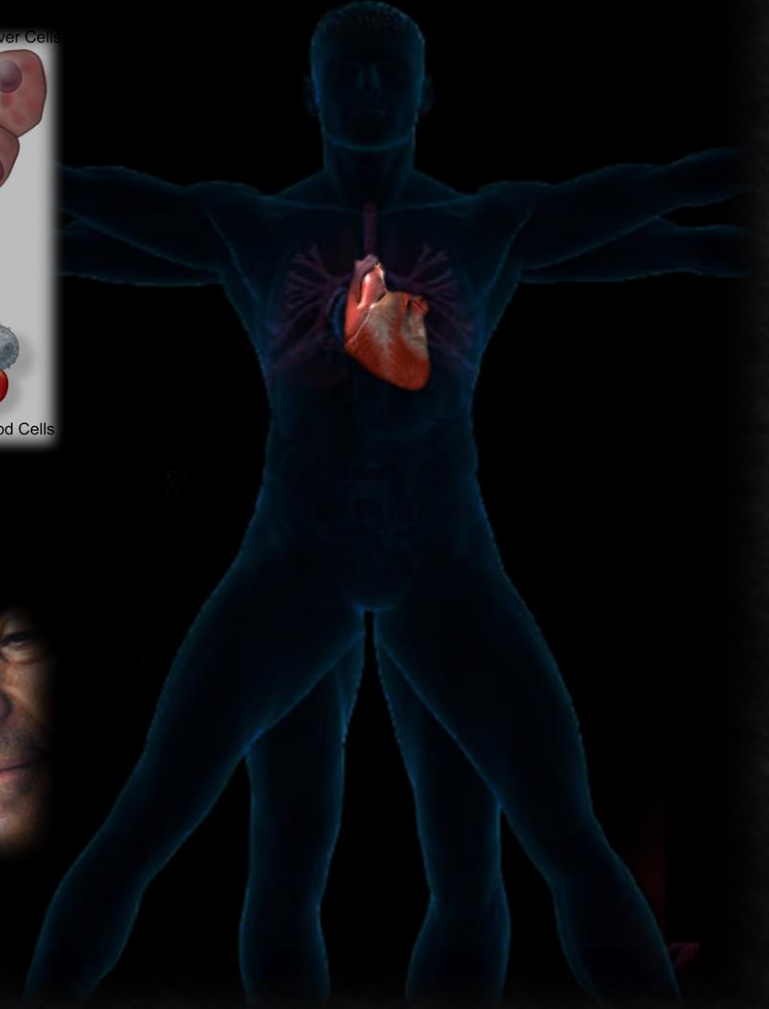
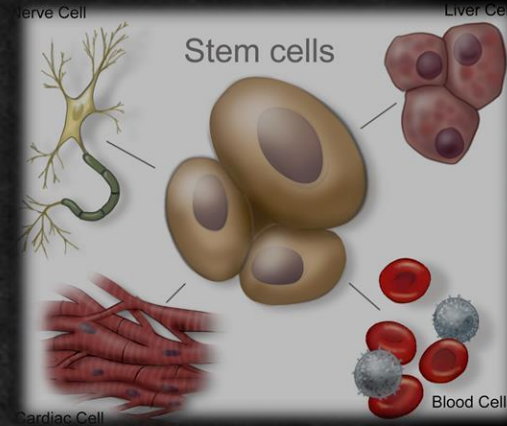
