

ISSCR 

ULUSLARARASI KÖK HÜCRE ARAŞTIRMA DERNEĞİ

KÖK HÜCRE ARAŞTIRMA VE KLİNİĞE UYARLAMA KILAVUZU



BU METİN ULUSLARARASI KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARI DERNEĞİNİN (ISSCR) 12 MAYIS 2016 TARİHLİ "KÖK HÜCRE ARAŞTIRMA VE KLİNİĞE UYARLAMA KILAVUZU"NDAN ÇEVİRİLMİŞTİR. RESMİ BİR ÇEVİRİ DEĞİLDİR.

ORJİNAL METİN WWW.ISSCR.ORG ADRESİNDEDİR.

METNİN TÜRKÇEYE ÇEVİRİSİ PROF. ALP CAN (ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ANKARA), DR. AÇELYA YILMAZER (ANKARA ÜNİVERSİTESİ MÜHENDİSLİK FAKÜLTESİ, ANKARA), DR. FERDA TOPAL ÇELİKKAN (ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, ANKARA), DR. NAZLI ECE GÜNGÖR-ORDUERİ (BİRÜNİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İSTANBUL) TARAFINDAN YAPILMIŞTIR.

12 MAYIS 2016

17 MAYIS 2016 TARİHİNDE KÜÇÜK
GÜNCELLEMELER EKLENDİ

WWW.ISSCR.ORG

ÇEVİRİ

Uluslararası Kök Hücre Araştırma Derneği (ISSCR) materyalinin İngilizce dışındaki dillere çevirisi, İngilizce dışındaki dilleri konuşan kişilere kolaylık sağlanması amacıyla yapılmıştır. Yazılı kaynak metnin doğru çevirisinin sağlanması amaçlanmakla birlikte, diller arasındaki çeşitlilik nedeniyle küçük farklılıklar oluşabilir. Mümkün olan durumlarda İngilizce dilindeki orijinal belgelere referanslar sunulmaktadır. Belirli internet siteleri (bağlantılar), uygulamalar, grafikler ve PDF formatındaki belgeler dahil bazı metinlerin çevirisi mümkün değildir.

Bir kurum olarak ISSCR ya da ISSCR'nin genel yönetimi ya da veya personeli, üçüncü taraflarca çevirisi yapılan bilgilerin doğruluğunu, güvenilirliğini veya güncelliğini garanti etmez ve bu bilgilerin doğruluğu, güvenilirliği veya güncelliğine dayalı oluşan zarardan sorumlu değildir. Çevirisi yapılan bilgilere dayanan tüm kişi veya kurumlar bu riski kabul etmiş sayılır.

Çevirisi yapılan materyaller telif hakkıyla korunan materyaller olmaya devam etmektedir ve ISSCR'nin izni olmadan yeniden basılamaz.

ÖNSÖZ

Bu kılavuz, ISSCR tarafından daha önce yayınlanmış olan İnsan Embriyonik Kök Hücre Araştırmalarının Yürütme İlkeleri'nin (ISSCR, 2006) ve Kök Hücrelerin Kliniğe Uyarlanması Kılavuzu'nun (ISSCR, 2008) yeniden gözden geçirilerek güncellenmesi görevi verilen ISSCR Kılavuz Güncelleme Görev Ekibi tarafından hazırlanmıştır. Bu görev ekibi biyoetik uzmanı Jonathan Kimmelman'ın başkanlık ettiği dokuz ülkeden 25 bilim insanının yanı sıra etik ve sağlık koruma politikaları uzmanlarından oluşmuştur. Süreklilik sağlamak amacıyla, 2006 ve 2008 yıllarında hazırlanan kılavuz hazırlama ekibine sırasıyla başkanlık yapan George Daley ve Insoo Hyun da bu çalışmaya katkıda bulunmuştur.

İTHAF

ISSCR, bu Kılavuz Güncelleme Görev Ekibinin bir üyesi olan ve yayınlanmadan kısa süre önce beklenmedik bir anda vefat eden Dr. Paolo Bianco'ya (1955-2015) ithaf etmektedir. Dr. Bianco Roma'daki Sapienza Üniversitesi'nde profesördü. Seçkin meslek yaşamı boyunca kök hücre araştırmalarına önderlik etmiş, mezenkimal kök hücrelerin anlaşılmasına liderlik yapmış, bilimsel bütünlüğün ve dik duruşun sadık bir savunucusu olan saygın bir meslek insanı ve yol göstericiydi.

© 2016, INTERNATIONAL SOCIETY FOR STEM CELL RESEARCH

TABLE OF CONTENTS

Önsöz.....	2
İthaf.....	2
1. Temel Etik İlkeler.....	4
2. Laboratuvar Temelli İnsan Embriyonik Kök Hücre Araştırmaları, Embriyo Araştırmaları ve İlgili Araştırma Etkinlikleri	5
2.1. İnceleme İşlemleri.....	5
2.2. Biyomateryallerin Tedariki	9
2.3. İnsan Pluripotent Kök Hücre Dizilerinin Elde Edilmesi, Bankalanması ve Dağıtımı	11
2.4. Yaptırım Mekanizmaları.....	13
3. Kök Hücrelerin Kliniğe Uyarlanması.....	13
3.1. Hücre İşleme ve Üretimi	14
3.1.1. Kaynak Materyali	14
3.1.2. Üretim	14
3.2. Klinik Öncesi Çalışmalar	16
3.2.1. Genel Değerlendirmeler.....	16
3.2.2. Güvenilirlik Çalışmaları	17
3.2.3. Etkililik Çalışmaları	18
3.2.4. Şeffaflık ve Yayınlama	19
3.3. Klinik Araştırma	20
3.3.1. Gözetim.....	20
3.3.2. Klinik Araştırmada Yürütme Standartları	21
3.3.3. Erken Faz Denemelerine Özgü Konular.....	23
3.3.4. Geç Faz Denemelerine Özgü Konular.....	24
3.3.5. Araştırmaya Katılan Gönüllülerin ve Araştırmanın İzlenmesi.....	25
3.3.6. Şeffaflık ve Araştırma Sonuçlarının Bildirilmesi.....	26
3.4. Kök Hücre Temelli Tıbbi Yenilikler.....	26
3.5. Klinik Uygulamalar.....	28
3.5.1. Düzenleyici Makam Onayı	28
3.5.2. Erişebilirlik ve Ekonomi.....	29
4. İletişim	30
5. Kök Hücre Araştırmalarındaki Standartlar	31
Teşekkür.....	32
ISSCR Kılavuzu Güncellemesi Görev Ekibi	32
Ekler.....	33
Sözlük.....	34
Kaynaklar.....	37

1 TEMEL ETİK İLKELER

Temel biyomedikal araştırmaların ve bunların kliniğe uyarılmasının birincil toplumsal amacı, insanın hastalıklardan ve yaralanmalardan kaynaklanan acısını, ıstırabını hafifletmek ve engellemektir. Bu tür biyomedikal araştırmalar ortak çabanın sonucudur. Temel bilimciler, klinisyenler, hastalar, sanayiciler, hükümet yetkilileri ve diğer birçok bireyin katkısına dayanır. Bu bireyler ve kurumlar genellikle farklı sosyokültürel öğelere ve ahlaki değerlere sahip, farklı inançları benimsemiş, birbirine rakip kurumlarda, mesleklerde ve farklı ulusal sınırlar içinde çalışırlar. Her biri farklı amaçlar için çalışıyor da olabilir. Bu ortak çaba nitelikli biçimde bir araya getirilebilirse, bu sürece katkıda bulunan çeşitli kişi ve kurumların bireysel ilgi alanlarıyla kliniğe uyarılama misyonuna ulaşılmış demektir.

Etik ilkeler ve kılavuzlar bu tür ortak çabayı güvence altına almaya yardımcı olur. Klinik çalışmalara alınan hastalar, iyi açıklanmış, olası yararlarıyla riskleri ve sınırlamaları mantıklı dengelenmiş olan çalışmalara güvenir. Doktorlar, fon sağlayıcı kişiler ve kurumlar ise önemli sağlık hizmeti kararları alırken kullanacakları kanıtların kesinliğine ve tarafsızlığına güvenir. Özel şirketler araştırma programlarına yatırım yaparken, kamunun ve kurumsal desteğin öngörülebilir gelecekte mevcut olacağını bilirler.

Uluslararası Kök Hücre Araştırma Derneği'nin (ISSCR) kılavuzları insanda kök hücre araştırmaları, kliniğe uyarılması ve bunun ilgili araştırma etkinliklerini konu edinir. Bu kılavuzlar, insan sağlığında iyileşme sağlayacak kök hücre araştırmaları ve tıbbi girişimler için etkin, uygun ve sürdürülebilir araştırma çabalarını destekler. Kılavuzda yer alan öneriler yerel yasaların ve düzenlemelerin yerine geçmez. Ancak bu öneriler yerel yasaların yorumlanmasına ve geliştirilmesine yardım edebilir ve mevzuatta yer almayan araştırma uygulamalarına kılavuzluk yapabilir. ISSCR kılavuzları bilimde, gönüllülerde yapılan araştırmalarda ve tıpta geniş kitleler tarafından benimsenmiş olan bir takım etik ilkeleri temel alır (Nürnberg Yasası, 1949; Sağlık, Eğitim ve Refah Bakanlığı, 1979; Avrupa Bilim Vakfı, 2000; Tıpta Profesyonellik Projesi, 2002; Tıp Enstitüsü, 2009; Dünya Tıp Birliği, 2013). Bunu izleyen tarihlerde yayınlanan bazı kılavuzlar herhangi bir temel araştırma ve kliniğe uyarılama çalışmaları için de geçerli sayılabilir. Bazılarıysa özellikle kök hücre temelli çalışmalara yön vermede yardımcı olmaktadır. Bunlar arasında insan embriyoları ve gametlerinin kullanıldığı araştırmalardan kaynaklanan duyarlılığın değerlendirilmesi, hücre temelli bazı girişimlerde geri dönüşümü olmayan risklerin ortaya çıkarılması, etkin tedavisi olmayan ve ciddi hastalığı olan korumasız bireylerin acil tıbbi gereksinimlerinin karşılanması, kamuoyunun sağlık alanındaki gelişmeler, tedaviye erişebilirlik ve araştırmalardaki rekabet konularındaki beklentileri sayılabilir.

Araştırma Girişimlerinde Eşgüdüm

Kök hücre araştırmalarının birincil hedefi bilimsel anlayışı geliştirmek, tıbbın ve kamuoyunun karşılanamayan sağlık gereksinimlerine kanıtlar bulmaktır. Bu araştırmalar kamuoyunun güvenini sağlayacak biçimde, elde edilen bilginin saygın, güvenilir, erişilebilir, sağlıkta önceliklere ve bilim alanındaki belirsizliklere yanıt verebilir biçimde şekillendirilmeli; uzman araştırmacılar tarafından denetlenmeli ve koordine edilmelidir. Araştırma çabalarındaki eşgüdümü sağlayacak olan anahtar süreçler araştırmanın her aşamasında bağımsız akran değerlendirmesi, gözetim, tekrarlanabilirlik ve denetime açık olmalıdır.

Hasta Refahının Önceliği

Klinik hizmeti veren doktorlar ve araştırmacılar temel görevlerini hastalarına ve araştırmada kullandıkları gönüllülere borçludur. O nedenle savunmasız olan hastalarını hiç bir zaman riske atmamaları gerekir. Klinik testler, ileride ortaya çıkacak hastalar için umut verici hususların hâlihazırda teste tutulan hastaların refahının önüne geçmesine izin vermemelidir. Usulüne uygun olan araştırma koşulları dışında uygulanacak olan kök hücre denemeleri kanıta dayandırılmalı, bağımsız uzman denetimine açık olmalı ve hastaların faydasına hizmet etmelidir. Ümit vadeden yenilikçi yaklaşımlar sistemli biçimde ve olabildiğince erken dönemde, büyük kitlelere uygulanmadan önce değerlendirilmelidir. Kök hücre temelli girişimleri güvenilirlik ve etkililik açısından titiz ve bağımsız uzman değerlendirmesinden geçirmeden büyük kitleler için pazara sunmak ve uygulamak profesyonel tıp etiğini ihlal etmek anlamına gelir.

Araştırmada Yer Alan Gönüllülere Saygı

Araştırmacılar, klinisyenler ve klinikler insan üzerinde yapılan araştırmalarda yer alacak gönüllülerin, eğer karar verebilme yetileri yerindeyse, bilgilendirilmiş onamlar üzerinde bir süre düşünmelerine ve çalışmalarına izin vermelidir. Bunun anlamı şudur; ister araştırma ister sadece bakım olsun, araştırmaya katılanlara riskler ve kök hücre temelli yeni girişimlerin kanıtları hakkında açık ve doğru bilgi sunulmalıdır. Eğer kişiler bu yetiden yoksunsa, vasisinden onam alınmalı ve gönüllüler tedaviyle ilişkisi olmayan ve minimum riskten biraz daha fazlasının olası olduğu işlemlerden sıkı bir biçimde korunmalıdır. Buna ek olarak, araştırmaya katılan kişilere saygı ilkesi, insanlarda kök hücre araştırmalarının belirli hususları konusunda vicdani ret gösteren doku tedarikçisi veya araştırma destek personeli gibi, çıkarları araştırma faaliyetlerinden doğrudan etkilenen diğer kişileri kapsayacak şekilde geniş anlamıyla ele alınmalıdır.

Şeffaflık

Kök hücre araştırması yürüten araştırmacılar ve

klınısyenler, doğru bilimsel bilginin konuyla ilgili diğer kişi ve kurumlarla zamanında paylaşılmasına y6nelmelidir. Araştırmacılar hasta dernekleri gibi 7eşitli kamuoyu 6rg6tleriyle iletişim halinde olmalı; onlardan gelecek olan sorulara yanıt vermeli, olası girişimlerle ilgili g6venilirlik veya etkililik konularındaki belirsizlikler de dâhil olmak 6zere g6ncel bilimsel verileri paylaşmalıdır. Araştırmacılar ve bunların fon sağlayıcıları fikirlerin, y6ntemlerin, verilerin ve malzemelerin a7ık ve hızlı bir şekilde paylaşımına y6nelmelidir.

Sosyal Adalet

Kliniğe uyarılama 7abalarının yararlı y6nleri adaletli bi7imde ve k6resel 6l7ekte; 6zellikle tıbbın ve halk sağlığı gereksinimlerinin hen6z karşılık bulamadığı noktalara vurgu yaparak duyurulmalıdır. 6st6nl6đe sahip (avantajlı) toplumlar elde edilen yararları bu d6zeye gelmemiş toplumlarla paylaşma konusunda 7aba g6stermelidir. Klinik denemelerin yaş, cinsiyet ve etnik 7eşitliliği yansıtın pop6lasyonları i7ermesine 6zen g6sterilmelidir. Kliniğe uyarılmadan doğacak riskler ve sıkıntılar, bu 7abadan yararlanabilme olasılığı olmayan toplumların 6zerine yıkılmamalıdır. Genel kural olarak, sağlık hizmeti sunanlar, h6k6metler, sigorta hizmeti sağlayıcıları ve hastalar hâlihazırda y6kselen sağlık giderlerinin yanı sıra k6k h6cre temelli girişimlerin g6venilirlik ve etkililik araştırmalarının giderlerini karşılama durumunda kalmamalıdır. Bazı durumlarda bu kişi ve kurumlar 6zel sekt6r tarafından yeterince desteklenmeyen klinik denemeleri parasal olarak desteklemeyi tercih edebilirler. Ancak tıbbi bir girişimin g6venirliğinin ve etkililiğinin kanıtlanması sırasında harcanan giderlere karşılık olarak, bu girişimlerin pazarlanması durumunda elde edilecek kazancın 6nceliğini de parayı harcayan kuruma vermek sosyal adaletin gereğidir. H6cre temelli girişimlerin kliniğe uyarlandığı yerlerde, girişimler g67l6 kanıtların gelişmesine olanak sağlamalıdır.

