

Böbrek Doku Mühendisliğinde Hücre Sızdırılmış Hücre Dışı Matris

Kevser ERYILDIZ¹, Murat IHLAMUR^{2*}

¹Biruni Üniversitesi, Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakülte, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Biruni Üniversitesi, Meslek Yüksekokulu, Elektronik ve Otomasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

Alındı/Received: 23/07/2024; Kabul/Accepted: 03/11/2024; Yayın/Published: 09/01/2025

* Sorumlu yazar e-posta: ihlamurmurat@gmail.com

Özet

Böbrekler, vücudun atık ürünlerini filtreleyen ve hayati işlevleri yerine getiren organlardır. Bu hayati organların fonksiyonlarını yitirmesi sonucu, geri döndürülemez ve çeşitli sonuçlar doğuran böbrek hastalıkları ortaya çıkabilmektedir. Kronik böbrek hastalığı (KBH), akut böbrek hastalığı (ABH) ve böbrek yetmezliği gibi durumlar, ciddi sağlık sorunlarına yol açmakta ve genellikle diyaliz veya böbrek organ nakli gerektirmektedir. Böbrek doku mühendisliği, bu sorunlara yenilikçi çözümler sunmakta ve organ nakline olan ihtiyacı azaltmayı hedeflemektedir. Hücre sızdırma teknolojisi, donör böbreklerden elde edilen hücrelerin ekstraselüler matrislerinden (ECM) hücresel bileşenlerin uzaklaştırılması ve doğal ECM'nin korunarak yeniden fonksiyonelleştirilmesi sürecini içermektedir. Bu yöntem, böbrek yetmezliği tedavisinde umut vaat etmekte ve klinik uygulamalarda büyük potansiyel taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Böbrek, Doku Mühendisliği, ECM, Hücre Sızdırma

Decellularized Extracellular Matrix in Kidney Tissue Engineering

Abstract

Kidneys are organs that filter the body's waste products and perform vital functions. Kidney diseases, which cause various irreversible consequences, may occur due to the loss of function in these vital organs. Conditions such as chronic kidney disease (CKD), acute kidney disease (AKI), and kidney failure cause serious health problems and often require dialysis or kidney transplantation. Kidney tissue engineering offers innovative solutions to these problems and aims to reduce the need for organ transplantation. Decellularization technology involves removing cellular components from the extracellular matrix (ECM) of donor kidneys and refunctionalizing the ECM while preserving its native structure. This method shows promise in treating renal failure and has great potential in clinical applications.

Key Words: Kidney, Tissue Engineering, ECM, Decellularization

Atıf / To cite: Eryıldız K, Ihlamur M (2024). Böbrek Doku Mühendisliğinde Hücre Sızdırılmış Hücre Dışı Matris. Karamanoğlu Mehmetbey Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Dergisi, 7(1): xx-xx.

1. GİRİŞ

Böbrekler, başta üre olmak üzere, üremik toksinleri ve atık ürünleri kandan süzüp su ile birlikte idrar olarak vücuttan uzaklaştırmakla görevli olan, omurgalılarda bulunan, boşaltım organıdır. Alyuvar yapımını uyaran eritropoetin, kan basıncı kontrolünü sağlayan renin, D vitamininin aktifleşmesi sonucu oluşan ve kemik metabolizmasından sorumlu kalsitriol gibi hormonlar da bu organda üretilmekte veya aktifleştirilmektedir (Jelkmann, 2011). Temelde korteks (dış kısım) ve medulla (iç kısım) denilen iki kısımdan oluşmaktadır. Korteks kısmında glomerüller tarafından kan süzülme ve fazla su, atık maddeler, elektrolitler Bowman kapsülünde birikerek birincil idrarı

oluşturmaktadır. Daha sonra proksimal tübüllerde glomerüllerden süzülen sıvının bir kısmı geri emilmekte ve süzülen sıvıda vücut için önemli maddeler var ise vücuda geri kazandırılmaktadır. Aynı zamanda renin gibi bazı hormonlar da korteks kısmından salgılanmaktadır. Medulla kısmında bulunan Henle kulbu sayesinde su geri emilimi sağlanarak idrar konsantrasyonu artmakta böylece vücutta su-elektrolit dengesi sağlanmaktadır. Böylece bu iki kısım böbreğin temel fonksiyonlarını yerine getirip vücut homesostazını korumaya yardımcı olmaktadır (Scott ve Quaggin 2015). Böbreğin olağan fonksiyonel işleyişi sırasında yaşanabilecek küçük aksaklıklar vücutta

