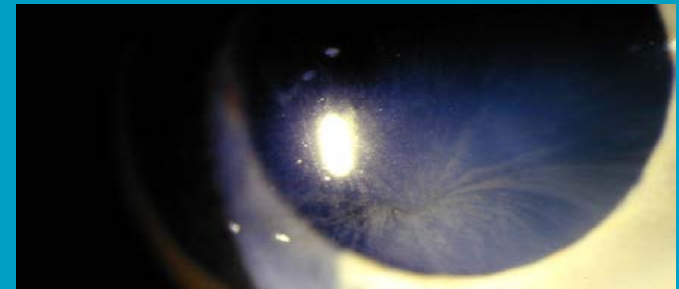
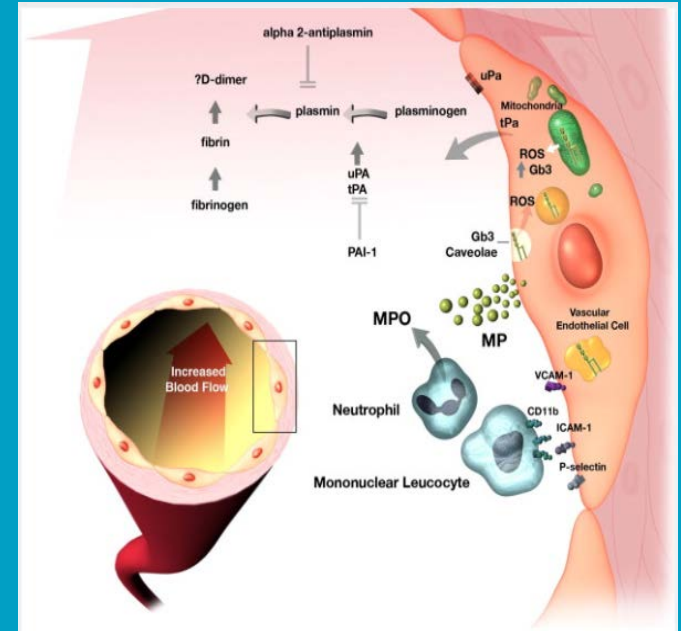
Deoxyadenosine levels rise



- High levels of deoxyadenosine kill B and T cells of the immune system
- The body is open to infection by bacteria and viruses

FABRY'S HASTALIĞI

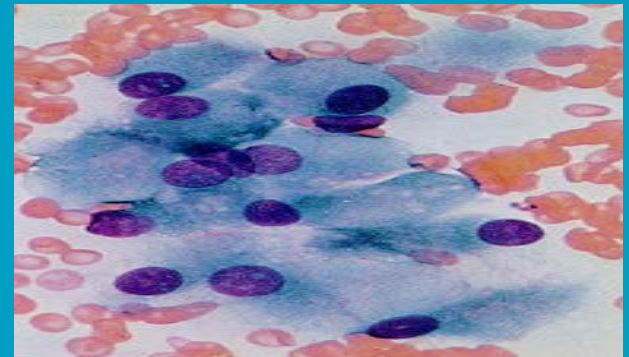
- X'e bağılı genetik hastalık-
- alpha-galactosidaz eksikliği
- (lysosomal enzyme)
- Otolog MSK'ye galaktosidaz gen transferasyonu yapıldı.
- Enzim düzeylerinde ve klinik iyileşme (Osiris, 2000)



OSTEOGENESIS IMPERFECTA

- Horwitz et al 1999'da HLA uygun allogenik vericiden MKH uygulandı.
- Kemikte lameller doku oluşumunda artma, osteogeneziste iyileşme ve kırıklarda azalma saptandı
- Allograft MKH'lerin osteoblastik diferansiasyonu izlendi.

E. M. Horwitz, D. J. Prockop, A. Lorraine et al., "Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta," *Nature Medicine*, vol. 5, no. 3, pp. 309–313, 1999



Burger Hastalığı (Tromboangiitis obliterans)' da Mezenkimal Kök Hücre Deneyimi

Ali Ünal , Leylagül Kaynar , Naci Emiroğulları , , Mustafa Çetin

- Küçük ve orta çaplı arter ve venleri tutan nonaterosklerotik, segmental, inflamatuvar, obliteratif bir damar hastalığıdır.



- Çoğu vakada standart tedavi ile semptomlar ilerlemekte ve amputasyonla sonuçlanmaktadır.