2. LABORATUVAR TEMELLİ İNŐAN EMBRİYONİK K6K H6CRE ARAŞTIRMALARI, EMBRİYO ARAŞTIRMALARI VE İLGİLİ ARAŞTIRMA ETKİNLİKLERİ

K6k h6cre araştırmaları insanın gelişimini ve hastalıklarını anlamada 7ok 6nemli katkılar sağlamaktadır. İnsanın gelişiminin erken d6nemine ilişkin 7alışmalar ve 7ok ama7lı kullanım alanı olan bazı k6k h6cre dizilerini 6retmek insan embriyoları 6zerinde 7alışmayı gerektirir.

ISSCR, 6zellikle insanın gelişimi, genetik ve kromozom bozuklukları, insanın 6remesi ve hastalıklara yeni

tedavilerin aranması s6z konusu olduğunda, titiz bilimsel ve etik g6zetimler altında yapıldığı s6rece implantasyon 6ncesi aşamadaki insan embriyoları 6zerinde bilimsel 7alışma yapmaya etik olarak izin verilebilir olduğu g6r6ř6n6 benimsemiştir. ISSCR'ın insan embriyosu 6zerindeki bu olumlu bakışı ve yanı sıra bunun titizlik i7eren bilimsel ve etik g6zetim altında yapılması konusundaki ilkesi, başta Amerikan 6reme Tıbbi Derneği Etik Komitesi (2013), Avrupa İnsan 6remesi ve Embriyoloji Derneği (ESHRE Etik ve Yasa G6rev Ekibi, 2001), Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Koleji (2006), Birleşik Krallık İnsan Fertilizasyonu ve Embriyolojisi Kurumu (2008) gibi konuyla ilgili diğer kuruluşların politikalarıyla 6rt6şmektedir.

Kılavuzun bu b6l6m6 şu konuları kapsamaktadır:

- İnsan embriyonik k6k h6crelerinin (iEKH) 6retilmesi/ t6retilmesi.
- İnsan pluripotent k6k h6crelerin bankalanması, dağıtımı ve klinik 6ncesi kullanımı.
- İnsan embriyolarının, gametlerin ve somatik h6crelerin k6k h6cre araştırmaları i7in temin edilmesi ve k6k h6cre 6retimine gerek duymayan in vitro embriyo araştırmaları.
- İnsan kaynaklı totipotent ve pluripotent h6crelerin kullanıldığı ve deneyleri 6zel değerlendirmeyi gerektiren, aşağıda daha ayrıntılı olarak 6zetlenmiş olan in vitro hayvan modellemeleri.

Bu b6l6mdeki kılavuzlar insan embriyo ve fet6s6ne ait h6creler, fet6s dokusundan t6retilen embriyonik germ h6creleri, insan embriyoları ve gametler 6zerine 7eşitli araştırmalara uygulanabilir. Bu insan biyomateriyalleriyle temel araştırmalar yapan kişi ve kurumlar, aşağıda adı ge7en kategorilere uygun olduğu s6rece bu kuralları izlemelidir.

2.1. İNCELEME İŞLEMLERİ

G6zetim

6neri 2.1.1: şunları i7eren araştırmalar 6zelleşmiş insan embriyosu araştırması g6zetimi (EMRO) iřleмиyle bilimin benzersiz y6nlerine ışık tutacak bi7imde değerlendirilmeyi, onaylanmayı ve s6rekli g6zlemlenmeyi gerektirir; (a) insanın implantasyon 6ncesi aşamadaki gelişimi, insan embriyoları veya embriyodan t6retilen h6creler veya (b) insan gametlerinin in vitro 6retilmesi ve sonrasında bunların fertilizasyonla sınılanması veya bunlardan oluşturulacak embriyolar. Somatik h6crelerden genetik veya kimyasal yollarla yeniden programlanarak insan pluripotent k6k h6crelerinin (6rneğin, uyarılmış pluripotent k6k h6creler, uPKH) t6retilmesi insanlar 6zerinde değerlendirmeyi gerektirir; ancak s6z konusu

araştırmada insan embriyosu üretilmiyorsa veya aşağıda belirtildiği üzere insan totipotent veya pluripotent kök hücrelerinin kullanıldığı duyarlı araştırma yönleri içermiyorsa, özelleşmiş EMRO işlemi gerektirmez.

EMRO süreci insan embriyonik kök hücre araştırmalarında ve kök hücre türetilmesinin zorunlu olmadığı araştırmalarda gözetim işlemlerini kapsar. EMRO işlemi kurumsal, yerel, bölgesel, ulusal ve uluslararası düzeyde olabilir veya bunların bir bölümünün eşgüdmlü çabasıyla gerçekleştirilebilir; ancak değerlendirme işleminin bir bütün olarak etkin, tarafsız ve titiz olması koşuluyla, bu konuda özelleşmiş olan sadece bir tek komisyon tarafından yapılması gerekli değildir.

Gönüllülerin çalışmaya katılıp katılmayacağını belirlediği, araştırma amacıyla temin edilecek insan dokularına kararın verildiği veya biyogüvenlik ya da benzeri konularda gözetimlerin yapıldığı günümüzde uygulanan kurumsal değerlendirmeler, yeterli uzman görüşü alınarak ve başvurunun etik, bilimsel yönleri titizlikle irdelenerek gerçekleşiyorsa yeterli sayılabilir. Birçok durumda, Embriyonik Kök Hücre Araştırmalarında Gözetim veya A.B.D.'deki ESCRO komiteleri (Tıp Enstitüsü ve Ulusal Araştırma Konseyi, 2005) gibi mevcut olan değerlendirme kurumları, doğrudan kök hücre ve iEKH dizilerinin üretilmesini kapsamayan embriyo araştırmalarını değerlendirme ve gözetim görevlerini yerine getirmek bakımından yeterlidir. Değerlendirmeler derinlemesine yapılabildiği ve insan embriyosu ve iEKH araştırmalarına özgü duyarlılıklar dikkate alınabildiği takdirde, çok sayıda değerlendirme yerine tek bir değerlendirme yapılması tercih edilir.

İncelemede şunların irdelenmesi gerekir:

- Önerilen projenin bilimsel değeri ve gerekçesi. İnsan embriyoları veya insan embriyolarından elde edilen totipotent veya pluripotent hücrelerle yapılan araştırmalarda bilimsel özeni sağlayabilmek için bilimsel amaçların ve yöntemlerin dikkatle gözden geçirilmesi gerekir. Projede belirtilen malzemeleri kullanarak gerçekleştirilecek araştırmalar uygun bilimsel kurallara dayandırılmalıdır.
- Araştırmacıların konuyla ilgili uzmanlığı. Malzemelerin araştırmada optimum olarak kullanılmasını temin etmek için, planlanan deneylerin yapılması bakımından araştırmacıların konuyla ilgili uzmanlığının ve eğitiminin sorgulanması gerekir. Yeni insan embriyonik kök hücre dizileri üretmek veya insan embriyosu üzerinde deney yapmak için söz konusu uzman(lar)ın, daha öncesinde hayvan embriyolarının kültürü ve bunlardan kök hücre üretilmesi konusunda deneyimli, insan embriyonik kök hücrelerinin kültürü ve saklanması konularında yetkin olması gerekir. İnsan embriyolarından kök hücre türetecek/türetilmesini sağlayacak olan araştırmacıların bu yeni hücre dizilerini tanımlama, saklama, bankalama ve dağıtımını yapma konularında ayrıntılı, belgelenmiş bir plan yapmış olması gerekir.

- Etik bakımdan izin verilebilirlik ve gerekçelendirme. Araştırmanın şeffaf ve sorumlu bir tavırla yürütülmesinin sağlanabilmesi için araştırma amaçları etik bir çerçevede değerlendirilmelidir. Proje önerisinde alternatif yöntemler de tartışılmalı; kullanılacak implantasyon öncesi evredeki insan embriyosu sayısına, önerilen yöntemlere, hayvan modeli yerine insan modeli üzerinde çalışmaya ilişkin talepler için geçerli gerekçeler sunulmalıdır.

EMRO işlemlerini yerine getirecek olan kurum veya mekanizma kılavuzu yorumlamaktan, araştırmadaki uygulamaları tanımlamaktan ve uygunluğun izlenmesinden sorumludur. EMRO sürecinin (a) bir araştırma önerisinin izin verilebilir olup olmadığını bildirme sorumluluğu vardır ve (b) önerilen projenin izlenmesi, belli aralarla gözden geçirilmesi ve halen yürütülmekte olan araştırma projelerinin tekrardan onaylanma sürecinden geçirme sorumluluğunu alması gerekir.

uPKH'nın üretilmesinde, gönüllüleri değerlendirme kurulları Öneri 2.2.3'te yer alan ve Ek-1'de ayrıntılı olarak açıklanan kök hücrelere özgü bilgilendirilmiş onam formunda yer alan ölçütleri dikkate almalıdır.

Araştırmaların İncelemesini ve Gözetimini Yapan Kurumların Yapısı

Öneri 2.1.2: EMRO süreci, değerlendirmeye alınan projede doğrudan yer almayan yetkin bilim insanlarından, etik uzmanlarından ve sivil toplum örgütlerindeki kişiler tarafından gerçekleştirilmelidir.

EMRO sürecinde yer alan kişiler sunulan projeye özgü bilim ve/veya klinik alanlarından, etik ve araştırma politikaları uzmanlığı alanından, tarafsız olabilen ve önerilen projeye politik ve parasal olarak çıkar çatışması olmayan kişiler arasından seçilmelidir. Değerlendirme ve gözetim sorumluluğunu alan bu kişiler, projenin bütünlüğünü tehdit edebilecek olası parasal veya parasal olmayan çıkar çatışmalarının bilincinde olmalıdır. Bu tür çıkar çatışmaları gözden geçirilmeli ve mümkünse en aza indirilmeli veya ortadan kaldırılmalıdır. İnsan embriyoları üzerinde araştırma yapan her kurum, ister bilimsel ister ticari olsun, uygun bir iç veya dış EMRO denetimi belirlemeli; bu denetimlerde araştırmada yer alan kişilerin projedeki etkinlikleri bağımsız değerlendirmeye, onaylamaya ve izlemeye tabi tutulmalıdır.

Uzmanlık alanlarının uygunluğunu, nesnellliğini ve sorumluluklarını değerlendirecek ve EMRO sürecini yürütecek olanların bileşimi için öneriler:

- Değerlendirme aşamasındaki araştırmayla doğrudan ilişkisi olmayan, gereken uzmanlığa sahip, konuyla ilgili alandan bilim insanları ve/veya klinisyenler. Uzmanlık alanları kök hücre biyolojisi, yardımcı üreme, gelişim biyolojisi ve klinik tıptır.

- b. Değerlendirme aşamasındaki araştırmanın gerekçesini ve olası etkilerini ahlaki yönde irdeleyebilecek etik uzmanları.
- c. Araştırmayla ilgili yerel yasal kuralları bilen üyeler veya danışmanlar.
- d. Araştırmanın yapılacağı kurumla parasal veya istihdam yönünden bağlantısı olmayan, ancak araştırmada yer alan ve kök hücre araştırmalarından fayda görebilecek gönüllülerin, hastaların, hasta derneklerinin görüşlerini ve gereksinimlerini ve topluluk standartlarını yeterince bilen sivil toplum örgütü ve dernek üyeleri.

İnceleme Kategorileri

Öneri 2.1.3: Dünyadaki diğer araştırmacıların yaptıklarıyla bir tutarlılık oluşturmak amacıyla insan embriyoları ve embriyonik kök hücre araştırmalarının değerlendirmeden geçtiğinin teminat altına alınmasını sağlamak ve değerlendirmeye alınması gereken bilimsel projelerin yapısının ve gözetiminin tanımlanması için, söz konusu araştırmanın değerlendirilmesi ve denetiminde bu bölümde belirtilen üç değerlendirme kategorisi kullanılmalıdır.

2.1.3.1 Birinci Kategori. Mevcut yasa ve/veya yönetmelikler çerçevesinde değerlendirildikten sonra izin verilen ve EMRO sürecinden muaf olmasına karar verilen araştırmalar. Birinci kategorideki araştırmalar şu etkinlikleri içerir:

- a. Bilinen insan embriyonik kök hücre dizileri üzerinde hücre kültürü, in vitro farklılaşma veya bağışıklık yetmezliği olan farelerde teratoma oluşturma gibi rutin ve standart araştırma yöntemlerinin kullanıldığı araştırmalar.
- b. İnsan somatik hücrelerinin yeniden programlanmasını içeren (örneğin uyarılmış pluripotent kök hücrelerin oluşturulması), ancak bunu yaparken embriyo veya totipotent hücre üretmeyen araştırmalar.

Birinci kategoride araştırma yürüten kurumlar bir yönetim mekanizması oluşturmalı; bu mekanizma içinde şunlar belirlenmelidir; (a) bu projeler kurullar tarafından yeterince gözden geçirilebilmeli; araştırmalardaki insan dokuları, hayvanlar, biyogüvenlik, radyasyon vb. alanlarında bir yargıya varabilmeli, (b) EMRO sürecini kapsayan özel bir değerlendirme gerektirmemeli. Bu yönetim mekanizması sayesinde, kullanılacak olan insan embriyonik kök hücre dizilerinin kökenini dikkatle irdeleyerek bu kılavuzda belirtilen ilkeler doğrultusunda söz konusu araştırmanın uygunluğu, bilimselliği, yasal geçerliliği ve etik normları konusunda kabul edilebilir olup olmayacağına ilişkin bir karara varılabilmelidir.

2.1.3.2 İkinci Kategori. Ancak EMRO süreciyle değerlendirmeye alınıp izin verilen araştırmalar. Kapsamlı bir değerlendirmenin yanı sıra araştırmaya katılacak gönüllüleri değerlendirecek olan kurul veya

in vitro fertilizasyon (IVF) klinik denetleme kurulları tarafından sağlanacak bir gözetim gerekir. EMRO süreciyle kapsamlı şekilde değerlendirilmesi gereken araştırmalar şunları içermelidir:

- a. IVF'ten gelen embriyoların elde edilmesi ve kullanımı.
- b. Embriyo araştırması yapabilmek için insan gametlerinin elde edilmesi.
- c. İnsan gametlerini oluşturacak olan ve insan embriyosu elde etmek için fertilizasyonu gerektiren araştırmalar.
- d. İn vitro koşullarda embriyo elde etmek için insan embriyoları ve gametleri üzerindeki genetik manipülasyonu içeren araştırmalar.
- e. İnsan embriyolarından yeni pluripotent hücre dizileri üretmek.
- f. Embriyo ve fetüsün gelişimini sürdürebilme potansiyeli olan insan kaynaklı totipotent hücreler üretmeyi amaçlayan araştırmalar.
- g. Embriyoların in vitro kültürü üzerine veya deneysel olarak embriyo-benzeri yapıların insan organizmasını taklit etmesi üzerine yapılan; sağlam bilimsel gerekçelerle desteklenen, in vitro kültür süresini kısaltabilmeyi amaçlayan araştırmalar.
- h. Bir şekilde insan totipotent hücrelerinin veya pluripotent kök hücrelerin türetilmesi ve bunların embriyolarla karıştırılması yönündeki araştırmalar.

2.1.3.3 Üçüncü Kategori. Yasaklı araştırma etkinlikleri.

Bu kategoride bulunan araştırmalar uluslararası geniş bir görüş birliğiyle henüz güçlü bir bilimsel gerekçesi oluşmamış olan, ciddi etik endişeler taşıyan ve/veya çoğu yerde yasa dışı kabul edilen deneylerdir ve şu anda yapılmamalıdır. Bu tür deneyler şunlardır;

- a. Elde edildiği yöntemle bakılmaksızın, insan organizmasını oluşturma potansiyeline sahip, implantasyon öncesi dönemdeki sağlam bir insan embriyosunun veya organize olmuş embriyo-benzeri hücresel yapıların 14 günden daha ileri döneme veya ilkel çizgi oluşum sürecine kadar (hangisi daha önce geliyorsa) in vitro ortamda kültür edilmesi.
- b. İnsan organizmasını oluşturma potansiyeline sahip bir insan embriyosunun veya organize hücresel yapıların uterus dışında veya her hangi bir hayvanın uterusunda oluşturulması.
- c. Somatik hücrelerin çekirdeğinin çekirdek nakliyle veya benzeri yöntemlerle yeniden programlanmasıyla oluşturulan insan embriyolarının insan veya hayvan uterusuna implante edilmesi üzerindeki araştırmalar. Mevcut bilimsel ve tıbbi güvenilirlik çekinceleri nedeniyle insanda üreme klonlaması yasaktır.