belirli sıvı, elektrolit ve atık madde dengesizliklerine yol açmaktadır. Böbrek fonksiyonlarında gözlenebilir düşüşe neden olan bu bozukluklar akut böbrek hastalığı olarak tanımlanmaktadır. Bu durumun tekrarlayan ve uzun süreli olması böbrek fonksiyonlarında ciddi bozuklukların gözlemlendiği kronik böbrek hastalığının doğmasına neden olmaktadır. Yapısal ve fonksiyonel olarak böbreğin uzun dönemli anormalliklerini içeren bu durum, vücutta çeşitli sistemleri olumsuz etkileyip geri döndürülemez sonuçlar doğuran bir hastalıktır. Böbrek hastalıkları büyük morbidite ve mortaliteyle de yakından ilişkilidir. Dünya genelinde yaygınlığının yanı sıra yüksek kan basıncı, diyabet, otoimmün hastalıklar, genetik faktörler ve belirli ilaçlar da kronik böbrek hastalığı için yüksek risk faktörüdür (Lameire ve ark. 2021; Siew ve Davenport 2015).

Böbrek yetmezliğinin ileri bir aşaması olan ve böbreklerin tamamen fonksiyonunu yitirdiği son dönem böbrek hastalığında mevcut tedavi yöntemleri böbrek nakli ve diyalizdir. Kanın dışarıdan cihazlarla temizlenip tekrar hastaya verilmesi işlemi içeren hemodiyaliz ancak hastaların böbrek yetmezliğiyle daha uzun yaşamasına katkı sağlamaktadır. Bu yöntemler de zamanla çeşitli komplikasyonlar ve böbrek fonksiyonlarının tamamen yitirilmesiyle sonuçlanabilmektedir (Agarwal 2016; Wouk 2021).

Böbrek transplantasyonu da böbrek yetmezliğine sahip hastalar için etkili bir tedavi yöntemi olmasına rağmen çeşitli risk ve komplikasyonları göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Akut veya kronik rejeksiyonlar vücudun kendi bağışıklık sisteminin yeni böbreğe karşı saldırmasına neden olmakta ve zamanla fonksiyon yitimine yol açmaktadır (Sigdel ve ark. 2022). Transplantasyon sonrası bağışıklık baskılayıcı ilaçlar kullanıldığından çeşitli enfeksiyonlar ortaya çıkmaktadır. Kullanılan bu ilaçlar çeşitli yan etkileri de beraberinde getirmektedir. 3 Aralık 2020 itibarıyla ABD’de 100 binden fazla hasta organ nakli sırasında olup 90 binden fazlası hala nakil beklemektedir. Organ nakline olan bu yüksek talep ve kısıtlı süreden dolayı, doku mühendisliği ve rejeneratif tıp böbrek yetmezliği tedavisinde devrim yaratma potansiyeline sahiptir. Bu alanlardaki gelişmeler, böbrek yetmezliğine sahip hastalar için potansiyel tedavi seçeneği olabilmekte ve hastaların yaşam kalitesini artırarak organ nakli bekleme sürelerini azaltabilmektedir. Devam eden araştırmalar ve klinik çalışmalar, bu teknolojilerin daha yaygın ve etkili bir şekilde kullanılmasını sağlamaya yönelik önemli adımlardır (Ajmal ve ark. 2023; Nalesso ve ark. 2024).

Böbrek doku mühendisliği, hasarlı veya işlevini yitirmiş böbrek dokusunu onarmak veya baştan oluşturmak amacıyla biyomühendislik ve hücreyel biyoloji tekniklerinin kullanıldığı bir alandır. Bu alan, hücreleştirilmiş böbrek ekstraselüler matriksi (ECM) gibi biyomimetik (doğal olanın taklit edilmesi) iskelelerin ve kök hücreler gibi biyolojik materyallerin kullanımını içermektedir. Amaç, böbrek fonksiyonlarını yerine getirebilecek yapay böbrekler veya böbrek dokuları oluşturmaktır (Song ve Ott 2011). Doku mühendisliği ve rejeneratif tıpta böbrek ECM’sinin hücreleştirme

teknolojisinde kullanımı, böbrek yetmezliği tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Bu derlemede böbrek doku mühendisliğinde hücreleştirilmiş ekstraselüler matriks teknolojisinin mevcut durumu, bu alandaki yapılan çalışmalar ve araştırmalara ilişkin gelecekteki beklentiler sunulmaktadır.