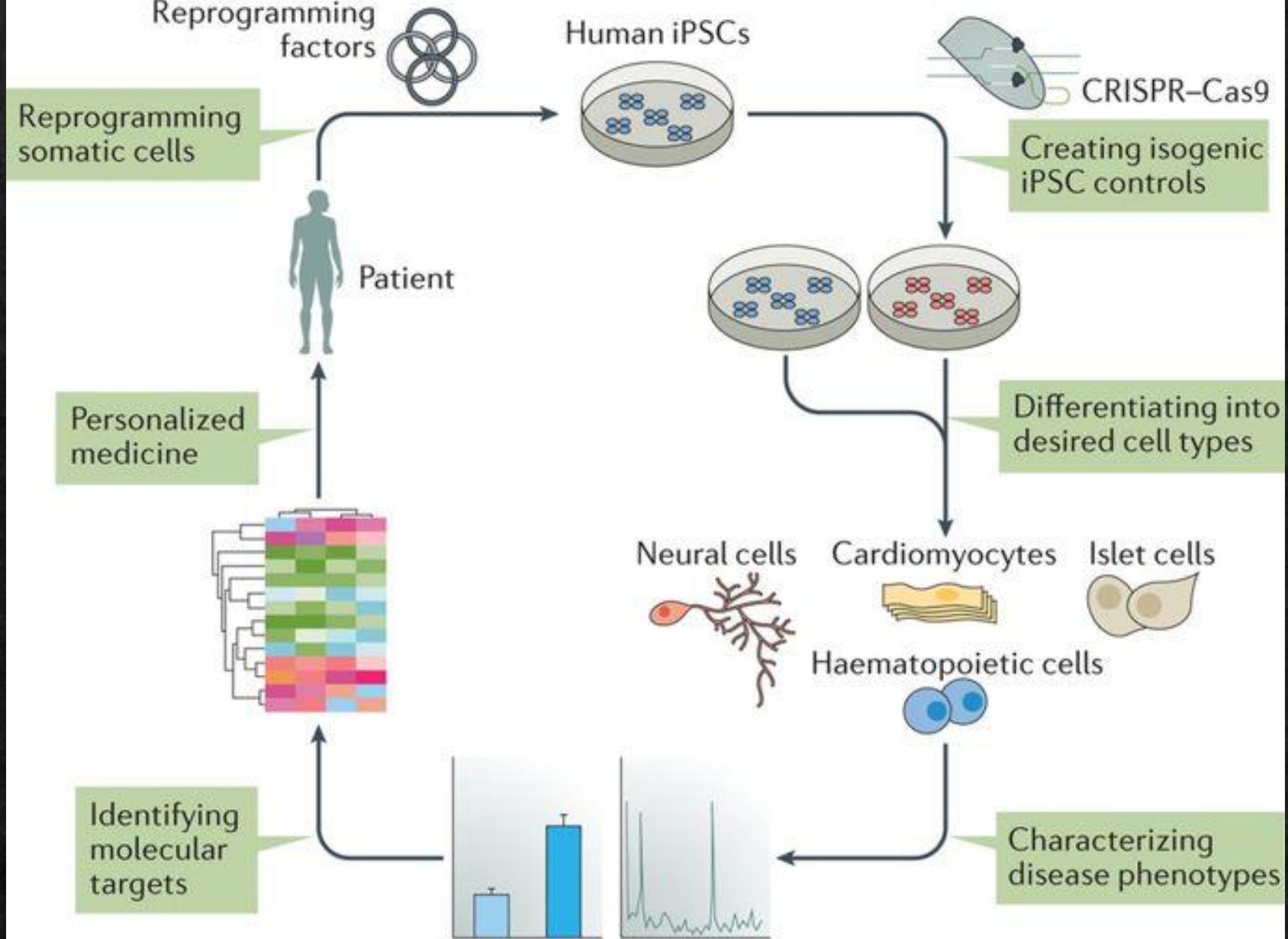