- d. Çekirdek genomu değiştirilerek oluşturulmuş insan embriyolarının insana veya hayvana implante edilmesi veya insan ya da hayvanda oluşturulması üzerindeki araştırmalar. Özellikle bu değişimlerin soya yansımaları söz konusu ise, çekirdek DNA'sı mühendislik teknikleriyle genomu değiştirilmiş ve/veya çekirdek DNA'sı değiştirilmiş gametlerden elde edilen insan embriyoları.
- e. İnsan gametlerini oluşturma potansiyeline sahip, insan hücreleriyle bütünleşen hayvan kimeralarının birbirleriyle birleştirilmesini konu alan araştırmalar.

Titiz İnceleme Gerektiren Yeni Embriyo Araştırması Kategorileri

Öneri 2.1.4: ISSCR titiz bir EMRO işleminden geçen; gametlerde, zigotlarda ve/veya implantasyon öncesi insan embriyolarında çekirdek genomunun değiştirilmesine yönelik laboratuvar temelli araştırmaları desteklemektedir. Bu tür araştırmalar temel bilgileri geliştirirken bir yandan da genetik hastalıkların geçişini önlemeyi amaçlayan stratejilerde, çekirdek genomunun değiştirilmesi tekniğinin güvenliğine veya kullanımına ilişkin fikirlerin gelişmesine katkı sağlar. Bilimsel ve etik düzeyde yeterli berraklık oluşana kadar ISSCR, insanın üremesi amacıyla insan embriyolarında çekirdek genomunun değiştirilmesi yönündeki her türlü girişimin şu an için uygun bir aşamada olmadığını ve yasaklanması gerektiğini savunmaktadır.

Bilim insanları henüz insan embriyoları üzerinde çekirdek genomunun değiştirilmesine ilişkin tekniklerin doğruluğu ve kesinliği hakkında yeterince bilgi sahibi değildir. Aynı şekilde, bu teknikle doğan çocuklarda işlemin güvenilirliği ve uzun dönemdeki potansiyel riskleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca, günümüzde bu genom kurgulama teknolojilerinin gücü, sınırları ve insanlarda germ dizisine uygulanmasının sonuçları bakımından kamuda veya uluslararası toplumda bir fikir birliği henüz oluşmamıştır. ISSCR insan germ dizilerinde gerçekleştirilecek değişimlerinin, ileri bir tarihte klinik uygulama için onaylanması söz konusu olsa bile etik, yasal ve sosyal etkilerinin daha derinden ve titizlikle değerlendirilmesinin kaçınılmaz olduğunu savunur.

Buna karşın, mitokondriyon değişim tedavisi farklı yöntemlerle uygulanmakta olup doğrudan çekirdek genomunun değişimine yol açmamaktadır. Mitokondriyon değişim girişimlerinde güvenilirlik ve etkililiğe ilişkin klinik öncesi araştırmalar halen yürütülmekte olup uygun düzenleyici yönetmeliklerle bu süreç devam etmelidir. Bu teknoloji üzerindeki bilimsel ve etik tartışmalar yakın zamanda İngiltere, Amerika ve dünyanın diğer ülkelerinde oluşturulmuştur (Birleşik Krallık Sağlık Bakanlığı, 2014; Ulusal Bilimler Akademisi Mühendislik ve Tıp, 2016). Önceki raporlar ve yayınlanmış olan bu kılavuzlar, mitokondriyon değişiminin kliniğe uyarlanmasına ilişkin makul değerlendirme, onay ve gözetim süreçlerini tanımlamaktadır.

Özel İnceleme Gerektiren İnsan-Hayvan Kimera Çalışmaları

Öneri 2.1.5: İnsan totipotent veya pluripotent hücrelerin hayvan vücuduna nakliyle ortaya çıkan, kimerizm sonucu oluşan merkezi sinir sistemi veya germ hücreleri özel denetim gerektirir. Bu tür gözetimlerde, bilimsel bilgiye veya makul müdahaleye dayanan, hayvanlara ilişkin temel verilerin kullanılması ve hayvan sağlığı ilkelerine özenli bir şekilde uyulması gerekir.

İnsan hücrelerinin hayvan vücudundaki merkezi sinir sistemiyle işlevsel anlamda bütünleşme potansiyeli çok yüksekse veya hayvan vücudunda insan gametlerinin üretilebilmesi söz konusu olduğunda, kimeralar üzerinde yapılan araştırmalar özel bir değerlendirme süreci gerektirir (ISSCR 2006; Tıp Bilimleri Akademisi, 2011). Kurumlar, insan nöral hücrelerinin laboratuvar hayvanlarının sinir sistemiyle bütünleşebileceği kimera araştırmalarının, bu konuyu özel olarak ele alacak bir değerlendirmeden ya da daha önceden var olan hayvan araştırmaları değerlendirme sürecinden geçip geçmeyeceğini belirlemelidir. İşlevsel bütünleşme, söz konusu hayvanın doğasının belirgin şekilde değişebileceği endişesine yol açacak düzeyde olduğunda özelleşmiş değerlendirme işlemleri başlatılmalıdır ve insana yakın primatlarda kimerizmin söz konusu olduğu durumlarda titizlikle yürütülmelidir. Hayvan bakımı ve kullanımına karar verecek değerlendirme komisyonunda yer alacak bilim insanları ve etik uzmanlarının konuya ilişkin yetkinlikleri sağlanmalıdır.

İnsandan hayvana yapılacak olan kök hücre temelli kimera araştırmalarında değerlendirme ve denetime yardımcı olmak amacıyla, ISSCR Etik ve Kamu Politikaları Komitesi bir danışma raporu hazırlamış olup değerlendirme sürecinde yer alacak uzmanlara, geleneksel hayvan araştırmaları etik komitelerinde tipik olarak bulunmayan ancak inceleme bakımından önemli hususların hatırlatılmasını sağlamaktadır (Hyun et al., 2007). Genetiği değiştirilmiş laboratuvar hayvanlarına ilişkin geçmiş deneyimler, söz konusu deneyler sonucunda yeni defektlerin ve bozuklukların ortaya çıkma potansiyeli mevcutsa dikkatli olunması gerektiğini göstermiştir. Değiştirilmiş organizmalarla yapılacak araştırmalar günümüzde şu koşulları taşımaktadır; a) temel hayvan verilerinin ortaya konması; b) araştırma sırasında türe özgü özelliklerinden sapma durumlarına ilişkin verilerin sürekli olarak toplanması; c) değiştirilen hayvanların sağlıklarındaki değişikliklere ilişkin verilerin belirlenebileceği küçük pilot çalışmaların yapılması; d) protokol değişikliği veya hayvanların çalışmadan çıkarılması gerekliliği konusunda karar verme yetkisine sahip olan denetim komiteleri için sürekli izleme ve rapor sunulması. Veri toplama çabalarından elde edilecek bulgular, diğer araştırmacıların dayanak gösterebilmeleri için doğru biçimde raporlanmalı ve yayınlanmalıdır. Yukarıdaki dört aşama, değişmiş olan hayvanlarda beklenmeyen sıkıntı ve eziyeti en aza indirmek amacıyla düzenlenmiştir. Hakemler ve araştırmacılar, danışma

kurulu raporundaki önerilen etik standartları izlemeli ve böylece özel durumlar için uygun kararı verebilme konusunda deneyim kazanmalıdır.

2.2 BİYOMATERYALLERİN TEDARİKİ

İnsan gametlerinin, embriyolarının, fetüs dokularının ve somatik hücrelerin tedariki insan embriyosu ve kök hücreleri araştırmalarının yürütülebilmesinde temel rolü oynar. İnsan embriyosu ve kök hücre araştırmaları konusunda faaliyet gösteren uluslararası bilim insanlarının oluşturduğu camia, insan biyolojik materyallerinin küresel olarak kabul edilmiş araştırma etiği ilkelerine, yerel yasa ve yönetmeliklere uygun olarak tedarik edilmesini sağlamalıdır.

Tedarik Denetimi

Öneri 2.2.1: İnsan embriyo ve kök hücre araştırmalarında kullanılacak olan tüm gamet, embriyo ve somatik hücrelerin tedariki öncesinde titiz bir değerlendirme yapılmalıdır.

Uzmanlaşmış bir EMRO sürecinden geçen veya mevcut gönüllüleri değerlendirme komitesi tarafından kök hücre konusunda ileri düzeyde uzmanlığı bulunan kişilerce yapılan değerlendirmede, korunmasız gönüllüler başkasına bağımlı olmaları veya kendi istekleriyle onam verme becerilerindeki eksiklikten dolayı suistimal edilmemeli, insan biyomateryalinin sağlanması konusunda uygun olmayan şekilde teşvik edilmemeli ve etki altında bırakılmamalıdır.

Biyomateryal İçin Onam Verme

Öneri 2.2.2: Embriyo ve embriyonik kök hücre araştırmaları için gerekli olan biyomateryalin sağlanmasında, tüm gamet vericileri dahil, açık ve güncel bir onam alınması gerekir. Bilgilendirilmiş onam, herhangi bir biyomateryalin araştırma ekibine taşınmasının planlandığı zamanda veya biyomateryalin ileride kullanılmak üzere toplanması ve depolanması sürecinde alınmalıdır.

Açık ve güncel bir onam, tedarikin yapıldığı zamanda, spesifik olarak araştırma amaçlı embriyoların ve/veya ölümsüz kök hücre dizilerinin oluşturulması amacıyla verici tarafından imzalanan bir belge olarak tanımlanır. Açık onam, eğer araştırma amaçlı insan embriyosu oluşturmak için kullanılmayacak (atılacak) olan ve klinik uygulama sırasında toplanan dokuların veya hücrelerin kullanımını da içeriyor ise bunları da kapsayacak şekilde verilmelidir (örneğin, somatik hücre çekirdek naklini veya totipotensiyi yeniden programlayacak herhangi bir diğer yöntem ile).

Eğer araştırmacılar somatik hücreleri doku bankasından tedarik ediyorsa bu aşamada güncel onam almaya gerek yoktur. Ancak, doku

bankalarından alınacak bilgilendirilmiş onamda vericilerin bağışladıkları dokuların muhtemel kullanım alanlarından biri olarak araştırma amaçlı embriyo veya gamet oluşturulması spesifik olarak belirtiliyorsa ve eğer araştırmacılar somatik hücre vericilerinin bağışladıkları dokularda bu türde bir kullanım olasılığı için açık bir şekilde onam vermişse, embriyo veya gamet araştırmaları için bir doku bankasından somatik hücreler tedarik edilebilir.

Eğer insan biyomateryalleri çocuktan veya karar verme yetisi olmayan bir yetiskinden alınacaksa onam, kişinin ebeveyninden, yasal koruyucusundan veya geçerli yasa kapsamında başka yetkili vasisinden alınmalıdır. Reşit olmayan kişilerin veya karar verme yetisi olmayan yetişkinlerin de onayı kesinlikle teşvik edilir.

Embriyo ve Kök Hücre Araştırmaları İçin Biyomateryal Toplanması İçin İncelenmesi

Öneri 2.2.3: Tedarik protokollerinin gözden geçirilmesi, biyomateryali sağlayan vericilerin gönüllü olarak yaptıkları bu eylemin özellikleri konusunda yeterince bilgilendirildiğini garanti etmelidir.

Araştırmacılar bilgilendirilmiş onam alırken dikkatli davranmalıdır. Bilgilendirilmiş onam alma süreci araştırmaya katılacak gönüllülerin dil ve eğitim gibi farklarını göz önüne almalıdır. ISSCR, araştırma için biyomateryalin vericiden alımı bakımından genel geçerliliği olan ve tekdüze bilgilendirilmiş onam standartlarının benimsenmesini kolaylaştırmak amacıyla, çalışmaya özgü protokollerin hazırlanmasında kullanılmak üzere Ek-2'de verilen şablonları internet üzerinden sunmaktadır. Bu örnek belgeler özel araştırmalara göre uyarlanabilir ve yerel yasalara uygun olmalıdır.

Eğer kişiden alınacak biyomateryal pluripotent kök hücrelerin üretilmesi amacıyla kullanılacaksa, bu konuda hazırlanacak bilgilendirilmiş onam formu ve onam görüşmesi, insandaki kök hücre araştırmalarının önemli özelliklerini ilişkin bir açıklamayı da içermelidir. Bu açıklamada, genetik olarak vericiyle tam veya kısmen uyumlu ölümsüz hücre dizilerinin oluşturulabileceği ve bu dizilerin henüz kestirilemeyen başka araştırma amaçları için kurum dışındaki diğer araştırmacılarla paylaşılacağı da belirtilmelidir. Bilgilendirilmiş onamda yer alan bölümler için Ek 1'e bakınız.

Araştırma İçin Doku Sağlayanlara Ödemeler

Öneri 2.2.4: Araştırma gözetimini yürüten organlar, tüm proje önerilerini, her türlü embriyo, gamet ve somatik hücre sağlayan kişilere geri ödeme yapılması, tazminat sağlanması ya da bir bedel ödenmesi konusunda yetkilendirmelidir.

Araştırmaya depolanmış biyomateryal vermeyi seçen kişilere, araştırmaya katılma kararını vermeden önce depolama maliyetleri için geri ödeme yapılmamalıdır. Taze somatik hücre veya araştırma için sperm bağışı yapılması durumunda, bağışçılar tarafından yapılan cepten masrafların karşılanması hususu inceleme sürecinde belirlenebilir. Araştırma yapmak amacıyla embriyo veya fetüs dokusunu veren bağışçılara, bağıştta bulunma masraflarının ötesinde herhangi bir ödeme veya değerli bir başka meta sunulmamalıdır.

Öneri 2.2.5: Araştırma amacıyla ovositlerin bağışlanmasında, ovositlerin klinik tedavi sürecinin dışında toplandığı durumlarda, vericilerin maddi olmayan yüklerinin telafi edilmesinde aşırı teşvik edici olunmamalıdır.

Gametlerin bağışlanmasında kadınlar erkelere kıyasla daha fazla zorlukla karşılaştığı için, kadınların çabaları daha adil ve uygun bir gözle değerlendirilmelidir. Aynı zamanda bağışlanan materyalin kötüye kullanılması olasılığına karşı önlem alınmalıdır.

Ovosit bağışının izin verildiği yerlerdeki yasal incelemede, gönüllüleri değerlendirme komiteleri ve özelleşmiş EMRO sürecini yürütmeden sorumlu olan birimler, ovosit bağışlayan kadınların güvenliğini ve ovosit bağışı tercihinin bilgilendirildikten sonra ve gönüllü olarak yapıldığı konusunu aşağıdaki standartlara göre değerlendirmelidir:

- Sosyal açıdan dezavantajlı bir kişinin, örneğin ekonomik olarak yoksul bir kadının araştırma için ovositlerini bağışlamasında orantısız şekilde teşvik edilmesi gibi araştırmaya gönüllü alma uygulamaları izlenmelidir.
- Araştırmada yer alan gönüllülerin finansal olmayan yükleri için tazminat veya bedel sağlanmasına izin verilen ülkelerde, gönüllünün zaman, çaba ve emeğin parasal karşılığının dikkatli şekilde incelenmesi; bu tür bir çabanın aşırı teşvik unsuru teşkil etmemesinin garanti edilmesi gerekir.
- Bölgedeki geçerli gönüllüleri inceleme komiteleri tarafından izin veriliyorsa, ovosit bağışçılara zaman, emek ve zahmetlerinden ötürü ödenen tazminatın, benzer şekilde invazif ve külfetli tıbbi prosedürlere maruz kalan diğer araştırma katılımcılarına ödenenlerle makul şekilde uyumlu olması gerekir. Tazminat düzeylerinin belirlenmesinde, ovosit bağışı sırasında maruz kalınan fiziksel rahatsızlıklar ve çaba gibi, araştırmaya katılımın bir sonucu olarak gerçekleşen, finansal olmayan yüklerin göz önüne alınması gerekir.
- Araştırma için sağlanacak olan ovositlerin sayısı veya kalitesi için hiçbir şekilde ödeme yapılmaması veya herhangi bir ödül verilmemesi gerekir.
- Ovosit alımının sadece tıbben nitelikli ve deneyimli hekimler tarafından yapılması ve ovaryum hiperstimülasyon sendromu riskini azaltmak için sık sık izlenmesi gerekir.