2. BÖBREK EXTRASELÜLER MATRİKSİ

Böbrek ECM’si, böbrek dokusunun yapısal bütünlüğünü sağlayan ve hücrelerin organize bir şekilde büyümesini destekleyen kompleks bir protein ve polisakkarit ağıdır. ECM, böbrek dokusunun morfolojisini ve fonksiyonunu korurken, hücrelerin tutunması, proliferasyonu, farklılaşması ve hayatta kalması için gerekli biyokimyasal ve mekanik sinyalleri sağlamaktadır (Rogers ve ark. 2015). Böbrek ECM’si, hücrelerin birbiriyle iletişimini düzenleyen ve çevresel koşullara uyumunu sağlayan bir mikroyapı oluşturan kolajenler, glikoproteinler, proteoglikanlar ve diğer matriks bileşenlerinden oluşmaktadır (Gilbert ve ark. 2006). Böbrek dokusunun mekanik dayanımını ve esnekliğini sağlayan kolajen tip I, III, ve IV, böbrek ECM’sinin temel hatlarını oluşturan yapısal proteinlerdir (Badylak ve ark. 2009). Laminin, fibronektin ve nidogen gibi glikoproteinler, hücrelerin ECM’ye tutunmasını ve haberleşmesini sağlamaktadır (Ihlamur ve ark. 2024; Ross ve ark. 2009). Proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar (GAG’lar), ECM’nin su tutma kapasitesini artırmakta ve matriksin viskoelastik özelliklerini düzenlemektedir. Bu moleküller, büyüme faktörlerini bağlayarak hücre proliferasyonunu ve farklılaşmasını teşvik etmektedir (Zhang ve ark. 2022).

3. HÜCRESİZLEŞTİRİLMİŞ BÖBREK EXTRASELÜLER MATRİKS TEKNOLOJİSİ (DKECM)

Hücreleştirilmiş ECM, doğal ECM’nin immün yanıtı tetikleyebilecek hücreyel bileşenlerinden arındırılmasıyla elde edilen doğal bir iskele yapısıdır ve hücrelerin bu iskele üzerinde tutunup büyümesini ve farklılaşmasını teşvik etmektedir. Doğal rejenerasyon süreçlerini taklit ederek hasarlı dokunun yenilenmesini sağlayan bu hücreleştirme teknolojisinde ilk aşamada hücreyel bileşenler, organ ve dokulardan kimyasal, enzimatik veya fiziksel yöntemlerle uzaklaştırılmaktadır. Bu sayede doğal ECM yapısı korunmaktadır. Deterjanlar (sodyum dodesil sülfat (SDS), Triton X-100) ve asitler (perasetik asit, etilen oksit, nitrik asit, hidroklorik asit) kullanılarak kimyasal yöntemlerle hücreyel bileşenler uzaklaştırılabilmektedir (Tao ve ark. 2021). DNaz ve RNazlar kullanılarak nükleik asitler ve proteinler parçalanmakta, enzimatik hücreleştirme sağlanmaktadır (Petersen ve ark. 2010). Dondurma-çözme döngüleri ve mekanik kuvvetlerle hücreler fiziksel olarak da uzaklaştırılabilmektedir (Badylak ve ark. 2009; Cox ve Emili 2006; Kelleci ve ark. 2023). Sonrasında, hücreleştirilen ECM’nin yapısal bütünlüğü, biyokimyasal kompozisyonu ve mekanik özellikleri analiz edilmektedir. Bu analizler, elde edilen ECM’nin hücrelerin tutunması, proliferasyonu ve farklılaşması için uygun olup olmadığını tespit etmek için