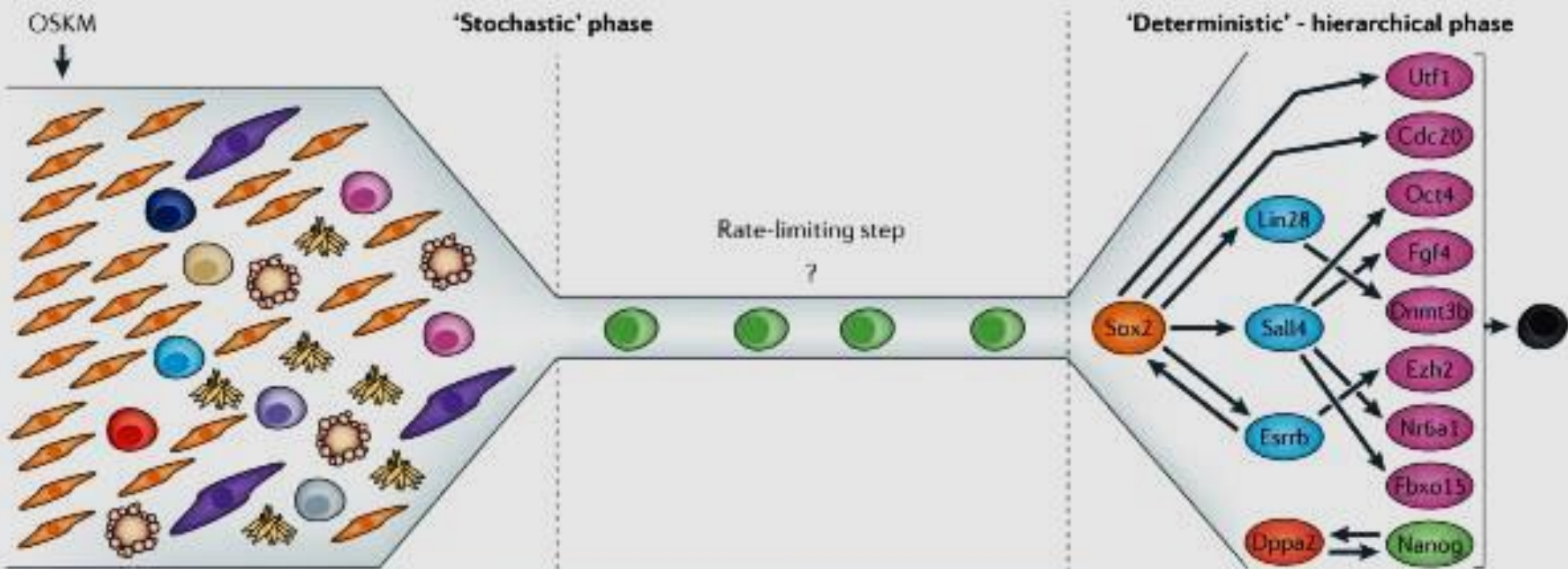
Onarımsal Tıp (Rejeneratif Tıp)