- Ovülasyon indüksiyonunun uzun dönem etkilerinin bilinmemesi nedeniyle kadınların, araştırma için veya yardımla üreme sürecinde olup olmadıklarına bakılmaksızın, ancak sınırlı sayıda hormonal olarak ovaryum uyarılması döngüsünden geçmeleri gerekir. Bu konudaki sınırların, sağlık riskleri hakkında mevcut en son bilimsel bilgilere göre, dikkatli bir inceleme ve gözetim süreci sonunda belirlenmesi gerekir.
- Bir kısırlık merkezine ya da onam almakla ve biyomateryali toplamakla yükümlü olan bir başka merkeze, elde edilen materyale karşılık olarak para ödenmemesi; ödemenin sadece spesifik olarak tanımlanan masrafa dayalı geri ödemeler ve mesleki hizmetlere karşılık olması gerekir.

ISSCR Etik ve Kamu Politikası Komitesi, değerlendirme komitelerine ovosit toplama ve tedarikçilerin çabalarının finansal olarak karşılanması konusuna etik hususlar yoluyla rehberlik etmede yardımcı olmak için bu konulardaki görüşlerini özetleyen bir tavsiye raporu hazırlamıştır (Haimes et al., 2013).

Araştırma Onamını Tedaviden Ayrı Tutmak

Öneri 2.2.6: Araştırma bağışı için olan bilgilendirilmiş onam, klinik tedaviye ilişkin bilgilendirilmiş onamdan ayrı tutulmalıdır.

Katılımcıların gönüllü ve kendi isteğiyle karar vermesini kolaylaştırmak için, gametlerin sağlanması veya kısırlık tedavisi için embriyo bağışıyla ilgili kararlar, bu biyomateryali araştırmada kullanacak araştırmacıların etkisiyle alınmamalıdır. Klinik tedavi süresince araştırmacılar, kısırlık tedavisi ekibi üyelerinin, hastanın optimal tedavisi için gerekli olandan daha fazla embriyo üretmesini veya daha fazla ovosit elde etmesini talep edemez. Mümkünse, tedaviyi yürüten doktor veya kısırlık klinisyeni ile tedarik edilen materyaller üzerinde araştırma yapacak olan araştırmacı aynı kişi olmamalıdır.

Avrupa CNS Transplantasyonu Ağı ve Restorasyon (NECTAR) tarafından yayınlanan fetal doku araştırma kılavuzlarına ve ABD yasasına göre, bir kadının hamileliğini sona erdirmeye kararı, fetüs dokularının araştırma amacıyla olası kullanımından etkilenmemelidir (Boer, 1994; OHRP, 1993). Bir kadından fetal doku alımı ve bu dokudaki araştırma, gebeliğini yasal olarak sona erdirmeye kararı sonrasında ve ancak kürtaj işlemi öncesinde alınan bilgilendirilmiş onam ile gerçekleştirilmelidir. Tıbbi işlemler yalnızca bağışlanan fetal dokular üzerindeki araştırmaları kolaylaştırma amacı için bakım standartlarından sapmamalıdır. Doktorlar ve klinikler, fetal dokuların araştırma amacıyla tedarik edilmesinden kâr sağlayamazlar.

Biyomateryallerin Tedarik Edilmesinde Bilgilendirilmiş Onam

Öneri 2.2.7: Bilgilendirilmiş onam süreci ve insan biyomateryallerinin tedarikine ilişkin çalışma tasarımı güçlü olmalıdır.

Bilgilendirilmiş onam formu, bilgilendirilmiş onam sürecinin yalnızca bir yönüdür. Bilgilendirilmiş onamın amacı, etik açıdan ilgili tüm bilgilerin tartışıldığını kaydetmektir. Bilgilendirilmiş onam formu, araştırma personeli ile biyomateryal vericisi arasında sözlü iletişimin yerini asla alamaz. Bu nedenle, araştırmacılar bilgilendirilmiş onam sürecini zenginleştirmeye teşvik edilmektedir. Bu süreç aşağıdaki şekillerde geliştirilebilir:

- Mümkün olduğunda, bilgilendirilmiş onam iletişimini gerçekleştiren kişinin araştırma protokolüyle arasında herhangi bir menfaat ilişkisi olmamalıdır. Araştırma ekibi üyeleri bilgilendirilmiş onam sürecine katılırlarsa, rolleri açıklanmalı ve bilgilerin şeffaf ve doğru bir şekilde sunulmasını sağlamak için özen gösterilmelidir.
- Ampirik araştırmalar bilgilendirilmiş onamın, durağan ve bir kerelik bir açıklama belgesi olmadığını; tersine dinamik, etkileşimli ve gelişen bir süreç olarak en yüksek etkiyi sağladığını göstermektedir (Flory ve Emanuel, 2004). Dolayısıyla, araştırmacılar biyolojik materyal vericilerine araştırma protokolüne katılımları konusunda geniş fırsatlar sağlamalıdır.
- Biyomateryal sağlayıcılara, istedikleri takdirde tedarik öncesinde danışmanlık hizmeti sunulabilmelidir.
- Onam işlemleri, her türlü biyolojik materyalin alımına ilişkin bilgilendirilmiş onam üzerinde yapılacak araştırmaların ve ilgili durumlarda, ovosit toplanmasıyla ilişkili uzun vadeli riskler üzerinde devam eden araştırmaların ışığında gözden geçirilmelidir.

2.3 İNSAN PLURİPOTENT KÖK HÜCRE DİZİLERİNİN ELDE EDİLMESİ, BANKALANMASI VE DAĞITIMI

Öneri 2.3.1: Yeni iEKH dizilerinin elde edilmesi için öneriler, bilimsel olarak bir gerekçeye dayanmalı ve konunun uzmanları tarafından gerçekleştirilmelidir. El birliğiyle türetilen bu hücrelerin sağlayacağı ayrıcalık aynı zamanda araştırma camiasıyla paylaşılmasını zorunlu kılar.

Embriyonik olmayan kök hücre dizilerinin türetilmesi için özel bir EMRO işlemi gerekmez de, bankalama ve dağıtım için genel ilkeler ve hedefler, bilimsel olarak değerli olan kök hücre dizilerinin tüm sınıflarına geniş bir şekilde uygulanır.

Elde Etme Protokollerinde Bankalama

Öneri 2.3.2: Yeni bir pluripotent kök hücre dizisinin elde edilmesine ilişkin bir öneri, bankalama ve açık erişim konusunda ayrıntılı bir yol haritasını da içermelidir. Yeni bir pluripotent kök hücre dizisi, elde edilip ilk kez yayınlandıktan sonra alandaki tüm kişiler için hızla ulaşılabilir olmalıdır.

Birçok destekleyici kurumun ve bilimsel derginin ilkeleriyle uyumlu olan ISSCR, üretilmiş olan hücre dizilerinin, yayınlanmasının ardından serbestçe ulaşılabilir olması ve dağıtılması için bir merkezde depolanması yönünde araştırmacıları teşvik eder. Hücre dizilerini elde edecek araştırmacılar, yeni dizilerin tanımlanması, depolanması, bankalanması ve dağıtımı için ayrıntılı bir plana sahip olmalıdır. Bu araştırmacılar, bağışçıların kişisel bilgilerini korumak için de bir plan önermelidir. Ancak yoğun veri akışının söz konusu olduğu günümüzde, araştırmacılar bu verilerin gizliliğinin tamamen korunabilme garantisinin çok zor olabileceği konusunda bağışçıları bilgilendirmelidir.

Rastlantısal Bulgular

Öneri 2.3.3: Araştırmacılar ve veri saklayıcılar, rastlantısal bulguların araştırmada yer alan gönüllülere geri bildirim şeklinde verilir verilmeyeceğini, eğer verilecekse bunun nasıl yapılacağını belirten bir politika geliştirmelidir. Bu politika, bilgilendirilmiş onam süreci sırasında açıklanmalı ve olası gönüllüler, eğer elde edilirse, almak isteyecekleri rastlantısal bulgu türlerini seçme hakkında sahip olmalıdır. Halkın sağlığıyla ilgili olması durumunda, bazı ülkelerde yasalarca bulguların bildirilmesi gerekli kılınabilir.

İnsan kök hücre dizileriyle yapılan, özellikle de somatik hücrelerden türetilerek yapılan araştırmalar sırasında, araştırmacılar biyomateryal vericileri için önemli olabilecek bir takım bulguları fark edebilir. Rastlantısal bulguların biyomateryal vericilerine geri bildirilmesinin kesin zarar ve faydaları hâlihazırda belirsiz olduğundan, rastlantısal bulguları yönetmek için uygulanacak olan tek bir yaklaşım tüm çalışmalar ve yasal değerlendirmeler için geçerli olmayabilir. Çalışmalar rastlantısal bulguların araştırmada yer alan gönüllülere geri bildirimini içeren bir plan barındırıyorsa, araştırmacılar hastaların doktorlarını da içine katacak şekilde ve mümkün olan durumlarda, elde edilen tüm rastlantısal bulguların doğrulanmasını içeren pratik ve yeterli kaynağa sahip bir geri bildirim mekanizması önermelidir.

Başka araştırmacılar materyal temin eden araştırmacılar, rastlantısal bulgular üzerinden vericilerle bağlantı kurmaya ya da vericilerin kimliğini belirlemeye çalışmanın genelde yasak olduğunun farkında olmalıdır. Vericilerle temas etmek araştırmayı yürüten birincil merkezin ve veri saklayıcılarının yönetimindeki bir konudur. Bununla birlikte ikincil araştırmacılar, birincil araştırmacıların rastlantısal

bulgulara ilişkin sorumluluklarından haberdar olmalıdır.

Herhangi bir örnek için, verilerin saklandığı merkezdekiler, birincil araştırmacıların (veya biyomateryali toplayan diğer kişilerin) geliştirdiği ve bilgilendirilmiş onam süreci sırasında vericilere açıklanan rastlantısal bulgu ilkelerine bağlı kalmalıdır.

Rastlantısal bulgulara ilişkin politikanın başarılı şekilde uygulanması büyük ölçüde hücre dizisi dağıtımının izlenebilirliğine bağlıdır. Bu nedenle, tüm tedarikçiler ve alıcılar hücre dizilerinin dağıtımının, malzeme taşıma sözleşmesine titiz bir şekilde uyularak yapıldığından emin olmalıdır.

Depolar (Bankalar)

Öneri 2.3.4: ISSCR, yeni türetilen kök hücre dizilerini bünyesine alması ve bunları uluslararası ölçekte dağıtması beklenen ulusal ve uluslararası depoların kurulmasını teşvik etmektedir.

Depolar, kök hücre dizilerinin değişimini ve dağıtımını kolaylaştırmak için ortak yöntem ve standartlar oluşturmak ve bunlara uymakla yükümlüdür (ayrıca bakınız Bölüm 5, Kök Hücre Araştırmasında Standartlar). Her bir depo asgari olarak kendi kurallarını oluşturmalı ve bunları halkın erişimine açık hâle getirmelidir. Depolar açık ve kolay erişilebilir bir malzeme taşıma sözleşmesi sunulmalıdır. Örnek bir malzeme taşıma sözleşmesi Ek 3'de mevcuttur. Her deponun kendine özgü dağıtım ölçütleri olabilir. Eğer bir hücre dizisi standartları karşılamıyorsa deponun bunu ret hakkı bulunmaktadır. Depolar, pluripotent kök hücre dizilerinin ve ilgili materyallerin alınması, depolanması ve dağıtımı için anlaşılır ve halkın erişimine açık protokollere de sahip olmalıdır.

Depolar, depolanacak materyalle ilgili olarak söz konusu araştırmanın inceleme ve gözetim sürecine uygun belgeleri istemelidir. Bu belgeler depoda dosyalanmalıdır. Bu belgeler, bununla sınırlı olmamak koşuluyla; bu kılavuzlarda özetlendiği üzere, tedarikçilerin etik ve yasal esaslara göre ve araştırma materyali olarak alındığını gösteren onaylama belgelerini, yeni dizilerin elde edilmesi için protokollerin onaylarını, vericiye ait bilgilendirilmiş onam belgelerinin kopyalarını ve eğer varsa, doğrudan masraflar için nasıl bir geri ödeme yapıldığını ve her türlü maddi hususları gösteren belgeleri de içermelidir.

Depolar hücreleri depolatacak olanlardan tüm teknik bilgileri almalıdır. Örneğin, dizilerin türetilme yöntemlerini, kültür koşullarını, bulaşıcı hastalık testi sonuçlarını, pasaj numarasını ve tanımlanma verilerini. Depolar, bu bilgiyi herkese açık hâle getirmelidir. Depo eğer depolama talebinde bulunanların protokollerini değiştirir veya ilave veri elde ederse, bunları da erişilebilir hâle getirmelidir.

Depolar, bunlarla sınırlı olmamakla birlikte, aşağıdakilerden de sorumlu olmalıdır:

- Depolanan hücre dizilerini değerlendirme ve kabul etme.
- Depolanan dizilere bir tanımlayıcı bilgi atama (katalog numarası).
- Hücre dizilerini tanımlama.
- İnsan patojen testlerini yapma.
- Hücre dizilerinin çoğaltılması, sürekliliği ve depolanması.
- Tüm prosedürlerin kalite güvencesi ve kalite kontrolü.
- İlgili hücre tanımlama verisini, protokollerini ve mevcut hücre dizilerini içeren web sitesinin sürekliliğini sağlama.
- Dağıtımı yapılmış olan hücre dizilerini izleme.
- Malzemelerin dağıtımı için açık ve adil bir maliyet çizelgesi sağlama. Depolar uluslararası dağıtım sağlamalı, işleme ve taşıma dâhil olmak üzere sadece gerekli maliyetleri tahsil etmelidir.
- Sağlıkla ilgili rastlantısal bulguların vericilere iadesi için uygulanabilir bir eylem planına bağlı kalma.

Kök Hücre Dizilerinin Kaynağı

Öneri 2.3.5: Eğer araştırmacılar tarafından yaygın şekilde kullanılacaksa kök hücre dizilerinin kaynağının belgelenmesi ciddi öneme sahiptir. İlgili bilgilendirilmiş onam belgelerine, hücrelerin genetik ve işlevsel tanımlanmasına ilişkin ham verilere erişerek kök hücre dizilerinin kaynakları kolayca doğrulanabilir olmalıdır.

İnsan kök hücre dizilerinin elde edilmesi için kullanılan materyallerin doğasından ötürü, bulaşıcıların gizliliğini ve vericilerin bilgilerini korumak için uygun önlemler alınmalıdır. Kök hücre dizilerinin olabildiğince yararlı olabilmesi ve gelecekteki potansiyel tedavi uygulamalarının yapılmasını engellememesi bakımından, hücre dizileriyle birlikte taramasını da içeren, tıbbi öykü ve bulaşıcı hastalık taramasını da içeren, mümkün olduğunca çok verici bilgisi sunulmalıdır. Yerel yasalara uygun olarak verici örnekleri ve hücre dizileri anonimleştirilmeli veya kimlik bilgileri gizlenmelidir. Tedarik etme süresince, doğrudan yapılan harcamaların geri ödenmesi veya satın alınan her türlü maddi ya da değerli metayı içeren bilgiler, bilgilendirilmiş onam belgeleri ve vericiye ait bilgilerle birlikte depoda toplanır ve saklanır.

Araştırma Materyaline Erişim

Öneri 2.3.6: İnsan kök hücre araştırmaları yapan kamu ya da özel, akademik ya da akademik olmayan kurumlar araştırmacılara, aşırı mali kısıtlama ya da bürokratik engel çıkarmadan bu kılavuzlarda ve yürürlükteki yasalarla

belirlenmiş olan araştırma materyallerine bilimsel olarak geçerli ve etik yollarla erişmek için yöntem geliştirmelidir.