yapılmaktadır (Crapo ve ark. 2011). Analizden sonra hücre ekimi (Re-seeding) aşamasına geçilmektedir. Hücreleştirilmiş ECM üzerine böbrek progenitor hücreleri veya pluripotent kök hücreler ekilmektedir. Bu süreçte, hücrelerin doğru bir şekilde ECM ile etkileşime girmesi, çoğalması ve farklılaşması için optimum çevresel koşulların sağlanması kritik öneme sahip olacağından ekim işlemi özel kültür cihazlarının kullanımını gerektirmektedir. Biyoreaktörler, ECM'nin yeniden hücreleştirilmesi esnasında sürekli olarak mekanik gerilim, akış ve kimyasal sinyaller gibi biyolojik uyarıcıları kontrol etmektedir. Bu dinamik ortam, hücrelerin daha doğal bir mikroçevrede büyümesini sağlamak ve böbrek hücrelerinin dokuya yerleşmesini teşvik etmektedir (Gilpin ve Yang 2017). İnkübatörler ise hücre kültürlerinde karbondioksit konsantrasyonu, sıcaklık ve nem gibi çevresel koşulları sabit tutarak hücrelerin yaşaması ve çoğalması için gereken optimum ortamı sağlamaktadır (Zengin ve ark. 2022; Rostami ve ark. 2020). Bir diğer önemli kültür cihazı olan spinner flask sistemleri, hücreleştirilmiş ECM'nin içerisine hücrelerin homojen bir şekilde yayılmasını desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. Bu sistemde, sürekli sıvı hareketi hücrelerin ECM içerisine derinlemesine nüfuz etmesini sağlamak ve hücrelerin yüzeyde yoğunlaşmasını önlemektedir (Park ve ark. 2018). Ayrıca, ECM üzerine yerleştirilen hücrelerin sürekli olarak besin maddelerine erişebilmesi ve metabolik atıkların uzaklaştırılması için perfüzyon biyoreaktörleri de sıklıkla tercih edilmektedir. Bu sistemler, sürekli bir akış sağlayarak hücrelerin uzun süre boyunca sağlıklı bir şekilde ECM üzerinde kültür edilmesini desteklemektedir (Ott ve ark. 2008). Son olarak, konfokal mikroskop gibi ileri görüntüleme cihazları, hücrelerin ECM üzerindeki dağılımını ve organizasyonunu incelemek için kullanılmaktadır. Bu cihazlar, hücrelerin ECM yapısına nasıl adapte olduklarını ve ECM'nin yapısal bütünlüğünü koruyup korumadığını görsel olarak takip etmek için önemli bir rol oynamaktadır (Xu ve ark. 2019) Ekilen hücreler, ECM'nin sağladığı biyokimyasal sinyaller ve fiziksel destek sayesinde proliferasyon ve farklılaşma süreçlerine girmekte, ECM'nin içindeki boşluklara ve damar yapılarına homojen bir şekilde dağıtılmaktadır (Sohn ve ark. 2020). Hücreleştirilmiş ECM üzerine ekilen böbrek hücrelerinin sağlıklı bir şekilde büyüüp farklılaşması, metabolik ihtiyaçlarını karşılaması için uygun büyüme faktörleri ve kültür ortamları gerekmektedir. Bunlar için en yaygın kullanılan kültür ortamlarından biri DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) veya RPMI 1640 gibi temel hücre kültür ortamlarıdır (Ihlamur ve ark. 2022). Bu ortamlar, hücrelerin büyümesi için gerekli olan amino asitler, vitaminler, tuzlar ve glukoz gibi temel besin maddelerini içermektedir. Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve epidermal büyüme faktörü (EGF), başarılı bir şekilde farklılaşma ve ECM ile bütünleşme sağlayan, böbrek hücre proliferasyonunu destekleyen en yaygın büyüme faktörlerinden ikisidir (Tzanakakis ve ark. 2015). Böbrek tübül epitel hücrelerinin kültüründe, insülin, transferrin ve selenyum (ITS) da sıkça kullanılmaktadır. Bu maddeler, hücrelerin sağlıklı büyümesini teşvik ederken metabolik işlevlerini düzenlemektedir (Karihaloo ve ark. 2005). Transforme Edici Büyüme Faktör-beta (TGF-β),