Burger Hastalığı (Tromboangiitis obliterans)' da Mezenkimal Kök Hücre Deneyimi

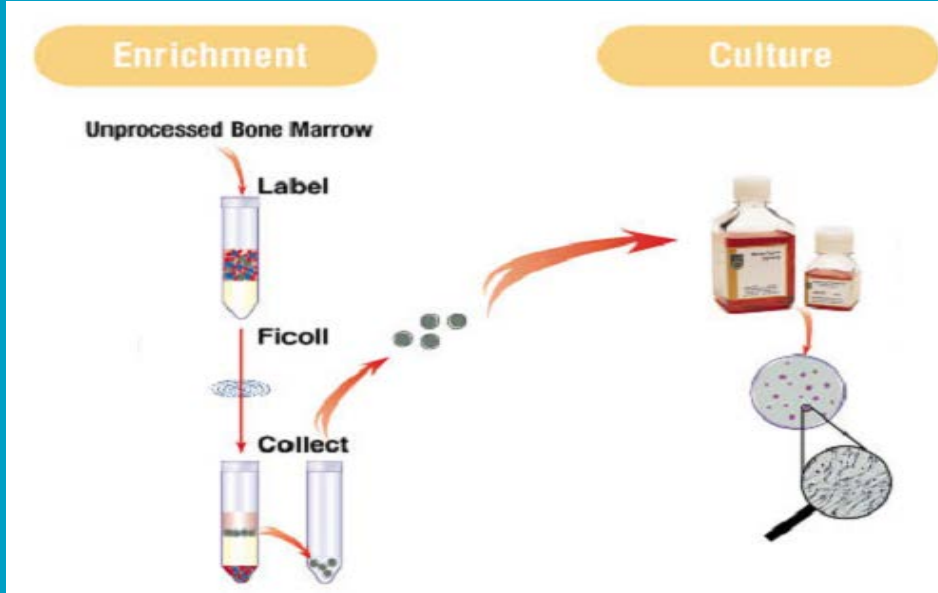
Ali Ünal , Leylagül Kaynar , Naci Emiroğulları , , Mustafa Çetin

- 34 yaşında erkek hasta.
- Altı yıl önce Burger Hastalığı tanısı konulmuş ve vasküler yetersizlik nedeniyle gelişen kangren sonucu 4 yıl önce sağ ayak 3,4 ve 5. parmakları ile sol ayak 2. parmağı ampute edilmişti.
- Tıbbi tedavi olarak aspirin, heparin ve dipridamol tedavisi almış
- İki yıl önce her iki bacaktaki, Femoral ve popliteal arterlere By Pass operasyonu uygulanmış.
- Bu tedavilere rağmen, klinik ve laboratuvar olarak yeterli sonuç elde edilememiş.



Burger Hastalığı (Tromboangiitis obliterans)' da Mezenkimal Kök Hücre Deneyimi

Ali Ünal , Leylagül Kaynar , Naci Emiroğulları , , Mustafa Çetin



- Her iki bacak ve ayaklarında ülserasyonları olan hastaya, mezenkimal kök hücre tedavisi uygulandı.
- Mezenkimal kök hücreler, kemik iliği kök hücrelerinden elde edildi.

Burger Hastalığı (Tromboangiitis obliterans)' da Mezenkimal Kök Hücre Deneyimi

Ali Ünal , Leylagül Kaynar , Naci Emiroğulları , , Mustafa Çetin

- ATİ teknoloji laboratuvarında, , hasta serumu ve sitokinler içeren kültür ortamında, kemik iliği kök hücrelerinden, mezenkimal kök hücreler üretildi.
- Mezenkimal kök hücreler, anestezi altında sol bacak gastrekneimius kası içerisine enjekte edildi.
- Üretilen mezenkimal kök hücre sayısı ancak bir bacak için yeterli olduğundan, sol bacağına tedavi uygulandı,
- sağ bacağına ise tedavi uygulanamadı.

Burger Hastalığı (Tromboangiitis obliterans)' da Mezenkimal Kök Hücre Deneyimi

Ali Ünal , Leylagül Kaynar , Naci Emiroğulları , , Mustafa Çetin

Mezenkimal kök hücre tedavisinden sonra; Sol bacakdaki ülserasyonların kaybolduğu gözlemlendi. Tedavi yapılmıyan sağ bacak ve ayakta, ülsere lezyonlar devam ediyordu.

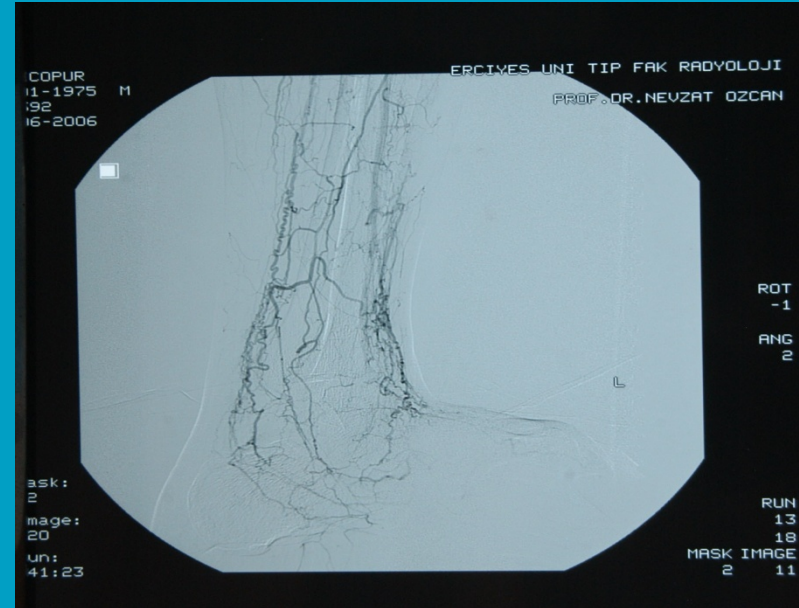
Klinik olarak karşılaştırıldığında; Mezenkimal kök hücre tedavisi uygulanan sol bacakta, yürüme ile gelişen ağrı ve krampların azaldığı tesbit edildi. Sağ bacakta ağrı, kramp ve yürüme güclüğü devam ediyordu.