ISSCR, bu tür kurumların ticari kuruluşlara fikri mülkiyet haklarını devrederken, araştırmacıların hücrelere erişimini sağlamak için azami gayret göstermelerini teşvik etmekte ve kamu yararının birincil hedef olduğunu hatırlatmaktadır. ISSCR, insan kök hücre araştırmalarını gerçekleştirenlerin ayrıcalığına karşılık olarak, araştırmacıların da materyallerine erişimi ticari olmayan kullanımlar için kolaylaştırmaları gerektiği ilkesini desteklemektedir. Hücreleri sağlayan işletme veya araştırmacı üzerinde aşırı mali yük oluşturmamak için hücre dizisini çoğaltma, işleme ve taşımayla ilgili idari masraflar alıcı tarafından karşılanmalıdır.

ISSCR, insan kök hücre araştırması yürüten bilim insanlarına, elde ettikleri kök hücre dizilerinin ulusal sınırlar dışında da dağıtımını kolaylaştırmak amacıyla açık dağıtım izin veren, ulusal veya uluslararası depolarda saklanmalarını önermektedir. Bilim insanları ve kök hücre depoları, uluslararası işbirliğini kolaylaştırmak için kendi yöntemlerini standart işlemlerle bağdaştıracak çalışmalar yapmalıdır (ayrıca bakınız Bölüm 5, Kök Hücre Araştırma Standartları).

2.4 YAPTIRIM MEKANİZMALARI

Öneri 2.4.1: Bu ISSCR kuralları, akademik, mesleki ve kurumsal oto-düzenleme standartları üzerinden onaylanmalı ve zorunlu hâle getirilmelidir.

İnsan embriyosunda ve kök hücre araştırmalarına ilişkin etik standartlarda ve uygulamalarda anlayışlı ve şeffaf zeminde uzlaşmak, uluslararası işbirliğini sürdürmede ve dünyanın her yerinden gelen araştırmalarda bilimsel ve etik camia tarafından geçerli kabul gören ciddi bir katalizördür. Bu standartlar ve uygulamalar, kapsamlı davranış kurallarını temsil etmekte olup bu alandaki tüm araştırmacılar için geçerlidir. Bilimsel yayınların kıdemli veya sorumlu yazarları, insan embriyo ve kök hücre araştırmalarını yürütürken bu kılavuzlarda yer alan davranış kurallarına uyulması ve kendi kuruluşlarında ve projelerindeki genç araştırmacıların denetlenmesinden sorumlu olmalıdır. İnsan embriyosu ve kök hücre araştırmalarının yapıldığı kurumlar, özellikle genç araştırmacılar olmak üzere, yürütmekte oldukları araştırmalarda görev alan araştırmacıları sürekli olarak standartlar ve uygulamalar konusundaki güncel bilgilerle desteklemelidir.

Araştırmanın titiz etik standartlara göre yapılıp yapılmadığı, akran değerlendirmesi ve yayınlanma sürecinde temel bir endişe kaynağı oluşturur. Dergi editörleri ve hakemler, araştırma sürecinin etik çerçevesinin ve gözetimin yeterince yapılıp yapılmadığını değerlendirmek için araştırma protokolüne ve onam belgelerine ulaşmak isteyebilir; araştırmacıların bu kılavuzlara veya eşdeğer kılavuzlar

ve güncel yönetmeliklerden oluşan bir standarda uygun çalıştıklarını beyan eden belgeleri talep edebilirler. Araştırmacılar çalışmaya onay aldıktan sonra, mevcut araştırmada gözetim kurallarına uygun olarak çalışmayı yürüttüklerine ilişkin bir belgeyi sunmalıdır.

Özellikle araştırma yürüten bilim insanları proje başvurularında fonlayıcı kurumlara, sunulan projenin etik ve yasal olarak yerel ve ulusal düzenlemelere ve kılavuzlara veya eşdeğer standartlara uygun olduğunu belgelemelidir. Finans kuruluşları, bu yönergeleri veya eşdeğerlerini izlemeyi taahhüt etmeli ve araştırmaları bu kuruluşlar tarafından finanse edilen benzeri kuruluşların bunu yapmasını istemelidir.

Son olarak, daha önce belirtildiği gibi, ISSCR, araştırmalar için insan materyalleri (gametler, embriyo ve somatik hücreler) elde etmede kullanılmak üzere bilgilendirilmiş onam belgelerinin örneklerini ve materyallerin paylaşımı ve dağıtımını kolaylaştırmak için küresel kabul görmüş standartların insan embriyo, kök hücre araştırması uygulamalarında benimsenmesi için materyal taşıma sözleşmesi örneğini internetten indirilebilecek şekilde yayınlamıştır (Ek 2 ve 3). Bu şablonlar yerel kurallara uygun olarak değiştirilebilir.

3. KÖK HÜCRELERİN KLİNİĞE UYARLANMASI

Bu bölüm, temel kök hücre araştırmalarının sorumlu bir şekilde kliniğe uyarlanabilmesi için ele alınması gereken bilimsel, klinik, düzenleyici, etik ve sosyal konularını vurgulamaktadır.

Temel kök hücre araştırmalarındaki hızlı gelişmeler ve insandaki hastalıkların hayvan modellerinde hücre temelli başarılı girişimlerini belgeleyen çeşitli raporlar, yenileyici tıp ve hücre tedavilerinin geleceği için yüksek beklentiler oluşturmuştur. Ancak, hücre tedavilere medya ve kamuoyu tarafından gösterilen ilgi sağlam, güvenilir, titizlik ve tarafsızca elde edilen klinik öncesi kanıtlara karşın, klinik uygulamaların ve deneme tedavilerinin başlatılması yönünde çok önceden bir dizi sorun ortaya çıkarmaktadır. Klinik deneyler araştırmada yer alan gönüllüler için külfetli ve pahalıdır. Sağlam bir gerekçe, gerçekçi bir mekanizma ve yüksek başarı olasılığı olmadan, yenilikçi bir tıbbi girişim yöntemine yatırım yapılması sınırlı kaynakları hesapsızca tüketir ve araştırmada yer alan gönüllüleri gereksiz yere risk altında bırakır. Bu bölümde verilerin kliniğe uyarlanması yönünde ihtiyatlı ve kanıta dayalı bir yaklaşım savunulmaktadır. Kök hücre bilimi ancak yaygın olarak kabul gören ve sağlam bir dizi uygulama kılavuzuna bağlı kalarak kendi potansiyelini gösterebilmek için en avantajlı konumda olabilir.

3.1. HÜCRE İŞLEME VE ÜRETİMİ

Birçok ülkede yasalar karşısında, hastaların korunması ve kaynakların akılcı kullanımını sağlamak üzere, hücresel ürünlerin tıbbi tedavi amacıyla kullanımı kamu kurumları tarafından düzenlenir ve bu sayede yenilikçi tedaviler toplum için en yararlı hâle gelir. Günümüzde bazı hücre ve kök hücre temelli ürünlerin insanlarda kullanımı onaylanmış olsa da, pek çok hastalık için test edilen yenilikçi hücresel ürün sayısı giderek artmakta ve bunların işleme, üretim ve onaylanma süreçlerinde yeni zorluklar ortaya çıkmaktadır. Bu kılavuzlar, potansiyel hücre ürünlerinin çeşitliliği göz önünde bulundurularak, hastalarda kullanılacak olan hücrelerin bütünlüğünü, işlevini ve güvenilirliğini mümkün olduğunca sağlamak için titiz ve bağımsız uzman denetimine açık olarak inceleme ve gözetim altında yapılması gerektiğini vurgulamak amacıyla hazırlanmıştır. İnsan vücudu dışında hücrelere en az düzeyde müdahale etmek bile patojenlerin bulaşma riskini beraberinde getirir; hücre kültüründe uzun süreli pasajlar genomik ve epigenetik kararsızlıklar için potansiyel oluşturarak hücre işlevinin değişmesine veya maligniteye yol açabilir. Birçok ülkede hücrelerin hastalara naklini düzenleyen yönetmelikler mevcut olsa da, pluripotent ve benzeri hücre tedavilerinin yeni türevleri için optimize edilmiş, standart hücre işleme basamakları, tanımlama protokolleri ve serbest bırakılma ölçütleri iyileştirilmeyi beklemektedir.

Kök hücrelerin ve türevlerinin benzersiz çoğalma ve yenileyici özelliklerinin yanı sıra, bu hücrelerle yapılacak tedavi yaklaşımlarına özgü belirsizlikler göz önüne alındığında, kök hücre temelli tedavi yöntemlerini düzenleyici kurumları daha önce öngörülmemiş zorluklarla karşı karşıya bırakabilir. Aşağıdaki öneriler hücre işleme ve üretimindeki genel hususları içermektedir.

3.1.1. KAYNAK MATERYALI

Vericinin Onamı

Öneri 3.1.1.1: Hücre vericisinin hücrelerini allojeneik kullanım için bağışlaması durumunda, yazılı ve yasal olarak geçerli olan bir bilgilendirilmiş onam vermelidir. Uygun olan durumlarda bu onam, hücrelerin yer alacağı olası araştırmaları ve tedavileri, rastlantısal bulguların geri bildirimini, ticari uygulama potansiyelini ve diğer konuları kapsamalıdır.

Araştırmacılar, gönüllülerin ya da onların adına karar verecek olan vekillerinin yer alacakları araştırmanın kök hücreye özgü yönlerini yeterince anlamalarını sağlamalıdır. Vericinin bilgilendirilmiş onamı ile ilgili tartışma noktaları için Ek 1'e bakınız.

Yönetmelik gereğince bir vericiden başlangıçta bir dokunun elde edilme sürecinde iyi üretim uygulamaları (GMP) sertifikası gerekebilir ya da gerekmez;

ancak bu süreç daima iyi laboratuvar uygulamaları kurallarına ve/veya insandan doku teminine ilişkin düzenleyici kurallara uygun olmalı; kontaminasyon, enfeksiyon ve patojen geçişi risklerini en aza indirecek evrensel koşulları sağlamalıdır.

Vericinin Taranması

Öneri 3.1.1.2: Bağışçılar kan ve solid organ bağışı uygulamalarında olduğu gibi, bulaşıcı hastalıklar, diğer risk faktörleri ve genetik hastalıklar bakımından uygun şekilde taranmalıdır.

Dokunun pluripotent hücre üretilmesi amacıyla tedarik edilmesi hücrelerin diğer amaçlar için tedarik edilmesine benzediği için aynı kurallar ve düzenlemelere tabi olmalıdır. Ancak, doku bağışıyla pluripotent kök hücre üretimi arasında iki önemli fark bulunur. Taramanın önemini de arttıran bu farklardan birincisi, dokuların sınırlı sayıda alıcıya veriliyor olmasına karşın allojeneik dokuların türevi olan uPKH hücreleri veya diğer pluripotent kök hücrelerin daha büyük kitlelere uygulanabilir olmasıdır. İkinci fark ise, nakil öncesinde hücrelerin kültürde çoğaltılması ve/veya kseno-kültür malzemeleriyle temasının olmasıdır. Bu gibi durumlarda virüs ve prion parçacıkları gibi enfeksiyon ajanlarının bulaşma riski orantılı şekilde daha yüksektir. Yönetmeliklere sıkı sıkıya bağlı olunması, hücrelerin izlenmesi ve risk azaltma planının geliştirilmesi, hücre temelli tedavilerin kliniğe uyarlanması ve klinikte kullanılmaya başlanması açısından çok önemlidir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA <http://www.fda.gov/>) ve Avrupa Tıp Ajansı (EMA; <http://www.ema.europa.eu/>) gibi düzenleyici kurumlar vericiler için test ve tarama kılavuzları yayınlamıştır.

3.1.2. ÜRETİM

Dokulardan elde edilen hücre türevleri mamul ürün olarak kabul edilir ve çeşitli düzenlemelere tabi tutulur. Genel olarak, mevcut GMP protokolleri, hücre ürünlerini üretme amacı güden tüm araştırmacılar tarafından erişilebilir olmalıdır.

Üretimde Kalite Kontrolü

Öneri 3.1.2.1: Üretim sürecinde kullanılan ayaçların kalitesini ve protokollerin tutarlılığını sağlamak için, tüm ayaçların ve işlemlerin kalite kontrol sistemlerinden ve standart uygulama yönetmeliğinden geçirilmesi gerekir. Klinik uygulama amacıyla ileri derecede müdahaleye maruz kalan kök hücreler için GMP işlemleri uygulanmalıdır.

Farklı hücre tiplerinin, doku kaynaklarının, üretim ve kullanım biçimlerinin çeşitliliği hücre işleme ve üretimine bireysel yaklaşımı gerektirir. İn vivo ortamdan farklı olarak herhangi bir süre için hücrelerin kültürde tutulması, hücreler üzerinde seçici

strese neden olur. Hücreler kültürde yaşlanır, genetik ve epigenetik değişiklikler biriktirir. Bunların yanı sıra hücrelerin farklılaşma davranışları ve işlevleri değişir. Hücre kültürü sırasındaki genomik kararlılık hakkındaki bilimsel bilgi birikimi ve kültür edilen hücrelerin genetik ve epigenetik düzeylerini belirleyen analizler hâlen gelişmektedir. FDA ve EMA'nın hazırladığı rehberler ve diğer belgeler, hücresel ürünlerin üretimi ve kalite kontrolü için bir yol haritası sunar. Ancak, gelecekte geliştirilecek olan birçok hücresel ürünün yeni kavramların ortaya çıkmasını sağlayacak olması ve davranışlarının şimdiden kestirmenin zor olacağı gerçeği, zamanla ortaya çıkacak olan bilimsel gelişmelerin yasal düzenlemelere olabildiğince hızlı yansıtılabilmesi için bilim insanlarıyla yasa yapımcılarını yan yana çalışmak zorunda bırakır. Önemli amaçlardan birisi hücre kimliği, saflığı ve yetkinliği (potensi) arasında kıyaslamaların yapılabileceği evrensel standartların geliştirilmesidir. Bu standartlar çalışmaların birbiriyle karşılaştırılması, doz-yanıt ilişkisi güvenilirliğinin sağlanması ve toksisite mekanizmalarının değerlendirilmesinde ciddi öneme sahiptir.

İşleme ve Üretim Gözetimi

Öneri 3.1.2.2: Hücre işleme ve üretim protokolleri için yapılacak gözetim ve gözden geçirme derecesi, hücrelerin işlenmesi ve üretimi sürecinden kaynaklanacak olan risklerle, elde edildikleri kaynaklar ve kullanım amaçlarından, klinik araştırmanın tasarımından ve araştırmaya alınacak olan gönüllü sayısına bağlı olarak ortaya çıkacak olan risklerle orantılı olmalıdır.

Pluripotent kök hücreler kültürde uzun süre tutulduklarında mutasyon biriktirmeleri, uygunsuz hücre fenotipine doğru çoğalarak farklılaşmaları, benign teratom ya da malign doku büyümeleri oluşturmaları ve olgun bir hücreye dönüşmeyi başaramamaları gibi özellikleri nedeniyle ilave riskler taşır.

Kök hücre türevi ürünlerin güvenilirliğini en üst düzeye çıkarmak için uygun testler tasarlanmış olmalıdır.

Alicıda büyük risk oluşturacak faktörler şu şekilde sıralanabilir: hücrelerin çoğalma ve farklılaşma potansiyelleri, kaynak (otolog, allojeneik), genetik müdahale türü, eğer varsa homologa karşı homolog olmayan veya ektopik kullanım, alicıda uzun süre varlığını sürdürme, türlerin hücre tipine özgünlük düzeyi, hücrelerin doku ya da organlarla beklenen bütünleşmesi (örneğin, enkapsülasyona karşı).

Bağımsız uzmanlardan oluşan bir panel heyet tarafından yapılan inceleme sırasında belirtildiği gibi, yeterli hücre materyal mevcut olduğunda, uygulanması gereken analizler, genel ve kapsamlı genetik ve epigenetik değerlendirmeleri ve işlev analizlerini içermelidir. Dondurularak ya da diğer şekillerde saklanmış ürünler için, kısa ya da uzun süreli depolamanın ürünün etkinliğine bir etkisi olup

olmadığı saptanmalıdır. Yüksek riskli insan malzemeleri (örneğin, allojeneik ve birleştirilmiş örnekler) güvenilirlik ve kalite açısından dikkatle test edilmelidir.