böbrek hücrelerinin matürasyonunu ve ECM'ye yapısal entegrasyonuna katkı sağlamak için kullanılmaktadır (Kriz ve ark. 2017). Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF), böbrek dokusunun vaskülarizasyonunu artırarak ECM üzerinde büyüyen hücrelerin beslenmesini ve oksijenlenmesini sağlamaktadır (Wilmer ve ark. 2010; Bonandrini ve ark. 2014; Remuzzi ve ark. 2017). Hücreleştirilmiş ECM üzerine ekilen ve büyüme faktörleriyle desteklenen böbrek hücrelerinin fonksiyonelliğini, canlılıklarını, metabolik aktivitelerini ve ECM ile etkileşimlerini değerlendirmek için çeşitli biyokimyasal, fizyolojik ve yapısal testler yapılmaktadır. MTT veya Alamar Blue testleri yeni oluşan böbrek hücrelerinin canlılığını ve metabolik aktivitesini ölçerek ECM üzerine ekilmiş olan hücrelerin sağlığını göstermektedir. (Mosmann 1983). Aynı zamanda Laktat Dehidrogenaz (LDH), TUNEL testleri hücre zarı bütünlüğünü, DNA hasarını ve hücre ölümünü göstermektedir. (Decker ve Lohmann-Matthes 1988; Gavrieli ve ark. 1992). Akış sitometrisi ile hücre ölüm oranları ve apoptoz oranları daha detaylı bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Hücreleştirilmiş ECM üzerine ekilen böbrek hücrelerinin, böbrek dokusuna özgü markerları (E-kadherin, Na⁺/K⁺-ATPaz vb.) üretip üretmediğini tespit etmek için immünohistokimya uygulanmaktadır (Simões ve ark. 2017). Proteinlerin miktarını ve fonksiyonunu değerlendirmek için Western Blot uygulanabilmektedir. Böbrek hücrelerinin iyon kanallarının çalışıp çalışmadığını ve hücrel sinyal iletiminin düzgün bir şekilde gerçekleşip gerçekleşmediğini değerlendirmek için patch-clamp gibi teknikler kullanılmaktadır. (Loo ve Wright, 1999). Hayvan modellerinde transplantasyon yapılarak hücrelerin biyolojik olarak aktif olup olmadığı ve böbrek fonksiyonlarını yerine getirip getirmediği gözlemlenmektedir (Gilbert ve ark. 2006). Bu analizler, ECM üzerindeki hücrelerin gerçekten böbrek fonksiyonlarını gerçekleştirecek şekilde organize olup olmadığını belirlemek ve bu dokuların hastalara nakledilip mevcut böbrek işleyişinin onarımı için kulla adına büyük öneme sahiptir.

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan bir çalışmada biyomühendislik ürünü bir böbreğin ilk deneysel ortotopik transplantasyonu kemirgen modellerinde başarıyla gerçekleştirilmiştir. Hücreleştirilmiş organ iskelelerine yeni hücrelerin ekilmesi ve bu iskelelerin işlevsel hale getirilmesi için perfüzyon teknikleri kullanılmaktadır. Bu, hücrelerin beslenmesi ve atık ürünlerinin uzaklaştırılması için gereklidir. Çalışmada, sağlam ve perfüze edilebilir vasküler, glomerüler ve tübül bölmelere sahip hücreleştirilmiş tam organ iskeleleri oluşturulmuştur. İskelelere, böbrek endotelial ve epitelyal hücre ekimi gerçekleştirmişler ve biyoreaktörlerde perfüze ederek işlevsellik kazandırmışlardır. *İn vitro* ortamda, biyomühendislik ürünü böbrekler, metabolitleri temizleme, elektrolitleri yeniden absorbe etme ve konsantrasyon idrar üretme kapasitesini ortaya koymuştur. *İn vivo* transplantasyondan sonra ise greftler, ureteral kanal aracılığıyla idrar üretmeyi başarmışlardır. Bu da

böbreklerin işlevselliğini koruduğunu göstermiştir (Song ve ark. 2013).

