

Rejeneratif Tıp Enstitüsü olarak sizlerle ilk bültenimizi paylaşmaktan büyük bir heyecan duyuyoruz. Bu bülten aracılığıyla, bilimsel çalışmalarımız, yenilikçi tedavi yöntemlerimiz ve sağlık alanındaki gelişmelerle ilgili güncel bilgileri sizlere ulaştırmayı hedefliyoruz.

Enstitümüz, insan sağlığını en üst seviyeye çıkarmayı amaçlayan, rejeneratif tıp alanında öncü bir kuruluştur. Hücresel tedavilerden genetik mühendisliğine, biyomühendislikten doku mühendisliğine kadar geniş bir yelpazede faaliyet gösteriyoruz. Amacımız, sadece hastalıkları tedavi etmekle kalmayıp, hastalıklara karşı dayanıklılığı artıran, yaşam kalitesini yükselten ve bireyleri daha sağlıklı bir geleceğe taşıyan çözümler geliştirmektir. Aynı zamanda, rejeneratif tıbbın geleceği ve insan sağlığı üzerindeki potansiyel etkileri üzerine düşüncelerimizi sizlerle paylaşacağız.

Her sayımızda, bu heyecan verici alanda birlikte ilerlerken, bilimin sınırlarını nasıl zorladığımızı, yeni tedavi yöntemleriyle insan sağlığına nasıl katkıda bulunduğumuzu ve topluma nasıl hizmet ettiğimizi göstereceğiz. Sizinle bu yolculuğu paylaşmaktan büyük mutluluk duyuyoruz.

Geleceğe birlikte adım atalım!

Saygılarımla,

Dr. Alparslan TEKİNER-MSK
Kozmetoloji Bilim Uzmanı
Rejeneratif Tıp Enstitüsü Genel Koordinatörü

Rejeneratif Tıp Enstitüsü olarak alanımızdaki önemli bilimsel ve teknolojik gelişmeleri takip ederek paylaşabileceğimiz, periyodik bir bülten çıkartmaya karar verdik. Bu bilimsel içerikli bültenin yılda en az 4 defa, her üç ayda bir yayınlanmasını planlıyoruz. Bu noktadan hareketle ilk sayımız olan Ağustos 2024 bültenimizi sizlerle paylaşmaktan dolayı mutlu ve gururluyuz.

RETEN BÜLTEN kapsamında sizlerle rejeneratif tıp alanındaki son gelişmeleri, mezenkimal kök hücre ve biyoteknolojik ürünlerinin klinik kullanım alanlarını, bu alanda piyasaya çıkan yeni ürünlerin klinik kullanım süreçlerini ve sonuçlarını paylaşmak öncelikli amacımızdır. Bir taraftan güncel literatürden önemli yayınlara yer vermenin, bir taraftan da sahada uygulayıcılar olan sizlerin tecrübelerini bir araya getirebileceğimiz bir paylaşım ortamı yaratmanın önemli olduğuna inanıyoruz. Bu bağlamda hem ilgi duyduğunuz alanları paylaşarak bizlere ileriki sayılar için yol gösterebilir, hem de paylaşmak istediğiniz tecrübelerinizi bizlerle haberleşerek bu bülten aracılığıyla daha geniş kitlelere duyurabilirsiniz.

Bu ilk sayımızda özellikle mezenkimal kök hücreler ve bu hücrelerden elde edilen eksozomlar konusunda tanımlayıcı bazı bilgileri sizlerle paylaşarak yayın hayatına başlamak istedik. Terminoloji konusunda bilgilerimizi zenginleştireceğimiz bu paylaşımın ardından da özellikle eksozomların mevcut klinik kullanım alanları ve tamamlanmış veya devam eden klinik çalışmaların sonuçlarını sizlere aktarmaya çalıştık.

RETEN BÜLTEN'in yayın hayatına başlamasını ve bu doğrultuda emeği geçen herkesi kutluyorum. RETEN BÜLTEN'i keyifle okumanızı ve takip etmenizi, ama hepsinden daha önemlisi bu bültenin sadece okuyucusu değil aynı zamanda katkı veren bir paydaşı olmanızı diliyorum.

