

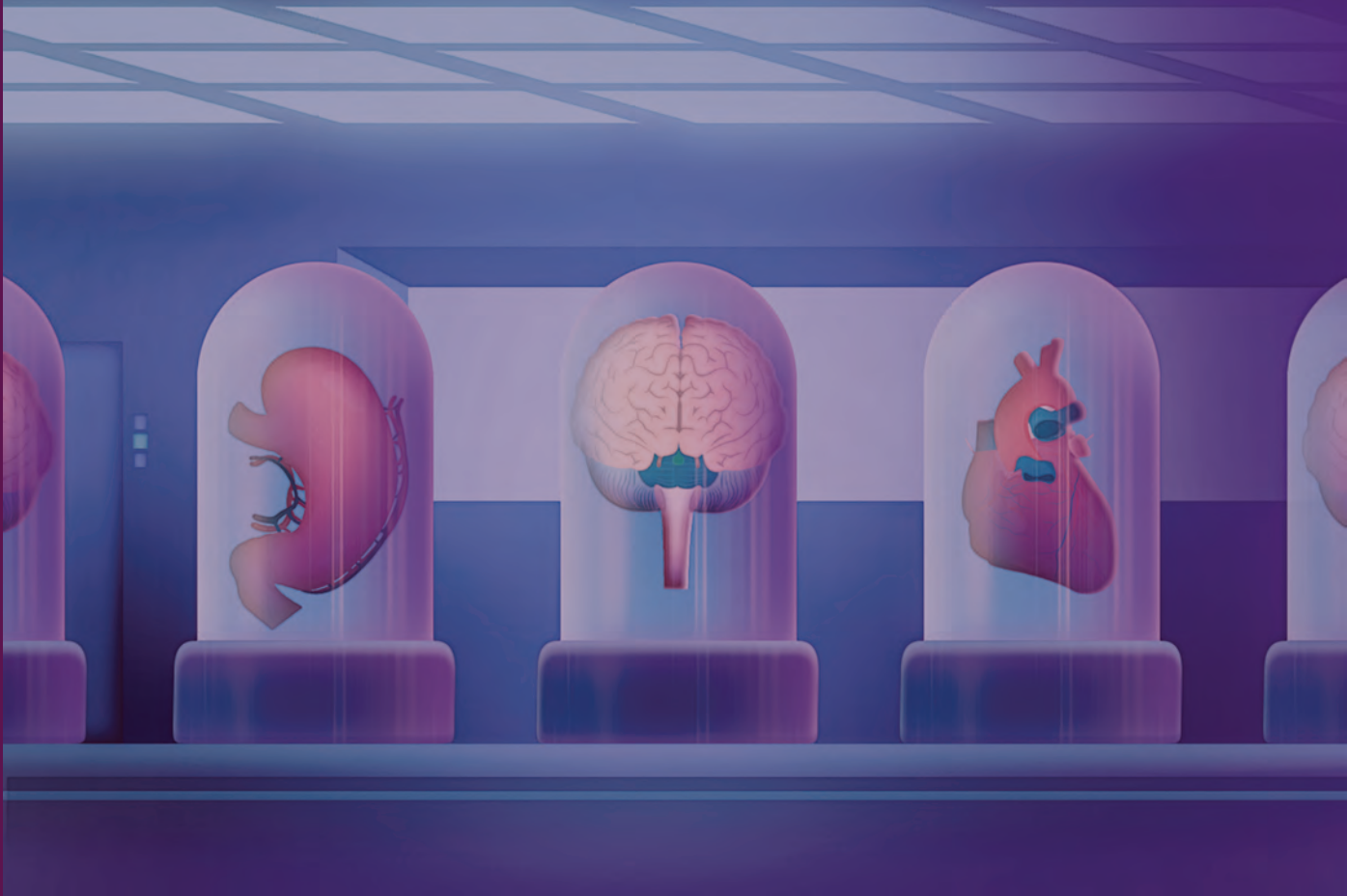
Organoïdler

Organizmayı Üç Boyutlu Taklit Etmek

Melis Savaşan Söğüt [Araştırma Görevlisi, Gebze Teknik Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü

ABD’li biyolog Ross G. Harrison 1907’de erişkin bir kurbağadan elde ettiği lenf sıvısında kurbağa sinir hücrelerini büyütmeyi başardı.

Böylece sonraki yıllarda sayısız gelişmeye öncülük eden “hücre kültürü” tekniğinin temelleri atılmış oldu.