Yapılan bir çalışmada klinik olarak uygun boyutta hücresizleştirilmiş böbreklerin hazırlanması ve bu yapıların biyouyumluluğunun ve hemo-uyumluluğunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Domuz böbreklerini renal arter yoluyla kanüle edip daha sonra SDS çözeltisi ile perfüze etmişlerdir. Böbreklerdeki mikroyapının korunmasına ek olarak yapının hücrelerinden arındırıldığını görüntülemek için hematoksilen/eozin ve DAPI boyaması yapılmıştır. Taramalı elektron mikroskopu (SEM) ile 3-boyutlu (3D) iskele içerisinde herhangi bir hücresel içeriğin bulunmadığını doğrulamışlardır. Hücresizleştirilmiş böbreklerin, kontrastlı radyografi ile incelemesi sonrasında böbrek damar sisteminin koruduğunu tespit etmişlerdir. İskelelerin, kolajenaz muamelesi sonrasında enzimatik bozunmaya duyarlı olduğu belirlenmiştir. İskeleler domuz kanına maruz kaldığında iyi bir hemo-uyumluluk göstermiştir. Hücresizleştirme ile, immünojenik ve patojenik antijenlere ek olarak DNA'nın %97,7'sinin doğal böbreklerden uzaklaştırıldığı gösterilmiştir. *In vitro* olarak insan bağışıklık tepkisine bakıldığında iskele yapılarının immün sistemi tetiklemediği belirlenmiştir. Hücresizleştirilmiş böbreklerin domuz böbrek hücrelerine karşı sitotoksik olmadığı gözlemlenmiştir. Domuz böbrek hücreleri, hücresizleştirdikleri böbrek iskeleleri içinde, tek katmanlar halinde büyütülen hücrelere oranla fonksiyonlarını koruyarak daha yüksek bir oranda büyüyüp çoğalabilmişlerdir. Sonuç olarak biyouyumlu böbrek iskelelerinin üretilmesi için hızlı bir hücresizleştirme tekniği geliştirmişlerdir (Hussein ve ark. 2018). Yapılan başka bir çalışmada ise domuz böbreğinden elde edilen hücresizleştirilmiş böbrek ECM'si bazlı bir hidrojel oluşturulmuştur. Bu hidrojinin böbrek rejenerasyonu için biyomateryal olarak kullanımını ve biyouyumluluğunu araştırmışlardır. Hidrojeller, böbrek rejenerasyonunu destekleyen hücreler ve diğer maddeleri taşımak için kullanılabilir. İnsanlarda kullanımı güvenli olup zararlı maddeler

içermemekte ve immün yanıt oluşturma riskini azaltmaktadır. Vücuttaki iyileşme tepkisini dengeli bir şekilde teşvik etmektedir. Sonuç olarak böbrek hastalıkları için biyomühendislik alanını kullanarak etkili tedavi yöntemi sunma potansiyeli oluşturmaktadır (Quinteira ve ark. 2024).

Yapılan bir çalışmada insan adipoz dokusundan türetilmiş mezenkimal kök hücrelerin (AD-MSC'ler) böbrek hücrelerine farklılaşmasını destekleyebilen sıçan hücresizleştirilmiş böbrek iskelelerinin hazırlanması için etkili bir yöntem geliştirilmiştir. Hücresizleştirme aşaması için iki deterjan SDS ve TritonX-100 karşılaştırılmıştır ve SDS'in hücreleri uzaklaştırmada ve doğal ECM'yi korumada daha etkili olduğunu ortaya koyulmuştur. Ayrıca AD-MSC'lerin epitelyal ve endotelyal hücrelere farklılaşması, sıçan böbrek iskelelerinde sırasıyla Na-K ATPase ve vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü 2'nin (VEGFR-2) ekspresyonları ile doğrulanmıştır. Böylece fonksiyonel böbrek doğal iskeleleri oluşturmak için sıçan böbreklerinin hücresizleştirilmesi ve yeniden hücrelendirilmesi için optimize edilmiş bir yöntemi ortaya koymuşlardır (Shahraki ve ark. 2021).

Hücresizleştirilmiş extraselüler matriks teknolojisi, böbrek doku mühendisliği ve rejeneratif tıp alanında önemli bir yenilik olarak öne çıkmaktadır. Bu teknoloji, doğal doku yapısını ve biyokimyasal sinyalleri koruyarak, böbrek rejenerasyonu için ideal bir platform sunmaktadır. ECM bazlı hidrojellerin kullanımı, böbrek hastalıklarının tedavisinde yeni ve etkili yaklaşımlar geliştirme potansiyeline sahiptir. Gelecekteki araştırmalar ve klinik çalışmalar, bu teknolojinin etkinliğini ve güvenliğini doğrularak, böbrek hastalıklarının tedavisinde yeni ve etkili yaklaşımlar sunma potansiyeline sahiptir. Bu, böbrek hastalarının yaşam kalitesini önemli ölçüde artırabilmekte ve böbrek hastalığının klinik ve mali yüklerini azaltabilmektedir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

