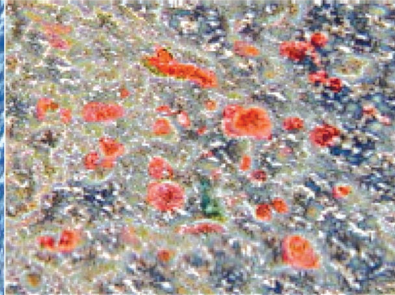
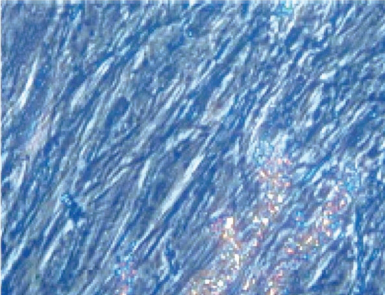
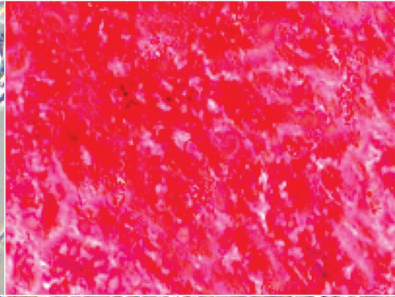
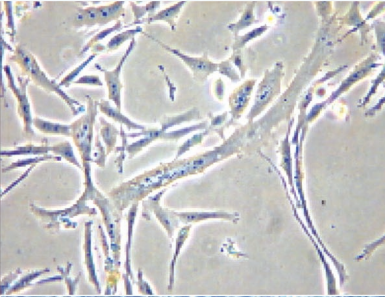


Çözüm Elinizde...

aticell

Hücrenin Gücünü Kullanın®

MEZENKİMAL KÖK HÜCRE



MEZENKİMAL KÖK HÜCRE

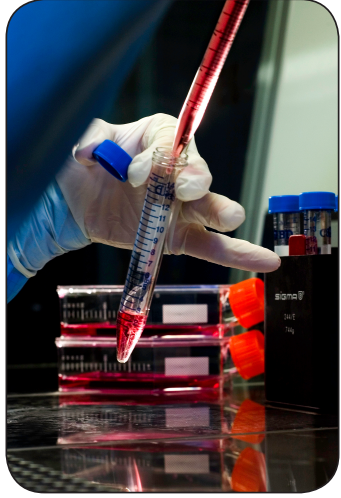
Mezenkimal kök hücreler, hematopietik kök hücre nakillerinde kullanılmaktadır. Bununla birlikte doku ve organ mühendisliği ve gen tedavileri gibi bir çok alanda da klinik kullanım potansiyeli bulunmaktadır.

Mezenkimal kök hücrelerin;

- farklılaşma kapasitesi
 - immünoşüpresif ve immünomodülatuar etkileri
 - non-immünojenik olması
 - hasarlı dokuya migrasyon özelliği
 - hasarlı hücre ile füzyon yeteneği
 - kolay izole edilebilmesi ve işlenebilmesi
- bu hücrelere olan ilgiyi giderek arttırmaktadır¹.