Klinik alışmalarına ynelik ...

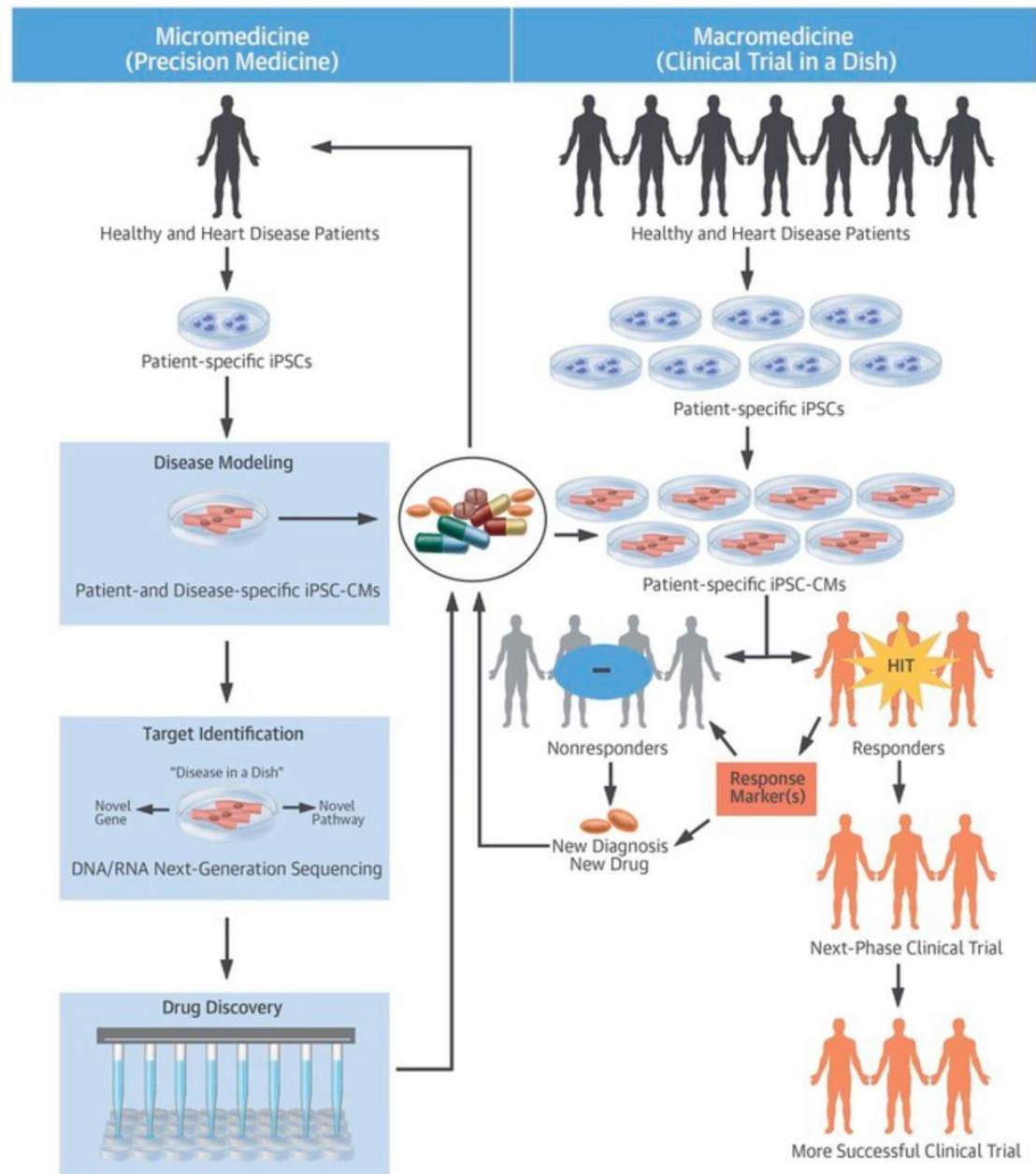
- Hastaya özgü uPK hücre üretme imkanının sağlanması, İmmün rejeksiyonunun ortadan kalkması,
- Hastalık modellerinde ilaç kontrolü ve doz denemelerinin yapılabilmesi
- Bu modellerde in vitro kořullarda yeni ilaç kontrolünün yapılabilmesi
- Genetik mutasyonların tespiti
- Hastaya zel ila tasarlama imkanı sağlamıştır.



- | Early/initiation phase | Intermediate phase | Late/maturation and stabilization phase |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Increased proliferation • Metabolic change • Initiation of MET • Changes in histone marks • Activation of DNA repair • Activation of RNA processing | <ul style="list-style-type: none"> • Stochastic activation of pluripotency genes • Transient activation of developmental regulators • Activation of glycolysis | <ul style="list-style-type: none"> • Activation of the core pluripotency • Silencing of transgenes • Complete epigenetic resetting • Cytoskeletal remodeling • Chromosome organization and segregation • Gonad and gamete gene activation • Upregulation of ECM and cell adhesion proteins • Activation of vesicular transport |



CENTRAL ILLUSTRATION: iPSC Clinical Trial: From Micromedicine to Macromedicine



Farklılaşma (Differentiation)