Saygılarımla,

Prof. Dr. Ahmet Çevik TUFAN
Histoloji ve Embriyoloji
Rejeneratif Tıp Enstitüsü Bilimsel Yayın Komisyonu Başkanı

Mezenşimal Kök Hücrelerin ve Mezenşimal Kök Hücreler Kaynaklı Eksozomların Klinik Kullanım Alanları

1960'lı yılların başında kemik iliği transplantasyonu ile bir tedavi modalitesi olarak hayatımıza giren kök hücre kavramı bugün sadece hücrelerin değil, hücreler ürünlerinin de kullanımı ile artan bir hızla klinik uygulamalarda yer bulmaktadır. Bir kök hücrenin iki tanımlayıcı özelliği, sürekli kendini yenileme (self-renewal) ve özelleşmiş bir yetişkin hücre tipine farklılaşma (differentiation) yeteneğidir. Diğer bir deyişle, çok hücreli organizmalarda kök hücreler, çeşitli hücre türlerine dönüşebilen ve aynı kök hücreden daha fazla üretmek için süresiz olarak çoğalabilen farklılaşmamış veya kısmen farklılaşmış hücrelerdir.

Kök hücreler elde edildikleri kaynak göz önüne alınarak embriyonik kök hücreler (zigot, morulayı oluşturan blastomerler, blastosist iç hücre kitlesindeki embriyoblastlar) veya erişkin kök hücreler (hematopoietik kök hücreler, mezenkimal kök hücreler, vb.) olarak sınıflandırılabilirler. Ayrıca, farklılaşma potansiyellerine göre de totipotent (zigot, morula blastomerleri), pluripotent (blastosist iç hücre kitlesindeki embriyoblastlar), multipotent (hematopoietik kök hücreler, mezenkimal kök hücreler, vb.), oligopotent (lenfoid kök hücreler, miyeloid kök hücreler, vb.), unipotent (epidermal kök hücreler, vb.) olarak sınıflandırılabilirler.

Tıbbi bir etkiyi gerçekleştirmek için canlı hücrelerin bir kişiye ve/veya hastaya çeşitli tıbbi yol ve yöntemler ile nakledilmesi sürecine "hücrel tedavi" (hücre nakli veya sitoterapi) adı verilmektedir. Bu kapsamda kabul gören hücrel tedavilerin başında hematopoietik kök hücrelerin kullanımı gelmektedir. Bunun yanı sıra mezenkimal kök hücrelerin (MKH'lerin) kullanıldığı pek çok klinik alan bulunmaktadır. Bunların başında ortopedi ve travmatoloji alanında kas-iskelet sistemi hastalıkları (kırık tedavisi, kırık doku rejenerasyonu, osteoartrit, vb.), immünolojik hastalıklar (Graft versus host hastalığı-GvHD, vb.), kronik inflamatuvar hastalıklar (Crohn hastalığı, vb.), estetik ve plastik cerrahi uygulamaları, kozmetoloji (anti-ageing), kardiyak hastalıklar (akut miyokard enfarktüsü), nörolojik hastalıklar (omurilik yaralanmaları, multiple skleroz-MS, Parkinson, amiyotrofik lateral skleroz-ALS, vb.), karaciğer sirozu, hepatit, tip-I diyabet, COVID-19 ve halen deneme aşamasında olan pek çok farklı uygulama gelmektedir. Bu tedavilerde kullanılan MKH'ler kemik iliği, yağ dokusu, göbek kordonu, diş pulpası, vb. pek çok farklı kaynaktan elde edilebilme avantajına sahiptir. Prensip olarak vücutta perivasküler alanın bulunduğu her yerden mezenkimal karakterde kök hücreler elde edilebilir. MKH'lerin otolog (hücrenin kişinin kendisinden alınıp, kendisine verilmesi) veya allojeneik (hücrenin donörden alınıp, başka bir kişiye verilmesi) kullanım kolaylıkları söz konusudur. Bugüne kadar yapılan çok sayıdaki çalışmalar alanda önemli bir bilgi ve literatür birikimi sağlamıştır. Bu sayede bu hücrelerin elde edilme şekilleri, üretim süreçleri ve klinik kullanımlarına yönelik etik ve yasal düzenlemeler yapılabilmektedir. Ancak, avantajlarının ve elde edilen başarılı sonuçların yanı sıra gerek otolog, gerekse allojeneik hücrel tedavilerde karşılaşılan bazı limitasyonlar halen aşılması gereken önemli konulardır.