Burger Hastalığı (Tromboangiitis obliterans)' da Mezenkimal Kök Hücre Deneyimi

Ali Ünal , Leylagül Kaynar , Naci Emiroğulları , , Mustafa Çetin

Kök hücre tedavisi sonrası çekilen anjiyografi ile sol bacakta yeni damar oluşumları tesbit edildi.



MKH'lerin “ Bench to bedside ” translasyonel geçişinde cevaplanmayı bekleyen sorular

- (a) Gerçek MKH “ True MSC ” işaretleyicileri
- (b) Standart MKH tanımlanması (homojenizasyonu) hala sorun... !?
- (b) Kullanılan biyoaktif ürünleri klinik etkinliği, biyodağılımı,
(Pharmacokinetic / pharmacodynamic) profilleri..!?
- (c) Hücresel komponentin yaşı ve biyoaktif molekül içeriği (sekrotom)
- (d) MKH uygulama zamanı ve dozu.. Kime hangi-dozda-ne zaman?
- (e) Raf' tan veya bireye özgü ürünlerin standardizasyonu
- (f) Geri ödeme kapsamının genişletilmesi ve yatırım maliyetleri...!?
- (g) Dünyada ve Türkiye de hukuki düzenlemeleri yetersizliği

*everything
about life*





CAPPADOCIA BONE MARROW TRANSPLANT CENTER



ERCİYES KEMİK İLİĞİ NAKLİ VE HÜCRESEL TEDAVİ MERKEZİ

ERİŞKİN KİT MERKEZİ

Dr. Ali ÜNAL

Dr. Mustafa ÇETİN

Dr. Bülent ESER

Dr. Leyla GÜL KAYNAR

Dr. Serdar ŞIVGIN

Dr. Çiğdem PALA

PEDİATRİK KİT MERKEZİ

Dr. Musa KARAKÜKCÜ

Dr. Ekrem UNAL

KİT AFEREZ ÜNİTESİ

Dr. Ayşe BİREKUL

Tek. Musa SOLMAZ

Tek. Mehmet ÖZTEKİN

Tek. Demet ÇAMLICA

ERİŞKİN KİT MERKEZİ

Doç.Dr. M.Yavuz KÖKER

Uz. Dr. Muzaffer Keklik

Uzm. Dr. Gülşah AKYOL

Dr. Koray Demir

Dr. Musa KARAKÜKCÜ

Dr. Ekrem UNAL

KİT MERKEZİ (UZMANLAR)

KİT AFEREZ ÜNİTESİ

Dr. Ayşe BİREKUL

Tek. Musa SOLMAZ

Tek. Mehmet ÖZTEKİN

Tek. Demet ÇAMLICA



GENOM VE KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARI MERKEZİ

KÖK HÜCRE (GMP) VE AR-GE BİRİMİ

Dr. Mustafa ÇETİN

Dr. Servet ÖZCAN

Dr. Gökçen DİNÇ

Dr. Banu İSKENDER

Dr. Burçin GÖNEN

Uluslararası Personel

Prof. Dr. Minoo Rassoulzadegan -
University of Nice Sophia Antipolis /
France

Prof. Dr. Patrick Collombat -
University of Nice Sophia Antipolis /
France

Prof. Dr. Ahmed Mansouri - University of
Gottingen Max Planck Inst. / Germany

Prof. Dr. Umberto Galderisi - Second
University of Naples / Italy

Prof. Dr. Leo Hofland –
Erasmus Mc University / Netherlands

Uluslararası Danışma Kurulu

Prof. Dr. Minoo Rassoulzadegan -
University of Nice Sophia Antipolis /
France

Prof. Dr. Leo Hofland -
Erasmus Mc University / Netherlands

Prof. Dr. Mark Divers/
Karolinska Institutet, Sweden

Prof. Dr. Phillip Kapranov/
St. Laurent Institute, Russia/USA

Prof. Dr. Feridon Karimi/
University of Alberta, Canada

Prof. Dr. Doerte Becker/
Ernst-Moritz Arndt Universität Greifswald,
Germany

Prof. Dr. Tayfun Özçelik/
Bilkent University, Turkey

Prof. Dr. Stephan Minger/
Kings College London and GE
Healthcare, UK

Prof. Dr. Clara Alvarez -
University of Santiago de Compostela /
Spain

Prof. Dr. Ashley Grossman –
University of Oxford / UK