1. Mezenkimal kök hücreler kendilerini yenileme ve diferansiyasyon yeteneği ile tanınmaktadırlar. Mezodermal kaynaklı osteoblastlar, adipositler, kondrositlerin yanısıra ektodermal kaynaklı (nöronlar gibi) ve endodermal kaynaklı (hepatositler gibi) dokulara da farklılaşabilmektedirler². Mezenkimal kök hücrelerin uygun mikroçevre koşullarında başta konnektif doku olmak üzere çok çeşitli hücre tiplerine dönüşebilme yeteneği özellikle rejeneratif tıp uygulamaları için ilgi çekmektedir³.
2. Mezenkimal kök hücreler hematopoezi indüklemektedir. Allojeneik ve otolog hematopietik kök hücre nakillerinde mezenkimal kök hücrelerin infüzyonu nötrofil ve trombosit engrafmanını hızlandırmaktadır. Bu etkilerinin, hematopietik kök hücrenin yerleşme, çoğalma ve farklılaşmasını hızlandıran bazı sitokinleri sentezlemesi ve salgılamasına bağlı olduğu düşünülmektedir⁴.
3. İmmünoşüpresif etkisi bulunan mezenkimal kök hücrelerin bağışıklık yanıtının düzenlenmesinde rol oynadığı ve bağışıklık yanıtı baskıladığı kanıtlanmıştır. Başta T hücreler olmak üzere dendritik hücre ve diğer immün sistem hücreleri üzerine immünomodülatuar etkileri mevcuttur. Mezenkimal kök hücreler HLA klas II antijenlerini ve costimülatuar antijeni sunmazlar. Hatta ortama inflamatuvar sitokinler ilave edildiğinde de HLA klas I ve II sunumu yaparlarken costimülatuar antijen sunumu yapmamaları nedeniyle anerjiyi indükleyebilmektedirler. Anerji indüksiyonu dışında, bağışıklığı baskılayıcı mekanizmaları, TGF-beta ve HGF sekresyonu, PGE2 sekresyonu, immün sistem hücrelerinde G1 hücre siklus inhibisyonu, immün sistem hücre apoptozisi ve NO sekresyonunda azalma ile karakterizedir^{5,6}.

4. In-vitro miks-lenfosit çalışmalarında, ortama vericinin mezenkimal kök hücrelerinin ilave edilmesi ile birlikte alloreaktif T hücre yanıtının baskılandığı saptanmıştır. Bu özelliği ile, allojeneik hematopoietik kök hücre nakillerinde mezenkimal kök hücre infüzyonu sadece engraftmanı hızlandırmayıp, aynı zamanda akut ve kronik Graft-Versus-Host Hastalığı sıklığını da azaltmaktadır. Bu etkilerinin düşük MHC ekspresyonuna bağlı zayıf antijenik cevap



oluşturma potansiyellerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca, allojeneik hematopoietik kök hücre nakillerinde eş zamanlı olarak 1-5 x 10⁶/kg miktarında infüze edilen mezenkimal kök hücrelerin pozitif etkilerinin olduğu saptanmıştır⁵.

ENDİKASYONLAR

Graft-Versus-Host Hastalığı (GVHH):

Mezenkimal kök hücreler, selektif immünosüpresif özelliğinden dolayı, klinikte en fazla allojeneik kemik iliği transplantasyonları sonrası akut ve kronik GVHH profilaksisi ve tedavisinde kullanılmaktadır.

Etkinlik:

- Le Blanc ve arkadaşlarının steroide dirençli akut GVHH olan 55 hastaya mezenkimal kök hücre verdikleri çalışmada 30 hastada tam yanıt görülmüş, 9 hasta ise olumlu gelişme göstermiştir. Uygulama sırasında veya uygulamadan hemen sonra hiçbir hastada yan etki kaydedilmemiştir⁷.
- Steroide dirençli evre III-IV akut GVHH olan 8 hasta ve yaygın kro-

nik GVHH olan 1 hastanın dahil olduğu Ringden ve arkadaşlarının çalışmasında hastalara mezenkimal kök hücre verilmiştir. Hastaların 6'sında akut GVHH tamamen yok olmuştur. Mezenkimal kök hücre infüzyonundan 2 ay ve 3 yıl sonra 5 hasta hala yaşamına devam etmektedir⁸.

- Lazarus ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli bir çalışmada 56 hematolojik maligniteli hastaya hematopoietik nakil öncesinde mezenkimal kök hücreler infüze edilmiştir. Hastalarda hızlı bir hematolojik toparlanma gözlenmiş ve 25 hastada akut GVHH gelişmemiştir^{9,10}.
- Le Blanc ve arkadaşlarının kliniğinde allojeneik kök hücre nakli yapılan toplam 1000 hastanın 25'inde evre IV steroide dirençli akut GVHH gelişmiş ve sadece mezenkimal kök hücre nakli yapılan 9 yaşındaki bir çocukta tedavi başarılı olmuştur¹¹.