Bu limitasyonlar şu şekilde özetlenebilir:

1. Süspansiyon şeklindeki kullanımlarında, enjeksiyon sonrasında kısa yaşam süreleri ve engraftman yetersizliği söz konusu olabilmektedir.
2. Bu hücrelerin üretim, saklanma ve transport süreçleri özel koşullar gerektirmektedir.
3. Bu hücrelerin tümörojenik potansiyeli yok varsılamaz.
4. İnfüzyon toksisitesi, kümelenerek embolizasyon riski, vb. söz konusu olabilir.
5. İmmünojenite akılda tutulmalıdır.
6. Etik sorunlar söz konusu olabilmektedir.

Kök hücrelerin bilinen önemli özelliklerinden bir tanesi de parakrin etki mekanizmalarıdır. Diğer bir deyişle, bu hücreler sekresyonları (sekretomları) yoluyla yakın çevresinde bulunan diğer hücreler üzerinde çeşitli uyarıcı, baskılayıcı ve/veya düzenleyici etkiler gösterirler. Bu bilgi, yukarıda sayılan limitasyonların aşılması konusunda yapılan pek çok bilimsel çalışmanın temelini oluşturmaktadır.

Hücrel tedavilerin ilk dönemlerinde ekzojen infüze MKH'lerin hasarlı dokulara göç ederek, engraftman yoluyla bu dokularda yerleştiği ve diğer sağlıklı ve/veya hasarlı hücrelerle etkileşime girerek koruyucu etkilerini gösterdikleri, hatta ilgili dokunun hasarlı hücreleri yerine sağlıklı hücreler oluşturmak üzere farklılaştıkları düşünülmüyordu. Ancak yapılan preklinik ve klinik araştırmalar, MKH'lerin terapötik etkilerinin büyük ölçüde parakrin yolla salınan büyüme faktörlerine, kemokinlere, sitokinlere ve sinyal moleküllerine bağlı olduğunu ortaya koymuştur.

Hücrelerden salgılanan ve hücre zarı ile çevrili olan salgı keseciklerine hücre dışı vezikül (ekstraselüler vezikül-EV) adı verilmektedir. MKH'lerin sekretomları içerisinde birden fazla tipte EV bulunmaktadır. Bunların sınıflandırılmasında boyut (çap) temel alınan parametredir. Dolayısıyla EV'ler şu şekilde isimlendirilir:

Eksozomlar, 30–150 nm çapında veziküller olup, bunlara küçük ekstraselüler veziküller de denilmektedir.

Mikroveziküller, 150–500 nm çapında mikropartiküllerdir.

Apoptotik cisimler, 500–800 nm çapında yapılardır.

Bu EV yapılarından özellikle eksozomların içerikleri aracılığıyla MKH'lerin biyolojik etkilerini taklit edebildikleri gösterilmiştir. Bu durum eksozomların hücrel tedavilerin yerini alabilme potansiyelini ortaya çıkartmaktadır. Böylece hücrel tedaviler açısından saydığımız limitasyonların büyük bölümüne çözüm geliştirilmesi söz konusudur. Örneğin, eksozomların saklanma ve transport koşulları çok daha kolaydır, uzun süreli raf ömrü söz konusudur, etken moleküllerin daha konsantre ve kolay uygulanabilirliği test edilmiştir. Tüm bunların yanı sıra etik sorunlar açısından bu yaklaşım daha fazla kabul görmektedir. Tümöröjenite ve immünojenite riski düşüktür. Ancak, tahmin edilebileceği üzere içerik açısından standardizasyon, saklama ve üretim koşullarının regülasyonu gibi konularda daha alınması gereken önemli bir yol olduğu da bilinmektedir.