Bir hücre temelli ürünün minimal düzeyde müdahaleye maruz kaldığı belirtiliyorsa ve bu nedenle düzenleyici gözetiminden muaf tutuluyorsa, uygun düzenleyici denetim düzeyini belirleyebilmeleri için bağımsız, çıkarı olmayan uzmanlara hücre müdahale süreçlerinin incelenmesi için davette bulunulması ürünü hazırlayanların sorumluluğundadır. FDA tarafından hazırlanan taslak halindeki son rehber kamuoyu yorumlarına açık, mantıklı ve inandırıcı bir dizi ilkeyi içermektedir. Bu rehber otolog kaynaklı hücre temelli ürünlere müdahalenin veya bunların homolog kullanımının bu aşamadan sonra minimal olarak değerlendirilemeyeceğini ve bu nedenle FDA denetimine tabi olmaları gerektiğini ifade eder (Gıda ve İlaç İdaresi, 2014).

Genel olarak, hücrelerin daha sonraki klinik faz çalışmalarında, pratik kullanımında ya da daha çok hastaya uygulanması durumunda, hücre işleme ve üretimi için yapılan değerlendirilmeler daha da sıklaştırılmalıdır.

Kültür Bileşenleri ve Hücrelerin Saklanması

Öneri 3.1.2.3: Hücre kültürü sırasında veya hücrelerin saklanmasında kullanılan hayvan kaynaklı bileşenlerin olabildiğince insan ya da kimyasal olarak tanımlanmış bileşenlerle değiştirilmesi gerekir.

Hayvan kaynaklı bileşenler oldukça değişkendir; patojenlerin veya istenmeyen biyolojik ajanların bulaşmasında bir risk oluşturur. Araştırmacılar tarafından uygun alternatiflerin olmadığı gösterilebilir ve hayvan kaynaklı bileşenler kullanılarak olumlu bir risk/yarar elde edileceği belgelenebilirse bu öneriye karşı gelinebilir.

Salıverilme Ölçütleri

Öneri 3.1.2.4: İnsanda kullanımı amacıyla hazırlanan hücrelerin salıverilmesi için geçerli olan ölçütler kültür süresince ortaya çıkan anomalilerin riskini en aza indirmeyi amaçlamalıdır. Salıverilmede son ürünün yanı sıra işlemin ara basamaklarındaki ürünler de gerekli olabilir ve bu durum inceleme süreci sırasında belirlenmelidir.

Pluripotent hücrelerin doğası ve ilk başta kazanmış oldukları teratom oluşturma kapasiteleri gereğince, iEKH ve uyarılmış pluripotent kök hücreleri ya da bunların farklılaşmış türevlerinin tümör oluşturma potansiyeline sahip olmaları önemli bir kaygıya neden olmaktadır. Hücre işleme süresince yapılacak olan analizler sırasında genellikle karyotip düzensizliği ve buna ek olarak protokolün incelenmesi sürecinde tanımlanan ilave genel genetik ve epigenetik parametrelerin değerlendirilmesi önemlidir.

Depolar ve Veri Tabanları

Öneri 3.1.2.5: Destekleyici kurumlar, sanayi ve düzenleyici kuruluşlar klinik açıdan yararlı olan hücre dizisi depoları ve veri tabanları kurmaya çalışmalıdır; belirli bir hastalığın tedavisinde kullanılacak bu dizilerin faydası ancak bu sayede belirlenebilir ve yeterli bilgi birikimi sağlanabilir.

Bazı kök hücre ürünleri minimal düzeyde müdahaleyi ve hemen kullanımı gerektirirken diğer kök hücre ürünleri ileride kullanılmak üzere tasarlanmış olup bu nedenle depolanmayı gerektirir. Buna örnek olan kök hücre bankaları iki tiptir: (a) bir bireyden elde edilmiş ve gelecekte o birey veya aile bireyleri tarafından kullanılacak olan hücrelerin saklanması için oluşturulan özel bankalar ve (b) kan bankasına benzer bir modeli olan; yani hücreleri temin eden, işleyen, depolayan ve öncelik listesinde yer alan alıcılara hücreleri sunan kamu bankaları. Hücre temelli tedavilerin etkinlikleri kanıtlandığında ve standart tedavi haline geldiğinde bankaların gelişimi kamu yararına olacaktır. Bankalar, sosyal adaleti teşvik etmek ve yaygın erişimi sağlamak için genetik çeşitliliğe önem vermelidir.

Veri tabanı tasarımı dikkatli biçimde yapılarak uygun kişilerce erişimi teşvik edilmeli; öte yandan özel bilgilerin ifşa edilmesi kısıtlanmalıdır. Bütünleşik bir depo kurulması olasılığı pek mümkün olmayacağı için, depolama standartlarını ve üzerinde uzlaşılmış standart uygulama yönetmeliklerinin geliştirilmesini teşvik etmek amacıyla kemik iliği depo kayıtlarına veya kan bankası ortaklıklarına benzer, küresel ve yansız bir otoritenin varlığı önemlidir.

3.2 KLİNİK ÖNCESİ ÇALIŞMALAR

Klinik öncesi çalışmaların amacı (a) ürünün güvenirliliği için kanıt elde etmek ve (b) tedavi etkinliği için kavram kanıtı oluşturmaktır. Helsinki Bildirgesi ve Nürnberg Yasası gibi uluslararası araştırma etik ilkeleri, klinik çalışmalar öncesinde hayvan çalışmalarının gerçekleştirilmesini güçlü bir şekilde teşvik eder. İnsanlarda kök hücreleri içeren klinik çalışmalara başlamadan önce, araştırmacılar uygun in vitro ve/veya hayvan modellerinde ikna edici kanıtlar elde etmelidir. Burada temel olan ilke, klinik öncesi çalışmaların titizlikle tasarlanması, bağımsız bir şekilde raporlanıp gözden geçirilmesi ve klinik çalışmalar başlamadan önce düzenleyici gözetime tabi tutulmasıdır. Bu sayede çalışmaların bilimsel ve tıbbi olarak teminat altında olduğundan emin olunur.

Hücre temelli tedavilerin klinik öncesi çalışmaları kendine özgü zorluklar içerir. Bazı durumlarda belli bir tip hücrenin benzeri (homoloğu) bir başka türde bulunamaz. Bağışıklığı baskılanmış hayvan modelleri yararlı olsa da, bağışıklık sisteminin nakledilen hücreler üzerine olan etkisinin anlaşılmasına olanak vermezler. Nakledilen hücrelerin çok daha karmaşık olması ve nakilleri sonrasında öngörülemez şekilde değişime uğraması nedeniyle, hayvan modellerinde denenilen

hücre tedavilerinin insan üzerindeki etkilerinin anlaşılması küçük moleküllü ürünlere göre çok daha zordur.

3.2.1 GENEL DEĞERLENDİRMELER

Hayvan Refahı

Öneri 3.2.1.1: Kök hücre temelli tedavilerin klinik öncesi araştırmalarında hayvan modellerinin yoğun kullanımı göz önünde bulundurulduğunda, araştırmacılar üç ana ilkeye bağlı kalmalıdır: sayıyı azaltmak, protokolleri iyileştirmek ve mümkün olduğunca in vitro veya hayvanların kullanılmadığı deney modellerini kullanmak.

Ancak bu öneri deney tekrarları ya da yeterli istatistiksel güce erişmenin önünde bir engel oluşturabilir. Bu üç ilke hayvan deneylerinin sonuçları desteklemede gerçekten önemli adımlardır. Öte yandan, bu öneri in vitro veya hayvanların kullanılmadığı deney modellerinin klinik araştırmaları desteklemede yeterli olduğu şeklinde yorumlanmamalıdır.

Klinik Öncesi Çalışmaların Amaçları

Öneri 3.2.1.2: Erken faz insan çalışmalarının öncesinde tedavi güvenirliliğinin ve etkililiğinin titizlikle irdeleneceği klinik öncesi çalışmalar yapılmalıdır. Klinik çalışmanın başlatılabilmesi için klinik öncesi çalışmanın gücü çalışmanın getireceği riskler, yükler ve etik duyarlılığıyla orantılı olmalıdır.

Etkililik çalışmaları, insanda denemelere geçmek için bilimsel dayanak oluşturur. Hastalığı henüz ileri düzeyde olmayan gönüllülerdeki çalışmalar, invazif uygulama yöntemlerinin kullanılacağı durumlar ya da hücre temelli ürünün daha yüksek risk ve belirsizlik gösterdiği durumlarda, daha sıkı bir çalışma tasarımı ve raporlama standartları gerekir. Bununla beraber, bilimsel kaynakların sağduyulu kullanımı, gönüllülerde hastalığın ilerlemiş düzeyde olması veya ılımlı düzeyde bir riskin bulunması durumunda bile, çalışmalardan beklenen etkililiğin sağlam bilimsel kanıtlara dayandırılması anlamına gelir.

Çalışmanın Geçerliliği

Öneri 3.2.1.3: Güvenirliliğin ve etkililiğin sınındığı tüm klinik öncesi çalışmalar klinik fayda potansiyelini hassas, doğru ve tarafsız olarak ölçecek şekilde tasarlanmış olmalıdır. Özellikle, denemenin başlatılması için bilgi sağlayacak olan çalışmalar kendi içinde yüksek geçerliliğe sahip olmalıdır; klinik senaryoları temsil eden modeller içermeli ve bunlar tekrarlanabilir olmalıdır.

Klinik çalışmalarda olduğu gibi, klinik öncesi deneyler de gönüllülerin seçiminde ve yayınlamada yanlılık

dahil birçok taraflılık kaynağı ve karıştırıcı faktörle karşı karşıya kalır. Yıllardır, klinik araştırmacılar rastgele gönüllü seçimi (randomizasyon), kör sonuç değerlendirmesi ya da güç hesapları gibi teknikler kullanarak yanlılığın ve karıştırıcı faktörlerin etkilerini en aza indirmek için çalışmaktadır. Buna benzer yaklaşımlar klinik çalışmaları desteklemek için titizlikle tasarlanmış klinik öncesi çalışmalarda da uygulanmalıdır. Bugüne dek çok sayıda grup klinik çalışmaları desteklemek için klinik öncesi çalışma tasarlamış ve bir dizi standart belirlemiştir (Fisher et al., 2009; Henderson et al., 2013; Landis et al., 2012; Kimmelman et al., 2014). Temel tasarım ilkeleri şunları içerir:

- Araştırmacılar, çalışmaların yeterli istatistiksel güce sahip olduğundan emin olmak için yanlılık ve rastgele farklılıkları azaltmalı; gruplarda yer alacak kontrol ve gönüllüleri rastgele seçmeli, kör analiz yöntemlerini kullanmalı ve uygun durumlarda bir doz-yanıt ilişkisi kurmalıdır.
- Araştırmacılar ve fon sağlayıcılar, klinik öncesi çalışmaların klinik çalışma ortamını modellediğinden emin olmalıdır. Araştırmacılar hastalık fenotipini temel düzeyde tanımlamalı; hastalıkla uyumlu en uygun hayvan modelini seçmeli; klinik sonuçlarla en uyumlu olacak sonuç ölçütlerini kullanmalı ve tedavi etkinliğinin mekanizmasını destekleyici kanıtlar sunmalıdır.
- Araştırmacılar ve fon sağlayıcılar, hayvanlardaki etkilerin güçlü olmasını sağlamak amacıyla elde edilen bulguları mümkün olabiliyorsa bağımsız bir laboratuvar ortamında ve birden fazla hayvan modeli kullanarak çoğaltmalıdır.
- Araştırmacılar ve fon sağlayıcılar, bir çalışmanın keşfedici (hipotez üreten ya da temel bilim iddialarını kanıtlamak amacıyla olan) ya da doğrulayıcı (önceden belirlenmiş varsayımları ve protokolleri kullanan; sağlam iddiaları desteklemek için güçlendiren) olup olmadığını önceden belirlemeli ve rapor etmelidir. Klinik öncesi araştırmacılar ancak doğrulayıcı çalışmalara dayanarak klinik yararın olduğunu öne sürmelidir.

3.2.2 GÜVENİLİRLİK ÇALIŞMALARI

İnsan hücreleri "Bölüm 3.1, Hücre İşleme ve Üretim"de belirtilen koşullar altında üretilmelidir. Hücre gruplarının tanımlanması, istenmeyen hücre türlerinin olası bulaşı, hücrelerin çoğalma ve/veya anormal farklılaşmasını kontrol edecek uygun önlemler özen gösterilmesi gereken durumlardır. Özellikle uzun süre boyunca ve stresli koşullar altında kültürlenen hücreler anöploid, DNA yeniden düzenlenmesi, silinme ve diğer genetik/epigenetik değişiklikler gösterebilirler. Bu özellikler hücrelerde tümör oluşumu ve benzeri ciddi patolojilere yatkınlık kazandırır.

Hücrelerin Tanımlanması

Öneri 3.2.2.1: Klinik çalışmalarda kullanılacak olan hücrelerin olası toksik etkileri önce in vitro çalışmalarda değerlendirilerek ayrıntılı biçimde tanımlanmalı ve mümkünse klinikteki ve dokulardaki fizyolojik durumları hayvanlarda incelenmelidir.

Hematopoetik ve çok katlı epitel hücreleri dışındaki kök hücre ya da bunların türevlerinin infüzyonu veya nakli sonucunda ortaya çıkacak toksik etkiye ilişkin çok az klinik deneyim vardır. Bilinen ve beklenen risklere ek olarak (örneğin, akut infüzyon toksik etkisi, immün tepkimeler ve tümör gelişimi), hücre temelli girişimler ancak deneyimle saptanabilecek risklere sahiptir. Hücre temelli girişimlerle insanda ortaya çıkabilecek toksik etkilerin tümü hayvan modellerinde tam olarak yansıtmayacağı için, klinik öncesi analizlere ayrı özen gösterilmelidir. Bu bölüm, kök hücreler ya da onların türevlerine özgü olan toksik etkileri tanımlamaktadır.

Tümör Oluşturma Riskleri

Öneri 3.2.2.2: Hücrelere kültür sürecinde yoğun biçimde müdahale edilmiş, hücrelerin genetiği değiştirilmiş veya hücreler pluripotent düzeyde ise herhangi bir kök hücre temelli ürünün tümör oluşturma riski titizlikle değerlendirilmelidir.

Tümör oluşturma riskini değerlendirmek için oluşturulan plan ilk klinik denemeden önce gözden geçirilmeli ve onaylanmalıdır. Pluripotent kök hücrelerden elde edilen son ürün içinde kalan farklılaşmamış hücrelerin varlığını en aza indirmek ve bu hücrelerin uzun süreli hayvan çalışmalarında tümör oluşmasına neden olmadığını göstermek için bir planın hazırlanması gerekir.

Biyodağılım Çalışmaları

Öneri 3.2.2.3: Bölgesel veya sistemik enjekte edilmelerinden bağımsız olarak, araştırmacılar tüm hücre temelli ürünler için ayrıntılı ve hassas biyodağılım çalışmaları gerçekleştirmelidir.

Hücrelerin sistemik olarak verilmesi, vücutta kalıcı olma ve hatta çoğalma olasılığı nedeniyle araştırmacıya ilave sorumluluk getirir. Bu nedenle, araştırmacılar hücrelerin vücuttaki dağılımı, dokulara yerleşme, yayılma ve farklılaşma özelliklerini ve düzeylerini anlamalıdır. Nakledilen hücre gruplarının dokulara yerleşmesi, dokularda varlığını sürdürmesi ve daha sonraki göçlerinin görüntülenmesi ve izlenmesi için her zamankinden daha duyarlı tekniklerle desteklenen dikkatli biyodağılım çalışmaları, tedavi etkinliğinin yanı sıra istenmeyen etkileri yorumlamak için zorunludur. Kemirgen veya diğer küçük hayvan modelleri genellikle kök hücre temelli tedavilerin geliştirilmesinde gerekli bir adım olmakla birlikte, bu modeller sadece belli

başlı toksik olayları ortaya çıkarır. Büyük memeliler ve insanlar arasındaki pek çok önemli fizyolojik işlevin benzerlik göstermesi, yeni bir hücre tedavisinde hücresele biyodağılımın ve toksik etkinin en azından bir büyük hayvan modelinde test edilmesi gerekliliğini öne çıkarır.