Diğer Kullanım Alanları:

Mezenkimal kök hücrelerin araştırmacılar ve klinisyenlerin ilgisini çeken bir diğer özelliği doku ve organ mühendisliğinde yüksek potansiyeli olmasıdır¹². Bu özelliği ile mezenkimal kök hücreler farklı hastalıkların tedavisinde gelecek vaatetmektedir. Bunlardan bazıları; Crohn Hastalığı, Akut Myokard Enfarktüsü, Kronik Koroner Arter Hastalığı gibi kalp hastalıkları, Parkinson, Alzheimer, Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS) gibi dejeneratif nöron hastalıkları, Buerger hastalığı ve kritik bacak iskemisi gibi vasküler hastalıklar, diabetes mellitus, depo hastalıkları ve son dönem karaciğer yetmezlikleridir.



ATI-MEZENKİMAL KÖK HÜCRE

GMP standartlarında kemik iliği aspiratından izole edilen hücrelerden insan serumu ile kültüre edilerek çoğaltılan mezenkimal kök hücrelerdir. Rafta uygulamaya hazır bulunan bir ürün değil, bireye özgü üretilen canlı, steril, apirojen ve güvenilir bir üründür.

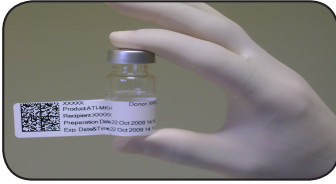
ÜRÜN İÇERİĞİ

Steril olarak hazırlanmış her vial 2 milyon/ml MKH içermektedir. Hücreler %1 HES ve %1'i insan serumu olan Ca/Mg free PBS içeren solüsyonda gönderilmektedir.

MUHAFAZA ŞARTLARI VE RAF ÖMRÜ

Uygulama öncesi, mutlaka + 4-8°C de transferi sağlanmalı ve muhafaza edilmelidir. Üretim sonrası 24-48 saat içerisinde hastaya uygulanmalıdır. Kullanım süresi dolmuş ürünler, hastaya uygulanmamalıdır.

ÜRÜNÜN SUNUM ŞEKLİ

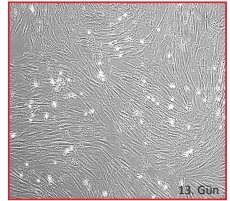
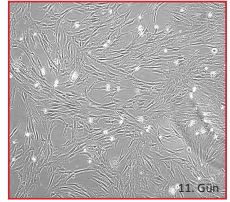
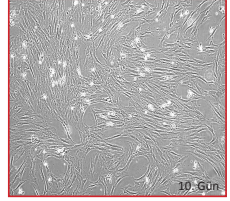
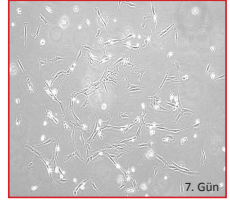


NEDEN ATI-MEZENKİMAL KÖK HÜCRE?

- Ati Teknoloji, Mezenkimal Kök Hücre üretimini uluslararası standartları taşıyan GMP (Good Manufacturing Practices – İyi Üretim Uygulamaları) laboratuvarında gerçekleştirmektedir. Bu özelliği ile Türkiye'deki ilk ve tek hücre işleme merkezidir.
- Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'ndan hücresel tedavi ürünleri için ruhsat almış ilk ve tek merkez Ati Teknoloji'dir.
- Ati Teknoloji GMP laboratuvarında tüm hücresel tedavi ürünleri otolog ya da allojeneik dokulardan bireye özel olarak üretilmektedir.
- Ati Teknoloji ürünlerinin AR-GE çalışmaları tamamen ülke sınırları içerisinde yapılmaktadır.
- Ati Teknoloji ürünlerinin üretim maliyetinin çoğu milli gelir olarak hazineye geri dönmektedir.
- Ati Teknoloji GMP laboratuvarında üretilip klinikte kullanılacak olan tüm ürünlerin kalite kontrol analizleri alanında uzman deneyimli bir kadro tarafından yapılmakta ve klinisyene kaliteli ve güvenilir hizmet sunulmaktadır.