Bugüne kadar gerçekleştirilen ve MKH eksozomlarının tedavi amaçlı kullanıldığı rapor edilen klinik denemelerden bilimsel yayına dönüşmüş bir grup örnek çalışma Tablo-1 kapsamında özetlenmiştir. Bu tabloda listelenen çalışmalar özellikle eksozomların elde edildiği MKH kaynakları, eksozom tedavisinin uygulandığı sağlık sorunları, kullanılan doz, uygulama yöntemi, uygulama tekrar sayısı ve elde edilen sonuçlar gibi yönleriyle klinik uygulamalara ve ileride gerçekleştirilebilecek çalışmalara örnek teşkil etmektedir.

Tablo-1: Ahmed Lotfy et al. Stem Cell Research & Therapy (2023) 14:66, <https://doi.org/10.3390/jcm10040711> künyeli yayından alınmıştır

No	Clinical trial ID	Study title	Phase	Number of patients	Disease	Study type	Source of MSC	Source (allogeneic – autologous)	Route of administration	Dose	Treatment outcome (Exos vs control except in open-labeled study indicated by *)	Refs
1	N/A	Umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles can safely ameliorate the progression of chronic kidney diseases	2/3	40	Chronic kidney disease	Single-center, randomized, placebo-controlled, phase II/III clinical pilot study	Umbilical cord blood	Allogeneic	IV/IA	Two doses (one week apart) of exosomes 100 µg/kg/dose	Significant improvement in eGFR, serum creatinine level, blood urea, and UACR during the 12-month study period	(52)
2	N/A	Skin Brightening Efficacy of Exosomes Derived from Human Adipose Tissue-Derived Stem/Stromal Cells: A Prospective, Split-Face, Randomized Placebo-Controlled Study	N/A	21	Skin hyperpigmentation	A prospective, split-face, randomized placebo-controlled study	Adipose tissue	Allogeneic	Local	0.2 g of MSC-Exos twice a day for 8 weeks	Significantly reduced the amount of melanin for 2 months	(55)
3	N/A	Combination Treatment with Human Adipose Tissue Stem Cell-derived Exosomes and Fractional CO ₂ Laser for Acne Scars: A 12-week Prospective, Double-blind, Randomized, Split-face Study	N/A	25	Acne scars	N/A	Adipose tissue	Allogeneic	Local	MSC-Exos gel (9.78 × 10 ¹⁰ particles/ml)	Reduced the size of skin pores and skin surface scabrously from baseline on the treated side	(58)

Tablo-1 : Devamı

4	N/A	MSC-Exosomes and GvHD	N/A	1	GvHD	Case report	Bone marrow	Allogeneic	IV	Four-time dosage (2-3 days apart of each dose) of exosomes produced from 4×10^7 MSCs	The clinical GvHD symptoms improved significantly shortly after MSC-Exos therapy. The cutaneous and mucosal GvHD showed a notable restraint within 2 weeks, which was stable even after 4 months	(59)
5	NCT04657458	BM-MS-C-Exos and COVID-19	N/A	24	COVID-19	Prospective non-randomized open-label cohort study	Bone marrow (ExoFlo)	Allogeneic	IV	A single dose of exosomes produced from $1-10 \times 10^6$ MSCs/kg	* Patient survival rate was 83%; about 71% of the patients were cured, 13% remained in critical but stable condition, and 16% died for reasons unrelated to the treatment	(61)
6	N/A	IRB Approved Pilot Safety Study of an Extracellular Vesicle Isolate Product Evaluating the Treatment of Osteoarthritis in Combat-Related Injuries	N/A	33	Osteoarthritis	Pilot study	Bone marrow (ExoFlo)	Allogeneic	Local	A single dose of ExoFlo (exosomes produced from $1-10 \times 10^6$ MSCs/kg)	After six-month follow-up, the average patient improved 77% in BPI, 80% in ODI, 76% in LEFS, 51% in UEFS, and 77% in QD	(62)
7	NCT04313647	A Tolerance Clinical Study on Aerosol Inhalation of Mesenchymal Stem Cells Exosomes In Healthy Volunteers	½	24	Healthy	Non-randomized/open label	Adipose tissue	Allogeneic	Inhalation	2×10^8 to 16×10^8 particles	MSC-Exos were safe; the volunteers tolerated the infusion well and did not show adverse reactions within the week after nebulization	(63)