İleride bu tür analizlerin yapılabilmesi için ilave histolojik değerlendirmeler veya organ bankalanması önerilir. Biyodağılım ve toksik etki çalışmaları ülkenin kanun ve yönetmeliklere bağlı olarak iyi laboratuvar uygulamaları (GLP) sertifikasına sahip olan bir hayvan tesisinde gerçekleştirilebilir.

Hücrenin farklı uygulama yolları – bölgesel ya da sistemik, homolog veya homolog olmayan / ektopik – farklı yan etkilere yol açabilir. Örneğin, kalp ya da beyin gibi organlara nakledilen hücreler, bizzat naklin kendisinden veya nakledilen hücrelerin hayati organlarda neden olabileceği hasardan doğan nedenlerle yaşamı tehdit edici istenmeyen etkilere neden olabilir. Özellikle hücre preparatlarının vücutta buldukları yerden alınıp bir başka vücut bölgesine nakledilmesi durumunda (örneğin, homolog olmayan kullanım), anatomik bölgeye özgü özelliklerin ve sistemik toksik etki olasılığının değerlendirmesi önemlidir.

İkincil Tedavi Bileşenleri

Öneri 3.2.2.4: Araştırmacılar yüksek riskli denemeleri veya çok bileşenli çalışmaları başlatmadan önce, tıbbi cihaz, ameliyat veya ikincil girişimler gibi olasılıkların güvenilirliğini güvenilirliğini ve optimizasyonunu sağlamalıdır.

Hücre temelli denemeler hücrelerin yanı sıra biyomateryallerin, yapı iskelelerinin uygulanmasını; tıbbi cihaz takılmasını ve bunun yanı sıra bağışıklığın baskılanması, doku elde edilmesi ve ameliyat gibi ilave girişimleri barındırabilir. Bu tür ikincil bileşenler, ek riskler getirebilir ve birbiriyle etkileşime girebilir. Vücut içine tamamının yerleştirildiği tıbbi cihazların kullanılması durumunda, cihaza özgü ek toksik etki çalışmasının yanı sıra hücrelerle cihazın birlikteliğinden ortaya çıkacak bütünleşik yapı üzerinde de toksik etkinin değerlendirilmesi dikkate alınmalıdır. Hücre temelli girişimlerde hastalar bağışıklık sistemini baskılayan veya hastalığın tedavisine özgü ilaç alıyor olabilir. Bu ilaçlar hücrelerle etkileşime girebilir. Araştırmacılar yüksek güvenliğin sorgulandığı durumlarda (örneğin, yüksek risk içeren çalışmalar) bu bileşenler arasındaki etkileşimleri sınamalıdır.

Uzun Süreli Güvenilirlik Çalışmaları

Öneri 3.2.2.5: Klinik öncesi araştırma yürütenler uzun dönemde ortaya çıkacak riskleri giderici, yeni ve öngörülemeyen güvenilirlik sorunlarını saptayıcı uygulamalar gerçekleştirmelidir.

Hücrelerin vücutta uzun süreli kalıcılığı ve hücre temelli bazı girişimlerin geri dönüşümsüz olma olasılığı göz önüne alındığında, hücrelerin hayvanlarda uzun süreli etkisinin araştırılması önerilmekte olup bu durum uzun süreli izlem gerektiren çalışmalarda şart koşulmalıdır. İzlemin süresi, çalışmada yer alması öngörülen hasta grubu için hayatta kalma beklentisiyle değişmelidir.

Kök Hücrelerin Toksik Etki Potansiyeli

Öneri 3.2.2.6: Araştırmacılar, düzenleyiciler ve değerlendiriciler, klinik öncesi toksikoloji çalışmalarının öngörü değerini artırmak için kök hücre temelli sistemlerin kullanımından yararlanmalıdır.

Hücre temelli sistemler veya yapay organlar sayesinde, kök hücre bilimi hayvan modellerine kıyasla insan fizyolojisini daha güvenli biçimde taklit edebilen toksik etki testlerine izin verir. Bu tür yaklaşımlar, hayvanlarda in vivo testlerin yerini almaları pek mümkün olmamasına rağmen, güvenilirlik güvenilirlik testlerinde hayvanların maruz kaldığı yükü azaltmak ve klinik öncesi güvenilirlik güvenilirlik çalışmalarının öngörü değerini arttırmak için önemli katkılar sağlar.

3.2.3. ETKİLİLİK ÇALIŞMALARI

Kök hücre temelli girişimlerin tedavi hedefleri göz önüne alındığında, klinik öncesi çalışmalar, tedavi etkisinin kanıtlarını bir hayvan modeli üzerinde söz konusu klinik duruma ve incelenecek dokunun fizyolojisine uygun olacak biçimde sunmalıdır. Hayvan modellerinden, hasta bireylerin dokularından ve/veya kültür ile elde edilen hücrelerin kullanıldığı mekanistik çalışmalar, hücresele tedavinin altında yatan biyolojik mekanizmayı tanımlamada ciddi öneme sahiptir. Ancak, özellikle hayvan modellerinde ve/veya insanda ciddi ve tedavi edilemeyen hastalıklarda aynı tür hücrenin etkililiği ve güvenilirliği güvenilirliği gösterilmiş ise denemelerin başlatılması için kök hücre nakli sonrasında biyolojik mekanizmaların tam olarak anlaşılması bir ön koşul değildir.

Denemelerin Başlatılması için Etkililiğin Kanıtlanması

Öneri 3.2.3.1: Klinik denemeler genelde, iyi tasarlanmış çalışmalarda klinik durumu öngören, klinik öncesi çalışmalardan elde edilecek güçlü kanıtlara dayandırılmalıdır. İnsanda benzeri hastalıklara karşı benzeri ürünlerin kullanıldığı durumlarda etkililiğe ilişkin kanıtlar elde edilemezse, klinik duruma ve doku fizyolojisine uygun hayvan modelleri kullanılmalıdır.

Hayvan modellerinde iyi irdelenmiş klinik öncesi testler, hücre tedavilerinin farklı farmakolojik özelliklere sahip olması nedeniyle kök hücre temelli yaklaşımlarda özellikle önemlidir. Klinik testlerden önce, klinik öncesi kanıtlar mümkün olduğunca aşağıdakileri ortaya koymalıdır:

- Etki mekanizması.
- Hücre temelli girişimin uygulanması için en uygun koşullar (örneğin; doz, eş girişimler, verilmiş yolu).
- Uygun hayvanlara veya söz konusu klinik denemeye benzeyen koşullarda uygulandığında hastalığı veya hasarı değiştirebilme durumu (bakınız; Bölüm 3.2.1.3, Çalışmanın Geçerliliği'nde tasarım ilkeleri).
- Hastalıkta sağlanan değişiklik veya hasar kontrolünün, klinik açıdan anlamlı düzeyde büyüklüğe ve süreye sahip olması.

Hücrelerde, kapsamlı ex vivo müdahale söz konusuysa ve/veya hücreler özellikle pluripotent kök hücrelerden elde edilmişse, hayvan modellerine şiddetle gereksinim duyulur. Buna karşın, hücrelerin, bulunduğu ortama göre davranıyor olması ve alıcının bağışıklık sisteminin yanıtlarındaki çeşitlilik nedeniyle, hayvan modelleriyle yapılacak klinik öncesi testlerin, doz veya nakledilen insan hücrelerinin alıcıda nasıl davranacağı gibi değişkenler konusunda ancak sınırlı bilgi verebileceği göz önüne alınmalıdır.

Bir ürünün insanlarda daha önce test edilmiş olana önemli ölçüde benzediği durumda, denemelerde elde edilen kanıtlar klinik öncesi kanıtlara olan gerekliliği azaltabilir.

Küçük Hayvan Çalışmaları

Öneri 3.2.3.2: Hücre temelli girişimlerin morfolojik, işlevsel iyileşme etkisinin ve biyolojik etki mekanizmalarının değerlendirilmesi ve girişimin uygulanmasını optimize etmek için küçük hayvan modelleri kullanılmalıdır.

Bağışıklığı yetersiz olan kemirgenler insan hücrelerinin nakil sonrası sonuçlarını, canlı doku içerisine yerleşmelerini, farklılaşmış hücrelerin stabilitesini ve kanser oluşturma riskini değerlendirmede özellikle yararlı olabilir. Belirgin kısıtlamaları bulunmasına karşın, insandaki hastalıkların farklı yönleri küçük hayvanlardaki modellemelerinde büyük doğrulukla tekrarlanabilir. Küçük hayvanlarda yapılacak olan çalışmalarda, büyük hayvan çalışmaları ve klinik denemelerde gerekecek olan hücre sayısı ve potansiye ilişkin değişkenleri belirlemek amacıyla standart potansi analizleri de kullanılmalıdır.

Büyük Hayvan Çalışmaları

Öneri 3.2.3.3: İnsan anatomisini veya patolojisini, küçük hayvan modellerinden daha iyi temsil ettiğine inanıldığı ve planlanan klinik araştırmalarda yer alacak gönüllülere yönelik risklerin yüksek olduğu durumlarda, kök hücre araştırmalarında büyük hayvan modelleri kullanılmalıdır.

Büyük hayvanlar, genellikle genetik olarak daha fazla çeşitlilik gösterdiği, anatomik olarak insana benzer

olduğu ve immün olarak yeterli oldukları için insan fizyolojisini daha iyi temsil edebilir. Büyük hayvanlar, klinik denemeler sırasındaki ilave girişimlerin (örneğin, immün adjuvan baskılayıcı ilaç tedavisi) veya cerrahi cihazların hücre ürünleriyle olan uyumluluğunu test etmede önemli fırsatlar sunar. Bunun yanı sıra, büyük hayvanlar üretim ölçeğinin büyütülmesi ve anatomik faktörlerin tedavi etkinliğini değiştirebileceği durumların (örneğin, yüke karşı oluşturulan bir modelde kemik, kıkırdak veya tendon) değerlendirilmesinde kullanılabilir.

İnsan olmayan primatlarda invazif çalışmaların gerekliliği her olgu için tek tek değerlendirmeli ve yalnızca araştırmaların yüksek risk yaratması beklendiğinde ve insan olmayan primatların, hücre temelli girişimler hakkında diğer modellerle elde edilemeyen bilgiler sağlanmasının beklendiği durumlarda gerçekleştirilmelidir. İnsan olmayan primatlarda yapılan tüm çalışmalar, hayvanların bakımı ve özel çevre koşullarının sağlanması konusunda uzmanlığı olan yetkin veteriner ekibinin yakın gözetiminde yürütülmelidir. Titizlikle hazırlanmış tasarımlar kullanılarak ve sonuçlar eksiksiz şekilde bildirilerek, hayvanların ıstırabını en aza indirmek ve çalışmanın bilimsel değerini en üst düzeyde yansıtmak için özen gösterilmelidir.

3.2.4 ŞEFFAFLIK VE YAYINLAMA

Öneri 3.2.4.1: Klinik öncesi çalışmalar fon sağlayıcılar, araştırmacılar ve klinik uygulayıcılar tarafından elde edilen kanıtların değerine ilişkin bağımsız gözlemci yorumlarına yer verecek şekilde ve tam olarak yayınlanmalıdır.

Klinik öncesi çalışmaların yayınlanması birçok amaca hizmet eder. Bu çalışmalar, klinik araştırma programlarının akran değerlendirmesinden geçirilmesini sağlar. Böylece araştırmalarda risk/yarar oranını artırır; çalışmadaki belirsizlikleri diğerlerine ulaştırarak kullanılan hayvanların ve ayraçların kullanımına atıfta bulunur; klinik araştırma sonuçlarının çok yönlü olarak yorumlanmasını sağlar ve klinik öncesi modellerin ve tanı testlerinin değerlendirilmesini mümkün kılarak daha etkin bir araştırma girişimini teşvik eder. Bununla birlikte, birçok çalışma klinik öncesi yayınların taraflılık içerdiğini göstermektedir (Sena et al., 2010; Tsilidis et al., 2013). Klinik öncesi çalışmalar - en azından bir gelişim programını destekleyen temel prensipleri ve hipotezleri doğrulamayı amaçlayanlar - test ettikleri hipoteze onaylamaları, onaylamamaları ya da bir sonuca ulaşamamalarından bağımsız olarak bütünüyle rapor edilmelidir. Bu konudaki kılavuzlar, yayınlanan bilginin ticari açıdan değerli bilginin açığa çıkarabileceğini öngörür ve bu nedenle fikri mülkiyetin uygun biçimde korunmasını sağlamak için gerçekçi bir gecikmenin de olabilmesine olanak tanır. Ancak klinik bir çalışmayı destekleyen klinik öncesi çalışmalar, ilk deneme raporundan önce yayınlanmalıdır. Hayvan çalışmaları, önde gelen biyomedikal dergiler tarafından onaylanmış ARRIVE (Hayvan Araştırması: İn Vivo Deneyleri

Raporlama) kriterleri gibi kabul gören standartlara göre yayınlanmalıdır (Kilkenny et al., 2010).

3.3. KLİNİK ARAŞTIRMA

Deneyssel girişimlerin de dâhil olduğu klinik araştırmalar, hücre temelli tedavilerin kliniğe uyarlanmasında büyük öneme sahiptir ve hakları ve refahı korunması gereken gönüllülerin katılımına gerek duyar. Hastalar, klinisyenler, klinik araştırmacılar, fon sağlayıcı kurumlar ve yasa yapıcıların aldıkları önemli kararlarda klinik araştırmalar ayrıca yol gösterici bilgiyi üretir. Bu bilgilerin bilimsel doğruluğu denetlenmelidir.

Fon sağlayıcı kişi ve kurumlar, araştırmacılar, ev sahibi kuruluşlar, gözlemci kurumlar ve düzenleyiciler klinik deneylerin etik kurallara uygun şekilde yürütülmesinin sağlanması için sorumluluk üstlenirler. Ayrıca, daha geniş araştırma gruplarının üyeleri, araştırmaların etik kurallara uygun şekilde yürütülmesini teşvik etme sorumluluğunu taşır. Tüm klinik araştırmalarda olduğu gibi, kök hücre temelli klinik çalışmaların etik kurallara göre tasarlanması ve yürütülmesi ve çalışmada yer alacak gönüllülerin korunması uluslararası kabul görmüş ilkelere dayanmalıdır (Sağlık, Eğitim ve Refah Bakanlığı, 1979; Avrupa Meclisi ve Avrupa Birliği Konseyi, 2001; Dünya Tabipler Birliği, 1964). Ciddi gereksinimler, klinik öncesinde elde edilen yeterli bilgi, bağımsız gözetim ve akran değerlendirmesi, kurallara uygun gönüllü seçimi, bilgilendirilmiş onam, çalışmada yer alan gönüllülerin izlemi, çalışmanın denetlenmesi, denemenin kayıt altına alınması ve raporlanmasını kapsar.

Yardımla üreme teknikleri gibi bazı girişimlerin, standart deney planına uymayacak özelliklere sahip olduğu için, yenilikçi bir sağlık hizmeti yöntemleri ve kayıtlarıyla yapılandırılarak değerlendirilmeleri daha iyi olur. Buna rağmen, bu tür yaklaşımlar önceden belirlenmiş ilkelere, bilimsel ve etik liyakat için bağımsız değerlendirme ve raporlama planı içermelidir. Yeni bir yardımla üremeye tekniğinin kliniğe uyarlanmasıyla ilgili çalışmalar, ideal olarak hem çok sıkı bir embriyo gözetimini (EMRO) hem de gönüllü değerlendirmelerini bir araya getirir.

Bunu izleyen alt bölümler klinik denemeleri, yenilikçi bakım hizmeti yöntemlerini ve gözlemsel çalışmaları içermektedir.

3.3.1 GÖZETİM

Araştırmada gözetimlerinin en genel amacı araştırmacının olasılıkla güvenli olmasını, gönüllülerin korunmasını, bilimsel ve tıbbi liyakatin gözetilmesini ve güvenilir veriler sunacak ve gerek bilimsel gerekse tıbbi bilgi birikimine katkıda bulunacak şekilde tasarlanmasını ve yürütülmesini sağlamaktır.