KAYNAKLAR

- Agarwal R (2016). Defining end-stage renal disease in clinical trials: a framework for adjudication. *Nephrol Dial Transplant*, 31(6): 864-867.
- Ajmal L, Ajmal S, Ajmal M, Nawaz G (2023). Organ regeneration through stem cells and tissue engineering. *Cureus*, 15(1): e34336.
- Badylak SF, Freytes DO, Gilbert TW (2009). Extracellular matrix as a biological scaffold material: Structure and function. *Acta Biomater*, 5(1): 1-13.
- Bonandrini B, Figliuzzi M, Papadimou E, Morigi M, Perico N, Casiraghi F, Remuzzi G (2014). Recellularization of well-preserved acellular kidney scaffold using embryonic stem cells. *Tissue Engineering Part A*, 20(9-10): 1486-1498.
- Cox B, Emili A (2006). Tissue subcellular fractionation and protein extraction for use in mass-spectrometry-based proteomics. *Nature Protocols*, 1(4): 1872-1878.
- Crapo PM, Gilbert TW, Badylak SF (2011). An overview of tissue and whole organ decellularization processes. *Biomaterials*, 32(12): 3233-3243.
- Decker T, Lohmann-Matthes ML (1988). A quick and simple method for the quantitation of lactate dehydrogenase release in measurements of cellular cytotoxicity and tumor necrosis factor (TNF) activity. *Journal of Immunological Methods*, 115(1): 61-69.

- Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA (1992). Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *The Journal of Cell Biology*, 119(3): 493-501.
- Gilbert TW, Sellaro TL, Badyak SF (2006). Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials*, 27(19): 3675-3683.
- Gilpin A, Yang Y (2017). Decellularization Strategies for Regenerative Medicine: From Processing Techniques to Applications. *BioMed Research International*, 2017: 9831534.
- Havasi A, Borkan SC (2011). Apoptosis and acute kidney injury. *Kidney International*, 80(1): 29-40.
- Hussein KH, Saleh T, Ahmed E, Kwak HH, Park KM, Yang SR, Woo HM (2018). Biocompatibility and hemocompatibility of efficiently decellularized whole porcine kidney for tissue engineering. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 106(7): 2034-2047.
- Ihlamur M, Akgül B, Abamor EŞ (2022). Farklı Hücre Hatlarında Besiyeri ve FBS'in Hücre Proliferasyonu Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi. *Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Science Journal of Science*, 17(1): 55–64.
- Ihlamur M, Kelleci K, Zengin Y, Allahverdiyev MA, Abamor E (2024). Applications of exosome vesicles in different cancer types as biomarkers. *Current Molecular Medicine*, 24(3): 281-297.
- Karihaloo A, Nickel C, Cantley LG, Neilson EG (2005). Signals for the initiation of renal tubule regeneration following acute kidney injury. *Journal of the American Society of Nephrology*, 16(9): 2477-2485.
- Kelleci K, Allahverdiyev A, Bağırova M, Ihlamur M, Abamor E (2023). Particulate and non-particle adjuvants in Leishmaniasis vaccine designs: A review. *Journal of Vector Borne Diseases*, 60(2): 125-141.
- Kriz W, Elger M, Lemley KV (2017). Structure and function of renal vasculature in health and disease. *Physiological Reviews*, 97(3): 593-646.
- Lameire NH, Levin A, Kellum JA, Cheung M, Jadoul M, Winkelmayer WC, Stevens PE (2021). Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney International*, 100(3): 516-526.
- Loo DD, Wright EM (1997). Regulation of renal Na⁺/glucose cotransporters. *Journal of Experimental Biology*, 8(5): 511-515.
- Jelkmann W. (2011). Regulation of erythropoietin production. *The Journal of physiology*, 589, 1251–1258.
- Mosmann T (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65(1-2): 55-63.
- Nalesso F, Garzotto F, Cattarin L, Bettin E, Cacciapuoti M, Silvestre C, Calò LA (2024). The future for end-stage kidney disease treatment: implantable bioartificial kidney challenge. *Applied Sciences*, 14(2).
- Ott HC, Clippinger B, Conrad C, Schuetz C, Pomerantseva I, Ikonomou L, Vacanti JP (2008). Regeneration and orthotopic transplantation of a bioartificial lung. *Nature Medicine*, 14(2): 207-215.
- Park KM, Kim K, Choi JW, Yang DY (2018). Three-dimensional microenvironment for tissue regeneration: Dynamic cell–ECM interactions. *Journal of Tissue Engineering*, 9: 1-14.
- Petersen TH, Calle EA, Zhao L, Lee EJ, Gui L, Raredon MB, Niklason LE (2010). Tissue-engineered lungs for in vivo implantation. *Science*, 329(5991): 538-541.
- Quinteira R, Gimondi S, Monteiro NO, Sobreiro-Almeida R, Lasagni L, Romagnani P, Neves NM (2024). Decellularized kidney extracellular matrix-based hydrogels for renal tissue engineering. *Acta Biomater*, 180: 295-307.
- Remuzzi A, Figliuzzi M, Bonandrini B, Silvani S, Azzollini N, Nossa R, Remuzzi G (2017). Experimental evaluation of kidney regeneration by organ scaffold recellularization. *Scientific Reports*, 7: 43502.
- Rogers J, Katari R, Gifford S, Tamburrini R, Edgar L, Voigt M, Orlando G (2015). Kidney transplantation, bioengineering and regeneration: An originally immunology-based discipline destined to transition towards ad hoc organ manufacturing and repair. *Expert Review of Clinical Immunology*, 12.
- Ross EA, Williams MJ, Hamazaki T, Terada N, Clapp WL, Adin C, Batich CD (2009). Embryonic stem cells proliferate and differentiate when seeded into kidney scaffolds. *Journal of the American Society of Nephrology*, 20(11): 2338-2347.
- Rostami S, Ghaemi N, Amini H (2020). The role of incubators in maintaining cellular growth in tissue engineering. *Cellular Medicine*, 12(4): 215-225.
- Scott RP, Quaggin SE (2015). Review series: The cell biology of renal filtration. *Journal of Cell Biology*, 209(2): 199-210.