Abbreviations MSCs: Mesenchymal stromal/stem cells; BPI: Brief Pain Inventory; ODI: Oswestry Disability Index; LEFS: Lower Extremity Functional Scale; UEFS: Upper Extremity Functional Scale; QD: QuickDASH

Ayrıca, yine MKH eksozomlarının tedavi amaçlı kullanıldığı rapor edilen ve halen devam etmekte olup, henüz yayına dönüşmemiş klinik çalışmalar da mevcuttur (Tablo-2).

Tablo-2: Ahmed Lotfy et al. Stem Cell Research & Therapy (2023) 14:66, <https://doi.org/10.3390/jcm10040711> künyeli yayından alınmıştır.

No	Clinical trial ID	Study title	Phase	Number of patients	Disease	Study type	Source of MSC	Source (allogeneic-autologous)	Route of administration	Dose
1	NCT02138331	Effect of Microvesicles and Exosomes Therapy on β -cell Mass in Type I Diabetes Mellitus (T1D)	2/3	N/A	Type I diabetes mellitus	Interventional open-label	Umbilical cord blood	Allogeneic	IV	Two doses (one week apart) of exosomes produced from $1.22-1.51 \times 10^8$ MSCs/kg
2	NCT03437759	MSC-Exos Promote Healing of MHs	1	N/A	Macular degeneration	Randomized	Umbilical cord tissue	Allogeneic	Local	50 μ g or 20 μ g MSC-Exos
3	NCT03384433	Allogeneic Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosome In Patients with Acute Ischemic Stroke	1/2	5	Ischemic stroke	Randomized, single-blinded, placebo-controlled	Bone marrow	Allogeneic	Stereotaxis/intracerebral	Single dose of 200 mg MSC-Exos
4	NCT04276987	A Pilot Clinical Study on Inhalation of Mesenchymal Stem Cells Exosomes Treating Severe Novel Coronavirus Pneumonia	1	24	COVID-19	Pilot/open-Label	Adipose tissue	Allogeneic	Aerosol inhalation	5 times of MSC-derived exosomes (MSC-Exos) (2×10^8 nanovesicles/3 ml at Day 1, Day 2, Day 3, Day 4, Day 5)
5	NCT04491240	SARS-CoV-2 Associated Pneumonia	1	30	SARS-CoV-2	Interventional	N/A	Allogeneic	Inhalation	Twice a day during 10 days inhalation of 3 ml special solution contained $0.5-2 \times 10^{10}$ of nanoparticles
6	NCT04356300	Multiple Organ Dysfunction Syndrome After Surgical Repair of Acute Type A Aortic Dissection	N/A	60	Multiple organ dysfunction syndrome	Interventional	N/A	Autologous	IV	150 mg once a day for 14 times
7	NCT04213248	Effect of UC-MSC-Exos on Dry Eye in Patients With cGVHD	1/2	27	Dry eye	Single group assignment	Umbilical cord	Allogeneic	Artificial tears	UC-MSC-Exos 10ug/drop, four times a day for 14 days
8	NCT04388982	the Safety and the Efficacy Evaluation of Allogeneic Adipose MSC-Exos in Patients With Alzheimer's Disease	1/2	9	Alzheimer's disease	Non-randomized	Adipose tissue	Allogeneic	Nasal drip	5/10/20 μ g ASC-Exos Twice a week Duration: 12 weeks
9	NCT04173650	MSC-EVs in Dysmorphic Epidermolysis Bullosa	N/A	10	Dystrophic epidermolysis bullosa	Single group assignment	Bone marrow	Allogeneic	Local	N/A
10	NCT04602104	A Clinical Study of Mesenchymal Stem Cell Exosomes Nebulizer for the Treatment of ARDS	1/2	169	ARDS	Randomized, double-blinded, controlled	N/A	Allogeneic	Inhalation	Low: 2.0×10^8 exosomes; Medium: 8.0×10^8 vesicles; High: 16.0×10^8 exosomes (once daily for a week)
11	NCT04544215	A Clinical Study of Mesenchymal Progenitor Cell Exosomes Nebulizer for the Treatment of Pulmonary Infection	1/2	60	Pulmonary infection	Randomized, double-blinded, controlled	Adipose tissue	Allogeneic	Inhalation	Low: 8.0×10^8 exosomes/3 ml; High: 16.0×10^8 exosomes/3 ml (once daily for a week)
12	NCT04270006	Evaluation of Adipose Derived Stem Cells Exo. in Treatment of Periodontitis (exosomes)	1	10	Periodontitis	Open label	Adipose tissue	Autologous	Local	N/A
13	NCT03608631	iExosomes in Treating Participants with Metastatic Pancreas Cancer With KrasG12D Mutation	1	28	Metastatic pancreas cancer	Open label	N/A	Allogeneic	IV	N/A
14	NCT05060107	Intra-articular Injection of MSC-derived Exosomes in Knee Osteoarthritis	1	10	Osteoarthritis	Open label	N/A	Allogeneic	Intra-articular	Single dose ($3-5 \times 10^{11}$ particles/dose)