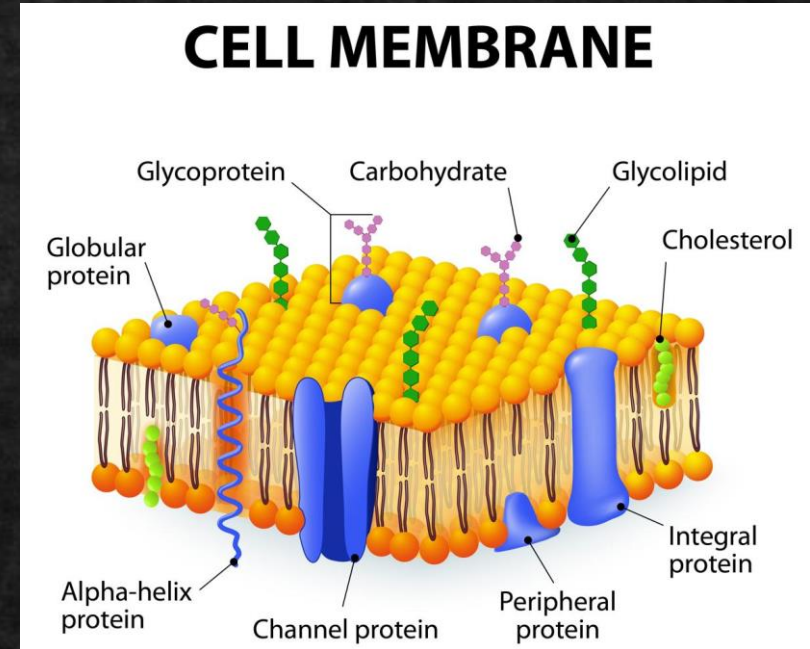
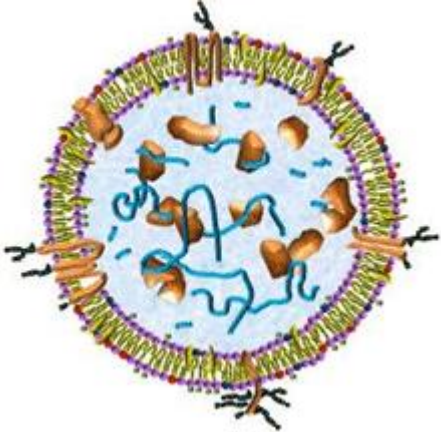
Hücre Niş ortamı

İv vitro niş ortamı şematizasyonu

1. İn vitro Farklılaştırma:
2. İn vitro Stabil tutma :

EKSOZOMLAR

- ◆ Eksozomlar hücre zarından dolaylı olarak orjinlenen **çift katmanlı fosfolipid yapıda** ve ekstraselüler veziküllerin bilinen en küçük alt grubunu meydana getiren biyoaktif keseciklerdir.
- ◆ Eksozomların boyutları **40-120 nm** arasında değişmektedir.