- Shahraki S, Moghaddam Matin M, Ebrahimzadeh Bideskan A, Aslzare M, Bahrami AR, Hosseinian S, Khajavi Rad A (2021). Kidney tissue engineering using a well-preserved acellular rat kidney scaffold and mesenchymal stem cells. *Veterinary Research Forum*, 12(3): 339-348.
- Siew ED, Davenport A (2015). The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail? *Kidney International*, 87(1): 46-61.
- Sigdel TK, Fields PA, Liberto J, Damm I, Kerwin M, Hood J, Sarwal MM (2022). Perturbations of the T-cell immune repertoire in kidney transplant rejection. *Frontiers in Immunology*, 13: 1012042.
- Simões T, Santos JD, Duarte AS, Marinho HS, Saramago B, Gonçalves IC (2017). Fibronectin adsorption modulates the biological activity of hydroxyapatite. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 157: 178-187.
- Sohn S, Buskirk MV, Buckenmeyer MJ, Londono R, Faulk D (2020). Whole organ engineering: approaches, challenges, and future directions. *Applied Sciences*, 10(12).
- Song JJ, Guyette JP, Gilpin SE, Gonzalez G, Vacanti JP, Ott HC (2013). Regeneration and experimental orthotopic transplantation of a bioengineered kidney. *Nature Medicine*, 19(5): 646-651.
- Song JJ, Ott HC (2011). Organ engineering based on decellularized matrix scaffolds. *Trends in Molecular Medicine*, 17(8): 424-432.
- Tao M, Ao T, Mao X, Yan X, Javed R, Hou W, Wang Y, Sun C, Lin S, Yu T, Ao Q (2021). Sterilization and disinfection methods for decellularized matrix materials: Review, consideration and proposal. *Bioactive materials*, 6(9): 2927–2945.
- Tzanakakis ES, Hansen LK, Searson PC (2015). Biochemical and mechanical regulation of liver and kidney development. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 17(1): 399-429.
- Wilmer MJ, Saleem MA, Heuvel LPW, Levtchenko EN (2010). Fifty years of research into the human condition: Lessons learned from nephronophthisis. *Journal of Nephrology*, 23(6): 677-683.
- Wouk N (2021). End-stage renal disease: medical management. *American Family Physician*, 104(5): 493-499.
- Xu Y, He J, Li C (2019). Confocal microscopy for cell-ECM interactions in tissue engineering. *Tissue Engineering Part B: Reviews*, 25(2): 123-133.
- Zhang X, Chen X, Hong H, Hu R, Liu J, Liu C (2022). Decellularized extracellular matrix scaffolds: Recent trends and emerging strategies in tissue engineering. *Bioactive Materials*, 10: 15-31.
- Zengin Y, Ihlamur M, Başarı H (2022). Immunostimulant/Cytotoxic Effect of Cardamom Extract with Adjuvant Combination on Breast Cancer Cell Line. *Bayburt Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi*, 5(2): 229-234.