Abbreviations BM-MSC-Exos: Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes, ASC-Exos: Adipose tissue mesenchymal stem cell-derived exosomes, UC-MSC-Exos: umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes. UCB-MSC-Exos: umbilical cord blood mesenchymal stem cell-derived exosomes. GVHD: Graft-versus-host disease

Data are compiled from <https://clinicaltrials.gov/>

Görüldüğü gibi MKH'lerden elde edilen eksozomların klinik kullanım alanları arasında kronik böbrek hastalığı, deri hiperpigmentasyonu, akne skarları, GvHD, COVID-19, SARS-CoV-2, osteoartrit, tip-I diyabet, maküler dejenerasyon, iskemik inme, çoklu organ yetmezliği, kuru göz, Alzheimer hastalığı, distrofik epidermolizis bülloza, akut respiratuvar disitres sendromu-ARDS, pulmoner enfeksiyonlar, periodontitis ve hatta metastatik pankreas kanseri gibi sağlık sorunlarının tedavisine yönelik girişimler yer almaktadır. Son dönemlerde over yetmezliği, infertilite tedavisi, yara iyileşmesi vb. pek çok farklı alanda da eksozom tedavisinin kullanımı gündeme gelmektedir. Konu ile ilgili klinik çalışmaların sayısı ve çeşitliliği arttıkça eksozomların kullanımının giderek daha fazla düzeyde hücresel tedavilerin yerini alacağı bugünden kabul gören bir gerçek durumundadır.

Konu ile ilgili daha detaylı bilgi edinebileceğiniz bazı kaynakların açık künyeleri aşağıda listelenmiştir.

1. Byung-Chul Lee et al., Therapeutic Features and Updated Clinical Trials of Mesenchymal Stem Cell (MSC)-Derived Exosomes. J. Clin Med. (2021) 10:711. <https://doi.org/10.3390/jcm10040711>
2. Ahmed Lotfy et al., Mesenchymal stromal/stem cell (MSC)-derived exosomes in clinical trials. Stem Cell Research & Therapy (2023) 14:66. <https://doi.org/10.1186/s13287-023-03287-7>
3. Zeyu Tian et al., Introduction to stem cells. Progress in Molecular Biology and Translational Science, (2023) Volume 199 ISSN 1877-1173, <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2023.02.012>
4. Fei Tan et al., Clinical applications of stem cell-derived exosomes. Signal Transduction and Targeted Therapy (2024) 9:17. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01704-0>
5. Szymon Roszkowski, Therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes for regenerative medicine applications. Clinical and Experimental Medicine (2024) 24:46. <https://doi.org/10.1007/s10238-023-01282-z>

Keyifle okumanız ve ileriki sayılarda tekrar buluşabilmek dileğiyle.

Saygılarımla.

Prof. Dr. Ahmet Çevik Tufan