1. DOKU ALIMI

- Kemik iliği aspirasyonu lokal anestezi ile spina iliaca posterior superiordan yapılır.
- Kemiğe derin girilmesi ve minimum 20 ml kemik iliği alınması hücre üretimi açısından büyük önem arz etmektedir.
- Kemik iliği aspirasyonu öncesinde enjektörün heparin ile yıkanması ve enjektörün dibinde ince bir çizgi şeklinde heparin bırakılmasına dikkat edilmelidir.
- Alınan kemik iliği aspiratı Ati Teknoloji'nin sağladığı kemik iliği torbasındaki steril solüsyona aseptik koşullarda (mümkünse laminar flow kabin içerisinde) aktarılır.
- Ati Teknoloji tarafından gönderilen kuru kan torbasına kemik iliği vericisi veya ikinci bir kan donöründen 250-300 cc tam kan alınır.
- Alınan kemik iliği ve tam kan uygun transfer koşullarında Ati Teknoloji GMP laboratuvarına gönderilir.



2. ÜRETİM & KALİTE KONTROL

- Kemik iliği aspiratından mononükleer hücre izolasyonu ve tam kandan serum izolasyonu yapılır.
- Kemik iliği aspiratı için ön üretim aşamasında Hücre Sayısı ve Canlılık Analizleri ile Sterilite Testi yapılır.
- Elde edilen mononükleer hücreler otolog serum ile primer kültüre alınarak mezenkimal kök hücre üretimine başlanır. Bu süreç 14 günlük bir zaman dilimini kapsamaktadır.
- Üretimin devamında mezenkimal kök hücre sayısının istenilen düzeye ulaşabilmesi için en fazla 2-3 defa pasajlama yapılır. Her pasajda Hücre Sayısı ve Canlılık kontrol edilir.
- Üretimi tamamlanan mezenkimal kök hücreler uygulayıcıya gönderilmek üzere hazırlanır. Ürün gönderilmeden önce aşağıdaki kalite kontrol analizleri yapılır.

- Hücre Sayısı
 - İmmünofenotipik Analiz
 - Etkinlik Analizi
 - Mycoplazma Testi
 - Canlılık Analizi
 - Endotoksin Analizi
 - Tümörojenite Analizi
 - Sterilite Testi
- Üretim süreci yaklaşık 4-6 hafta arasında değişir. Yeterli hücre sayısına ulaşmak etkinlik açısından önemlidir.

3. HÜCRE İMPLANTASYONU

- Üretimi tamamlanan mezenkimal kök hücreler uygulayıcı sorumlu doktora Ati Teknoloji tarafından ulaştırılır.
- Hücreler uzman doktor tarafından seçilecek teknikle hastaya uygulanır.
- Uygulamada aseptik tekniğe uyulmalıdır.