Ross Granville Harrison, biyolog

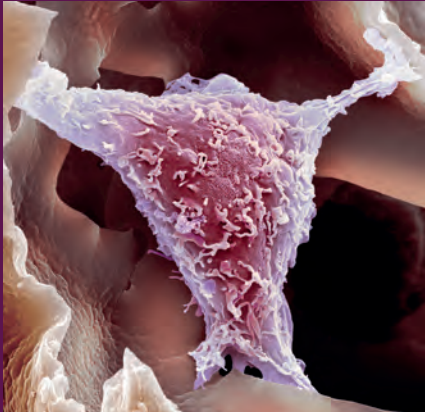
13 Ocak 1870 - 30 Eylül 1959

Yapay doku kültürünü başarıyla büyüten ilk kişi olarak bilinmektedir. Çalışmalarıyla embriyonik gelişimin anlaşılmasına katkıda bulundu. Harrison, dünyanın birçok yerinde biyoloji ve anatomi alanında çalışıp bu konularda birçok ödül aldı.



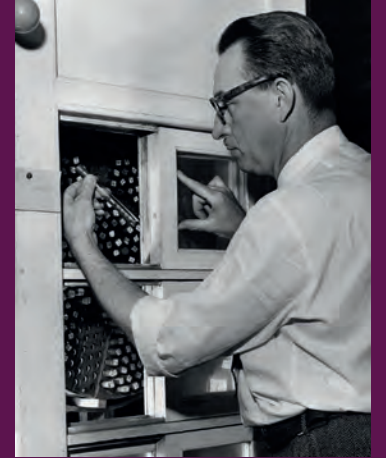
Sağlıklı vücut hücrelerinin kültür ortamında büyüme kapasiteleri sınırlıdır yani hücreler belirli sayıda bölündükten sonra büyümeyi durdurur. Bu nedenle çalışmalarında hücre kullanan araştırmacıların gerçekleştirecekleri her deney için hayvanlardan yeniden hücre elde etmesi gerekiyordu.

Üç boyutlu hücre kültüründe büyütülen HeLa hücresi



1951 yılında George O. Gey ve arkadaşları, rahim ağzı kanseri hastası Henrietta Lacks'tan alınan tümör dokusundan elde ettikleri hücreleri uygun besi ortamında sınırsız sayıda çoğaltmayı başardı. HeLa (**Henrietta Lacks**) adını verdikleri bu hücreleri dünyanın dört bir yanındaki laboratuvarlar ile paylaşarak bilimsel araştırmalarda yeni bir dönem başlattılar. Hücrelerin kültür ortamında, sınırsız sayıda çoğaltılabilmesi sayesinde her deney için hayvanlardan doku alınması ihtiyacı ortadan kalktı ve dünya genelindeki araştırmacıların aynı hücre gruplarıyla çalışması mümkün oldu.

İlerleyen zamanlarda belirli bir dokudan elde edilen hücrelerin uygun koşullardaki besi ortamlarında, cam veya plastik kültür tabaklarında tek katman halinde büyütüldüğü iki boyutlu hücre kültürü yönteminin bilimsel çalışmalarda kullanılmasına devam edildi.