30 - 100 nm

100 nm - 1 μm

1 μm - 5 μm

8 - 12 μm



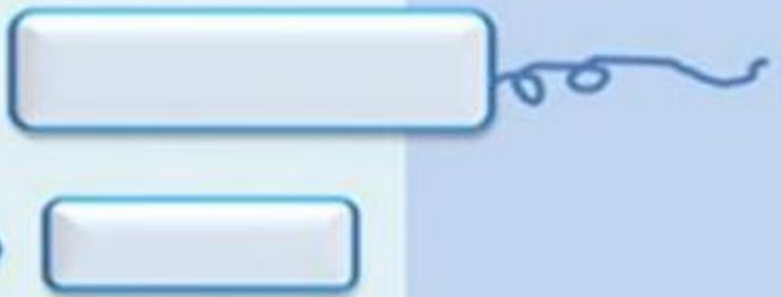
protein aggregates



viruses



bacteria



platelets

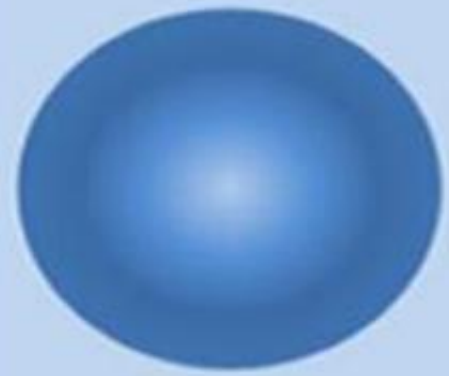
exosome



microvesicle



apoptotic body



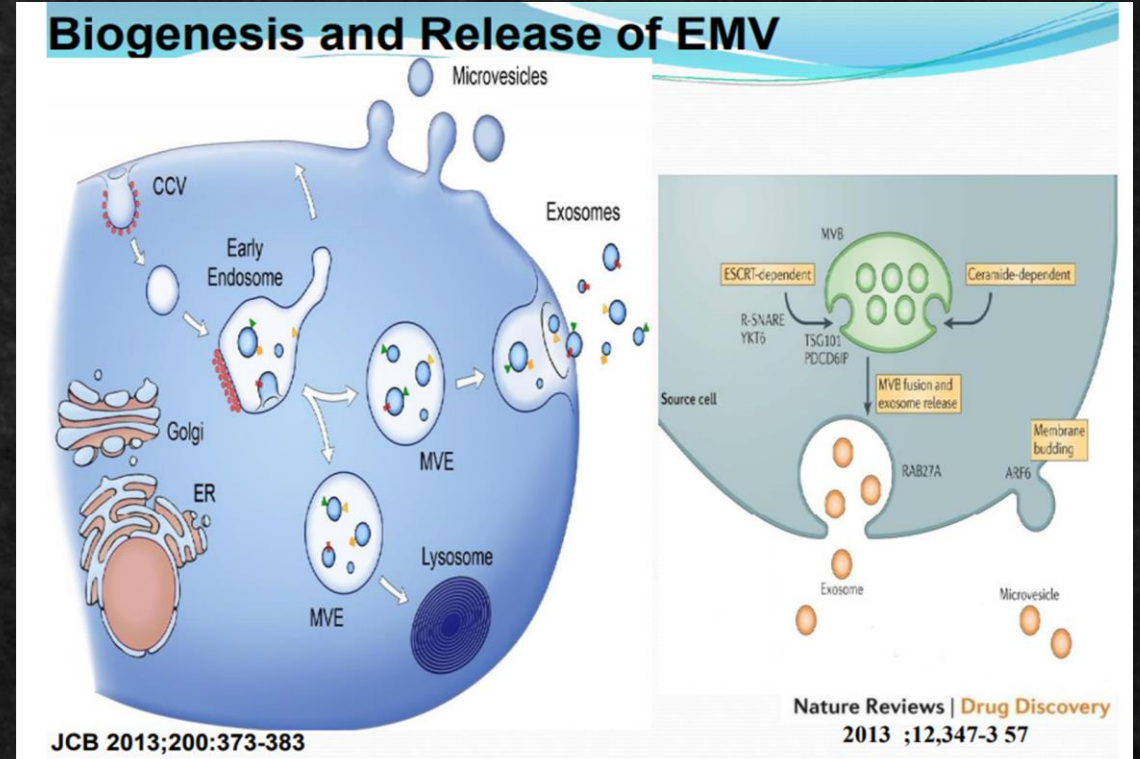
cell



EKSOZOMLAR

Eksozomların diğer **ekstraselüler veziküllerden ayrılan en önemli özellikleri:**

1. Kendilerine özgü biyogenez yolları
2. Lipid kompozisyonları
3. Taşıdıkları kargo içerikleridir



EKSOZOMLAR

Eksozomlar:

- ◇ B hücreleri,
- ◇ T hücreleri,
- ◇ dendritik hücreler (DC),
- ◇ makrofajlar,
- ◇ nöronlar,
- ◇ glial hücreler ve kök hücreler gibi çoğu hücre tipi ile üretilebilir.