OPERASYON SÜRECİ

- Kök hücre nakil ürünü olan mezenkimal kök hücreyi uzman doktorun mevcut hastalığın tedavisinde kullanmayı uygun görmesi.
- Ürün ile ilgili sözleşme ve onam formlarının Ati Teknoloji, sorumlu doktor ve hasta arasında karşılıklı olarak imzalanması.
- Ürün talebinde bulunan uzman doktor ile Ati Teknoloji personeli arasında kök hücre nakil ürününün üretiminde kullanılacak dokuları temin etme sürecinin planlanması.
- Kemik iliği aspirasyonu ile tam kanın belirlenen tarihte Ati Teknoloji personeline teslim edilerek valide edilmiş transfer koşullarında uçak kargo ile Ati Teknoloji'ye ulaştırılması.
- Ati Teknoloji'ye ulaşan dokuların ilgili işlemlere tabi tutularak üretimine başlanması.
- İstisnai bir durum olmadığı sürece ürünün planlanan tarihte uygulayıcı olan doktora valide edilmiş transfer koşullarında uçak kargo ile taşınarak Ati Teknoloji personeli tarafından teslim edilmesi.
- Üretimi tamamlanan ürünün uygulanması ile operasyon süreci sona ermekte ve hasta takip süreci başlamaktadır. Ürün uygulandıktan sonra yasal düzenlemeler gereği uygulama yapılan kişinin sağlık durumu operasyondan sorumlu doktorun gözetiminde ilk 7 gün, bir ay ve sonraki her 6 ayda bir toplam iki sene süreyle takip edilmektedir. Bu sonuçlar Ati Teknoloji'ye bildirilerek Sağlık Bakanlığı'na ilgili raporlamaların yapılması sağlanmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar. T BA, 2009 s: 99-100 Mezenkimal Kök Hücrelerin Klinikte Kullanımı Prof. Dr. Duygu UÇKAN ÇETINKAYA.
2. Dazzi F., Horwood N.J. Potential of mesenchymal stem cell therapy. Current Opinion in Oncology 2007; 19: 650-655.
3. K k Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar. T BA, 2009 s: 53-62 Mezenkimal K k Hücreler Prof. Dr. Duygu U KAN  ETINKAYA.
4. Devine SM, Hoffman R. Role of mesenchymal stem cells in hematopoietic stem cell transplantation. Curr Opin Hematol 2000; 7(6): 358-363.
5. Tyndall et al. Immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells: a review based on an interdisciplinary meeting held at the Kennedy Institute of Rheumatology Division London UK, 31 October 2005. Arthritis Research and Therapy 2007; 9: 301-310.
6. Uccelli A, Pistoia V, Moretta L. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? Trends Immunol. 2007; 28(5): 219-226.
7. Le Blanc et al., Mesenchymal stem cells for treatment of steroid-resistant, severe, acute graft-versus-host disease: a phase II study. Lancet 2008; 371: 1579-86.
8. Ringd n et al., Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. Transplantation 2006; 81: 1390-1397.
9. Lazarus HM, Ko  ON, Devine SM, Curtin P, Maziarz RT, Holland HK et al. Cotransplantation of HLA- identical sibling culture-expanded mesenchymal stem cells and haematopoietic stem cells in haematologic malignancy patients. Biol Blood Marrow Transplant 2005; 11: 389-398.
10. K k Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar. T BA, 2009 s: 62-66 Mezenkimal K k Hücre Uygulamaları (YetiŐkin) Prof. Dr. Ali U ur URAL.
11. Le Blanc et al., Treatment of severe acute graft-versus-host disease with third party haploidentical mesenchymal stem cells. Lancet 2004; 363: 1439-41.
12. Andrew J. Rosenbaum, Daniel A. Grande and Joshua S. Dines. The use of mesenchymal stem cells in engineering. Organogenesis 2008; 4 (1): 23-27.

Not: Kapaktaki resimler "Mouiseddine M. et al., Specific homing of hMSC to injured tissues. The British Journal of Radiology, 2007; 80:49-55" den alınmıŐtır.



Merkez

Trabzon Teknoloji GeliŐtirme B gesi
Hastane Cad. No:45 Merkez / TRABZON
tel: (0462) 328 02 05 • faks: (0462) 328 03 05

İstanbul Őube

Erkut Sokak  ner Plaza A Blok No:4/1
İçerenköy / AtaŐehir / İSTANBUL
tel: (0216) 469 93 00 • faks: (0216) 469 72 00

www.atiteknoloji.com • info@atiteknoloji.com