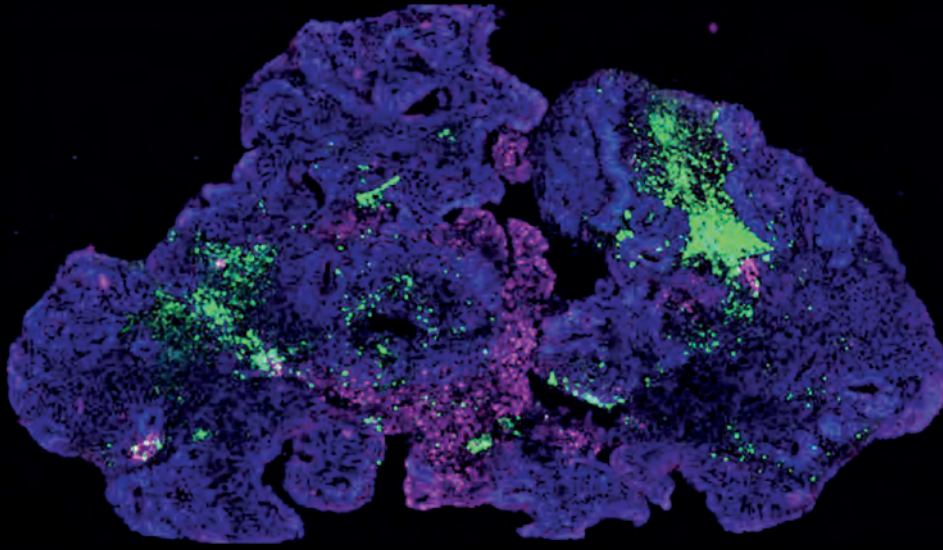
George Otto Gey, biyolog

6 Temmuz 1899 - 8 Kasım 1970

HeLa hücre hattını yaymakla tanındı. Johns Hopkins Tıp Okulu ve Hastanesinde 35 yıldan fazla süre boyunca çok sayıda bilimsel atılım gerçekleştirdi.

Henrietta Lacks





Beyin organoidi
(<https://hsci.harvard.edu/organoids> Arlotta laboratory)

Ancak hücrelerin plastik yüzeylerde tek katman halinde büyütülmesinin vücut ortamını yansıtmada yeterli olmadığı düşünülüyor. Çünkü bir organizmadaki hücreler farklı hücrelerle üç boyutlu şekilde etkileşim halindedir. Ancak kültür ortamında büyütülen hücreler çevrelerindeki aynı tür hücrelerle etkileşim halindedir ve yapay besi ortamlarında (besi ortamının içeriğine ve ortam koşullarına bağlı olarak) büyüyüp gelişir. Bu nedenle hücre kültürü yönteminin organizmayı tam olarak yansıtmayacağı endişeleri var.

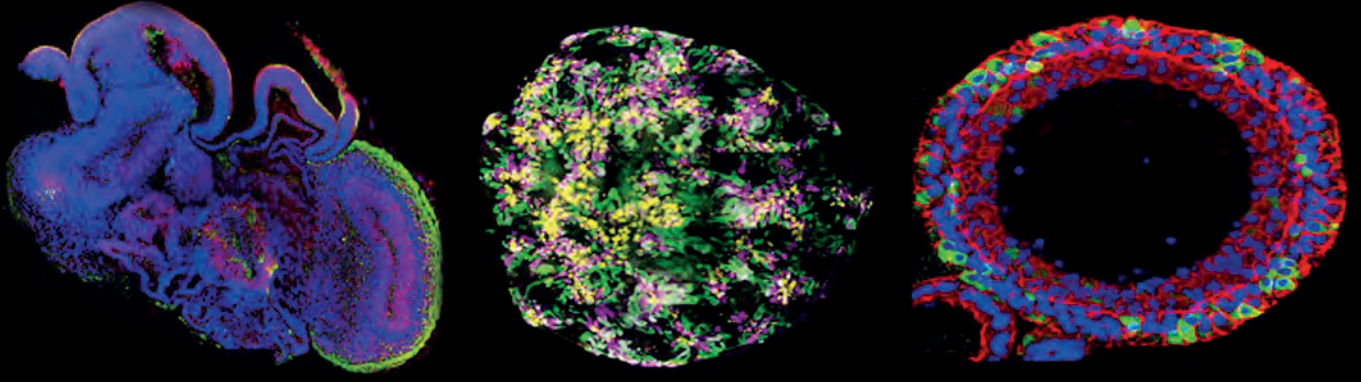
Hücre kültürünün ilk ortaya çıkışından bugüne yapılan bilimsel çalışmalarda bu yöntemin geliştirilmesine yönelik önemli adımlar atıldı. Bunlardan en dikkat çekici olanı üç boyutlu hücre kültürü yöntemidir. Üç boyutlu hücre kültüründe büyütülen hücreler, iki boyutlu hücre kültüründe



Besi ortamında çoğaltılan
E. coli bakterileri

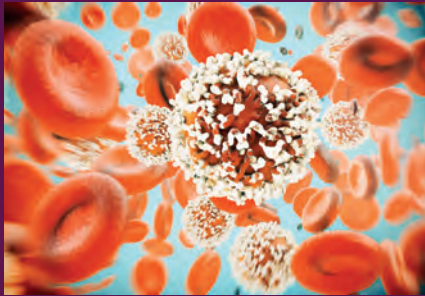
büyütülen hücrelere kıyasla organizma içindeki hücreler ile, gerçekleşen işlevler ve biyokimyasal süreçlerin mekanizması (örneğin canlılık, morfoloji, büyüme, farklılaşma, uyarana verdikleri tepki, gen ifadesi, protein sentezi, ilaç metabolizması) açısından belirgin düzeyde benzerlik gösterir. Ancak üç boyutlu hücre kültürü yönteminde de organizmayı taklit etme konusunda yetersizlikler söz konusu. "Organoid büyütme yöntemi" bu sorunların aşılmasını sağlayabilir.