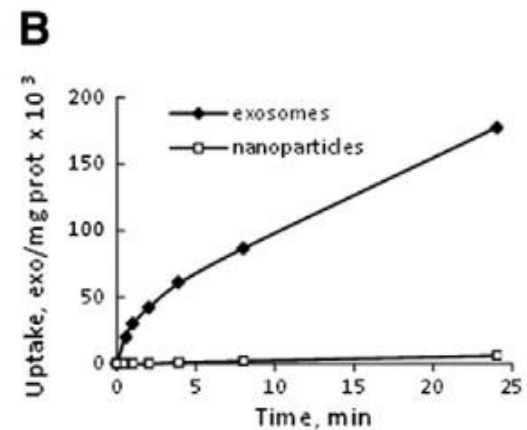
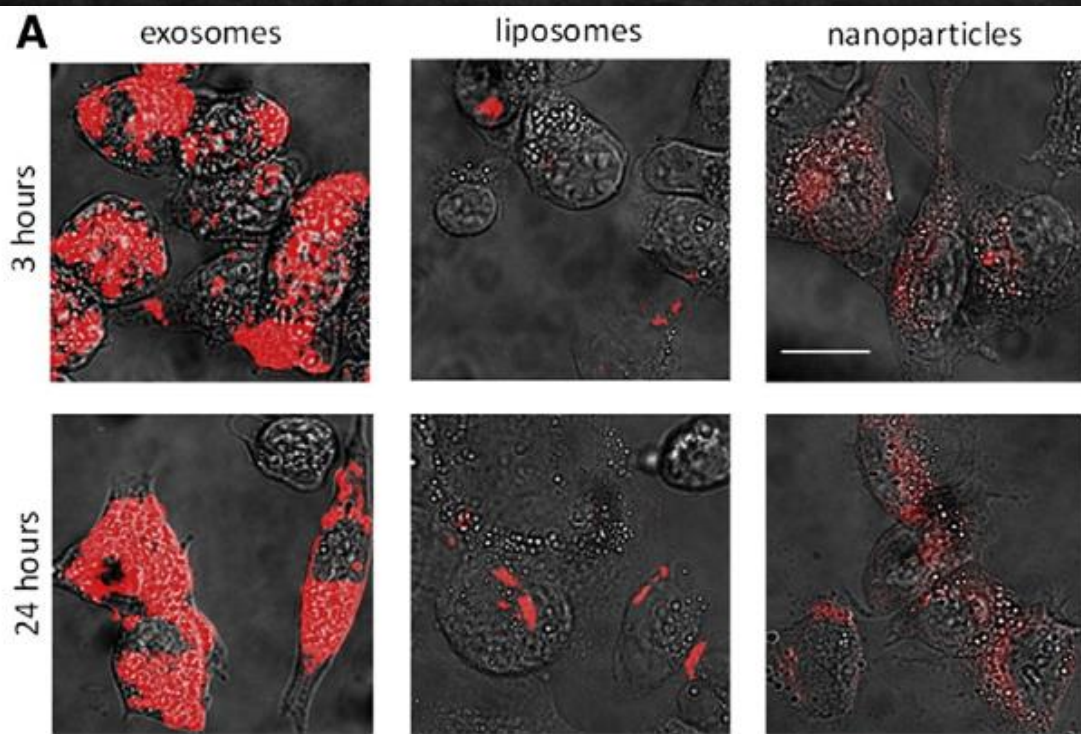
EKSOZOMLAR

- ◊ Eksozomlar bu gibi özelliklerinden dolayı ilaç taşınmasında kullanılabilirler.
- ◊ Eksozomlar hastanın **vücut sıvıları** ya da **hücre kültürlerinden** elde edilerek modifikasyondan sonra tekrar aynı hastaya verilirler.
- ◊ İçerikleri ve yapıları kendi hücreleriyle benzer yapıda olduğu için; **immünojenik yanıt oluşturmazlar**.
- ◊ Eksozomlar çözünebilen ilaçları barındırabilen **hidrofilik bir çekirdeğe** sahiptir.
- ◊ Eksozomlar **non-iyonize olduğundan ve hücre yüzeyi moleküllerini taşıdıklarından, çeşitli biyolojik engelleri aşmak için yüksek kapasiteye ve doğal hedefleme kapasitesine sahiptirler**, böylece daha az hedef dışı etkilere sahip olabilirler.

EKSOZOMLAR

Eksozomlar ile ilaç moleküllerini nasıl bir araya getireceğiz?

1. **İnkübasyon** : ilaç moleküllerini eksozomlara hapsedmek için kullanılan en basit yöntemdir. (vücut sıcaklığında 1 saat shaker içinde gerçekleşen inkübasyon)
2. **Elektroporasyon** : Kısa ve yüksek voltaj darbelerinin membran penetrasyonu için kullanılmasıdır. İlaç-eksozom karışımının 1000kV gerilimde 5 ms maruz kalmasıyla başarılı şekilde ilaçlar yüklenebilmiştir. (işlem sonrasında 37 °C de 30 dk eksozom membran onarımı için inkübasyona bırakılır)
3. **Sonikasyon** : İlaç-eksozom karışımı 30sn boyunca sikluslar arası ikişer dakikalık soğutma periyodu dahil 6 siklus olarak sonikasyona maruz bırakılarak etkili bir ilaç yüklemesi gerçekleşmektedir.



Exosome composition