Organoidler kendi kendilerini yenileyebilen, organ işlevi gösterebilen, doğrudan doku veya kök hücrelerden elde edilen üç boyutlu hücre gruplarıdır. Organoidler yapısal ve işlevsel olarak elde edildikleri dokuyla benzerlik gösterir. Ancak organoidlerde kendini yenileyebilen kök hücre grupları bulunur ki bu kök hücreler organizmadaki kök hücreler gibi diğer hücre türlerine dönüşebilir. Organoidler, biyolojik benzerlik açısından yani organizmayı taklit etme konusunda diğer kültür yöntemlerinden daha gelişmiştir. Bu hücre grupları dondurularak biyolojik bankalarda saklanabilir. Bu yöntem sayesinde kök hücrelerin sınırsız biçimde kendini yenileme ve diğer hücre türlerine dönüşme (bu süreç başkalaşma olarak isimlendirilir) özelliğinden faydalanılabilir.



Organoidler Tedavi Amaçlı Nasıl Kullanılabilir?

Yeni ilaç geliştirme araştırmalarında bulaşıcı hastalıkların, çeşitli kanserlerin ve kalıtsal hastalıkların modellenmesinde (hastalıklara neden olan süreçlerin anlaşılmasında kullanılan bir yöntemdir) ve başka birçok biyomedikal uygulamada organoidlerden yararlanılıyor.



Kanserli hücre

Örneğin hamilelikte anneye bulaşması halinde bebekte mikrosefali (küçük kafa) ve gelişimsel bozukluklara neden olan Zika virüsünün hastalığı nasıl oluşturduğunun an-

laşılmasında ve bu hastalığın tedavisi için kullanılacak ilaç etken maddelerinin belirlenmesine yönelik araştırmalarda organoidler kullanıldı ve bu araştırmalar sonunda Zika virüsüne karşı kullanılacak antiviral ilaç molekülleri belirlendi.

Kanser hastalarındaki kanserli hücrelerden elde edilen organoidler sayesinde mevcut kanser türünün çok benzer bir modeli elde edilebiliyor. Böylece kansere neden olan faktörlerin belirlenmesi mümkün olabiliyor. Ayrıca kanser tedavisine yönelik farklı ilaç karışımları denenerek bu hücrelerin hassas ya da dayanıklı olduğu ilaçlar belirlenebiliyor.

Organoidler kalıtsal hastalıklara yönelik araştırmalarda da kullanılabiliyor. Otizm spektrum bozukluğu (OSB) organoidler kullanılarak modellenilebiliyor.

Ancak organoid yöntemi için de kısıtlayıcı durumlar var. Bu nedenle organoidler kullanılarak bir hastalıkla ilgili araştırmalar yapılırken en uygun araştırma yönteminin belirlenmesi ve gerektiğinde iki boyutlu ve üç boyutlu hücre kültürü yöntemleri ile hayvan çalışmalarının birleştirilmesi, daha güvenilir ve kapsamlı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır. ■

Kaynaklar

Souza, A.G. ve ark., "Advances in Cell Culture: More than a Century after Cultivating Cells", *Journal of Biotechnology & Biomaterials*, Cilt 6, Sayı 221, 2016.

Yao T., Asayama Y., "Animal-cell culture media: History, characteristics, and current issues", *Reproductive Medicine and Biology*, Cilt 16, Sayı 99, s. 117, 2017.

Lancaster, M. A., Knoblich, J. A., "Organogenesis in a dish: modeling development and disease using organoid technologies", *Science*, Cilt 345, Sayı 6194, 2014.

Garcez, P.P. ve ark., "Zika virus impairs growth in human neurospheres and brain organoids", *Science*, Cilt 352, Sayı 816, 2016.

Mariani, J. ve ark., "FOXG1-dependent dysregulation of GABA/glutamate neuron differentiation in autism spectrum disorders", *Cell*, Cilt 162, s. 375-390, 2015.

<https://hsci.harvard.edu/organoids>