İleriye Yönelik (Prospektif) Değerlendirmeler

Öneri 3.3.1.1: Kök hücre temelli araştırmaların klinik uygulamalarını kapsayan tüm girişimler; geleceğe yönelik değerlendirmelere ve resmi izne tabi olmalıdır ve bağımsız gönüllü değerlendirme kurulları tarafından sürekli olarak izlenmelidir.

İleriye yönelik bağımsız değerlendirmeler ve izlem, desteğin kaynağına bakılmaksızın, insanlar üzerindeki araştırmalarda etik ilkelerinin korunmasını teminat altına alması açısından önemlidir. Uzman denetimi araştırmacının tasarımında tarafsızlığını bozabilecek parasal olan ve olmayan çıkar çatışmalarını en aza indirmeye, gönüllülerin hakları ve refahıyla araştırmacının amaçlarının uyumluluğunun en yüksek düzeye çıkarılmasına yardımcı olabilir ve geçerli bilgilendirilmiş onam geliştirilmesine katkıda bulunur.

Araştırmacının bağımsız olarak incelenmesi ödenek sağlayan kuruluşların, akran değerlendirmecilerinin, embriyo ve embriyonik kök hücre araştırmaları denetim kurumlarının, veri ve güvenilirlik izleme kurumlarının dâhil olduğu diğer gruplar tarafından da gerçekleştirilebilir. Bu grupların gerekli değerlendirmelerini ve gözetimlerini yürütmek için bilimsel, tıbbi ve etik uzmanlıklarına sahip olmaları çok önemlidir. Araştırmacılar, kök hücre temelli bir araştırmaya başlamak için öncelikle yerel ve ulusal düzenlemeleri izlemeli ve bunlara uymalıdır.

Klinik Araştırmaların Uzman Değerlendirmesi

Öneri: 3.3.1.2: Kök hücre temelli araştırmaların değerlendirme süreci, protokollerin mutlaka bağımsız uzmanların onayından geçmesini sağlamalıdır; bu uzmanlar, a) klinik denemelere temel oluşturan in vitro ve in vivo elde edilmiş klinik öncesi çalışmaları değerlendirebilen, b) bir klinik çalışmayı tasarlamayı bilen, planlanan analiz sonlandırma noktalarının yeterli olup olmadığına karar verebilen, istatistiksel değerlendirme yapabilen ve hastalıklara özgü konularda gönüllülerin korunması yönünde bilgi sahibi olan kişilerdir.

Akran değerlendirmesi kök hücre temelli klinik denemelerin, sağlık alanında yeni ve önemli bilgilerin elde edilmesine veya yeni gelişmelere öncülük etmesi konusunda da görüş bildirmelidir. Kök hücre temelli yeni girişimlerin yerleşik kullanıma sahip tedavilerle karşılaştırılması ve ortaya çıkacak değerlerin irdelenmesi değerlendirme sürecinin önemli bir parçasıdır. Eğer mümkünse, akran değerlendiriciler önerilen projeyi destekleyen kanıtların sistematik biçimde gözden geçirilmesiyle bilgilendirilmelidir. Eğer karar, konuyla ilgili yazılı kaynak olmadığı için sadece uzman görüşüne dayanarak veriliyorsa, bu durum söz konusu klinik çalışmayla ilgili öneriler bölümünde açıkça tanımlanmalıdır.

3.3.2 KLİNİK ARAŞTIRMADA YÜRÜTME STANDARTLARI

Kanıtların Sistematiik Olarak İncelenmesi

Öneri 3.3.2.1: Klinik denemelerin başlatılması, girişimi destekleyen kanıtların sistematiik olarak değerlendirilmesiyle desteklenmelidir.

Her hangi bir araştırmanın sürdürülmesi konusunda karar verilebilmesi için, mevcut bilimsel kanıtların sistematiik olarak değerlendirilmesi sağlanmalıdır. Bu değerlendirme en azından hayvan çalışmalarında söz konusu girişimin denendiği yayınların sistematiik bir şekilde analizini; aynı zamanda varsa yayınlanmamış çalışmaları da içermelidir. Erken faz çalışmaları için sistematiik değerlendirme çoğunlukla temel ve klinik öncesi girişimlerin irdelenmesini, geç faz çalışmaları için ise klinik kanıtları kapsamalidir. Sistematiik değerlendirmeye, benzer girişim stratejilerin test edilmesini içeren bulgulara erişilmesi ve bunların irdelleyen bilgiler de eklenmelidir. Denemeye ilişkin hazırlanmış broşürler, sistematiik değerlendirmeden alınmış bilgileri yansız şekilde özetlemelidir.

Risk-Fayda Yarar Analizi

Öneri 3.3.2.2: Riskler tanımlanmalı ve en aza indirilmeli, bilinmeyen risklerin olabileceği öngörülmesi, toplumda ve gönüllülerde ortaya çıkacak potansiyel yararlar önceden tahmin edilmelidir. Çalışmalar, risk-fayda yarar dengesi uygunluğuna göre yönlendirilmelidir.

Riski en aza indiren ve mevcut bilimsel sorulara uygun yanıtı bulmak için en az sayıdaki gönüllüyü kapsayan etkin düzenlemeler kullanılmalıdır. Riskleri en aza indirmek için, çalışmaya lisans almadan önce çalışmaya gönüllü kaydetme ölçütleri, riski artırabilecek veya risk-fayda dengesini değiştirebilecek eşlik eden olası hastalıkların dikkate alınmasıyla tasarlanmalıdır. Test edilen tedavi yaklaşımının güvenilirliği ve etkililiği konusundaki mümkün olan en yüksek bilginin elde edilmesi için benzer çalışmalar yapılmalı; ancak bu yaklaşımlar çalışmaya katılacak olan gönüllüleri aşırı yüke maruz bırakmamalıdır.

Onam Veremeyen Gönüllülerde Araştırma

Öneri 3.3.2.3: Geçerli bilgilendirilmiş onam veremeyecek gönüllülerde herhangi bir girişim denenirken, girişimden kaynaklanan riskler tedavinin öngörülen etkinliğini aşmadığı sürece, çalışma prosedürlerine bağlı risk minimum riskten biraz daha fazlasını aşmayacak düzeyde tutulmalıdır.

Kök hücre temelli klinik denemeler sıklıkla, geçerli bilgilendirilmiş onam veremeyecek olan, ileri düzey merkezi sinir sistemi hastalığına sahip kişi ya da çocukları kapsar. Böyle kişiler kendi menfaatlerini

araştırma risklerinin üstünde tutamadıkları için ek bir korunmaya gereksinim duyarlar. Bu öneri, biyodağılımı belirlemek için doku biyopsileri, taklit (sham) işlemleri ya da tedavi verilmeyen dönemde standart uygulamanın geri çekilme yanıtının izlenmesi gibi tedavi gerekçesinin bulunmadığı durumlardaki risklerle ilişkilidir. Bu tür işlemler, geçerli bilgilendirilmiş onam veremeyecek kapasitedeki gönüllü hastalarda, minimal riskin üzerinde küçük bir artış sınırını geçmemelidir. Ayrıca, bu düzenlemeler çerçevesinde, gönüllülerin onayı mümkün olan her durumda alınmalıdır. En düşük riskin tanımı yargı önünde değiştiği için, araştırmacılar yerel gönüllü değerlendirme kurullarının tanımladığı kurallara sadık kalmalıdır; aksi takdirde, en düşük riski "rutin tıbbi veya psikolojik muayeneye ortaya çıkacak risklerden daha büyük olmayan" şeklinde tanımlamalıdır.

Araştırma için çocuklardan bilgilendirilmiş onam ve/veya onay almak kök hücre çalışmalarına özgü değildir. Bu nedenle, çocuklar üzerinde yürütülecek olan çalışmalar, bu türde araştırmalar için kabul görmüş etik ve yasal ölçütler çerçevesinde yapılmalıdır.

Denemelerin Hedefleri

Öneri 3.3.2.4: Kök hücre temelli girişimler sonuçta klinik olarak mevcut tedavilerle rekabet edebilen ya da onlardan üstün veya kendine özgü tedavi gereksinimlerini karşılayan amaçlara sahip olmalıdır. Klinik olarak rekabet edebilmek, mevcut tedavilerin yapısıyla ilgili bazı yükler yarattığı ve kök hücre temelli girişimlerin güvenliğinin ve etkinliğinin ortaya konması halinde bu yüklerin ortadan kaldırılabileceği hususunda mantıksal kanıtlara sahip olmayı gerektirir.

Gönüllülerin Seçimi

Öneri 3.3.2.5: Klinik kök hücre araştırmalarına katılan bireyler, bu araştırmanın sonuçlarından faydalanabilecek durumda olan topluluklardan seçilmelidir. Gruplar veya kişiler, makul gerekçeler olmadan klinik kök hücre araştırmaları dışında bırakılmamalıdır. Bilimsel olarak uygun olduğu sürece, araştırmalar erkekleri olduğu kadar kadınları ve farklı ırk ve/veya etnik kökene sahip azınlıkları kapsamaya çalışmalıdır.

İyi tasarlanmış klinik denemeler ve etkin kök hücre temelli tedaviler hastaların ekonomik durumlarına, sigorta kapsamına ve ödeme güçlerine bakılmaksızın erişilebilir olmalıdır. Kök hücre temelli klinik denemelerde, fon sağlayıcılar ve sorumlu araştırmacılar yeterli desteği bulabilmek için çaba sarf etmelidir. Böylece, çalışma için uygun olan gönüllülerin katılım payını (proje maliyetini) karşılamaya gücü yetmemesi nedeniyle çalışma dışında bırakılması engellenmiş olur.

Mevcut bilimsel bilgi birikimi göz önüne alındığında, fetüs için olası riskleri bilinen kök hücre klinik araştırmalarında gebe kadınları çalışma dışında tutmak

haklı bir gerekçe olabilir. Benzer bir şekilde, karar verme yetkinliğini olumsuz yönde etkilemediğinin varsayıldığı bir durumda bile, klinik araştırmalar karar veremeyen kişilerden çok karar verebilecek olanları çalışmaya kaydetmelidir. Ancak bu tür kararlar, özel girişimlerin riskleri ve yararları hakkında daha fazla bilgi edindikçe tekrar gözden geçirilmelidir. Araştırmacılar ileri faz veya onay sonrası klinik çalışmaları yürütürken tedavi yanıtları ile cinsiyet, ırk ya da etnik köken arasındaki ilişkileri gözden geçirmek için plan, tasarım, analiz ve raporlama yapmalıdır.

Bilgilendirilmiş Onam

Öneri 3.3.2.6: Bilgilendirilmiş onam olası gönüllülerden ya da onların yasal olarak yetkilendirilmiş temsilcisinden (vasisinden) alınmalıdır. Çalışma süresince araştırma girişiminin risk ve yararlarında önemli değişiklikler ya da alternatif tedaviler ortaya çıkarsa gönüllülerin onayı yeniden alınmalıdır.

Kültürel olarak uygun şekilde hazırlanmış, katılımcının kendi rızasıyla verdiği bilgilendirilmiş onam, klinik araştırmaların etiğe uygun olarak yürütülmesinde ve gönüllülerin korunmasında gerekli bir bileşendir. Gönüllüler çalışmaya katılmanın kendi istekleri doğrultusunda olduğu; tedavilerinin devamı için sunulan bu çalışmaya katılmalarının zorunlu olmadığı ve çalışmaya katılma ya da katılmamanın mevcut klinik bakımlarına engel olmadığı konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca onam görüşmeleri sırasında, tedavinin bir kez başladıktan sonra geri alınamayacağı, ancak gönüllülerin herhangi bir yaptırım olmaksızın onamını geri çekmekte özgür oldukları vurgulanmalıdır. Aşağıdaki bölümlerde erken faz klinik denemelerine özgü onam zorlukları ele alınmıştır.

Onam Kapasitesinin Değerlendirilmesi

Öneri 3.3.2.7: Bilinci etkileyen bir hastalığı veya koşulu olan yetişkin gönüllülerden onam almadan önce, onam verebilme yetkinlikleri biçimsel olarak değerlendirilmelidir.

Karar verme yetkinliğinden yoksun olan ya da karar verme yetkinliğini olumsuz etkileyebilecek tıbbi durumlar, kök hücreleri içeren potansiyel biyomedikal gelişmelerin dışında bırakılmamalıdır. Aynı zamanda, onam veremeyecek olan hastaların savunmasız olduğu unutulmamalıdır. Böyle durumlarda, araştırma konusunda vekaleten karar vermek üzere bilgilendirilmiş ve yetkilendirilmiş olan vasilerini veya vekillerini de içine katarak, çalışmaya alınacak gönüllülerin yasaların izin verdiği ölçüde diğer yöntemlerle koruma altında tutulması sağlanmalıdır. Bakınız, Öneri 3.3.2.3.

Kişisel Gizlilik

Öneri 3.3.2.8: Araştırma ekibi gönüllülerin kişisel bilgilerini korumak zorundadır.

Gizlilik birçok durumda önemli bir husustur. Bunun da ötesinde, tıbbi bakım ve araştırmalarda gizliliğin korunması hususunda uzun süredir mevcut olan mesleki bir zorunluluk söz konusudur. Birçok kök hücre temelli girişimin kamuoyunda bilindiği varsayılarak, gönüllülerin kişisel bilgilerini korumak konusunda önlem almak araştırma ekibi için son derece önemlidir. Örneğin araştırma verilerine erişim, çalışma personeli, gözetim kurumları ve bu verilerin incelenmesi konusunda yasal hakka sahip olan kurumlarla sınırlandırılarak güvenli bir şekilde saklanmalıdır.

Hasta Tarafından Karşılanan ve Katılmak İçin Para Ödenen Klinik Denemeler

Öneri 3.3.2.9: Hasta tarafından karşılanan ve katılmak için hasta tarafından para ödenen klinik denemeler doğruluk kadar bilimsel liyakatin, eşgüdümün ve gereken önceliğin sağlanması konusunda çeşitli unsurları da beraberinde getirir. Dolayısıyla, bu parasal düzenlemeler, bu rehberde ana hatlarıyla çizilen ilkeleri benimsediğinde kullanılmalıdır. Bu ilkeler; araştırma projesinin eşgüdümünün, şeffaflığının ve hasta refahının titizlikle çalışın, bağımsız bir izleme kurumu tarafından denetlenmesini ve onaylanmasını öngörür.

Hastalar en az iki temel koşulda deneme maliyetinin karşılanmasına katılabilirler. Hasta tarafından karşılanan denemelerde, hastalar genellikle girişim için gerekli desteği vakıf ve diğer bağımsız özel kuruluşlar aracılığıyla sağlar. Katılmak için hastanın para ödediği klinik denemelerde, hasta araştırmaya alınmak için ödeme yapar veya kök hücre temelli bir girişimin kendi üzerinde denemesi için para öder.

Hasta tarafından karşılanan, tek veya grup şeklinde bir araya gelen bireylerin, kamu ve sanayi kuruluşlarının üstlenmekte isteksiz olduğu durumlarda araştırma sürecine ve maliyetlerine doğrudan dahil olması için fırsatlar sunar. Ancak, bu yöntemle desteklenen araştırmalar bir dizi etik ve yasal sorunları beraberinde getirir; örneğin bu tür çalışmalarda hastalar çalışmanın bilimsel geçerliliği ve hasta refahını sağlayacak olan çalışmaya uygunluk kriterleri ve kişilerin karşılaştırma koluna rastgele atanması gibi tasarım özelliklerini ortadan kaldırmak için baskı oluşturabilirler. Araştırmaya destek sağlayan hastalar, bilimsel değeri olan protokolleri bilimsel bakımdan şüpheli olanlardan ayırt etme konusunda gereken uzmanlığa da sahip olmayabilir. Bunun da ötesinde, başarılı girişimlerde fikri mülkiyet hakkı konusunda kafa karışıklığı ortaya çıkabilir. Son olarak, hasta tarafından desteklenen çalışmalar araştırmaların daha ümit verici bir boyuta geçmesini sağlayacak olan araştırma personeli gibi kaynakları farklı bir yöne

doğru yöneltebilir.

Katılmak için hasta tarafından para ödenen klinik denemeler, tasarımın güvenilirliği ve araştırmanın yürütülmesiyle ilgili benzer kaygıları beraberinde getirir. Hasta grupları genelde araştırmaya güçlü bir uyum gösterebilirken araştırmaya dâhil olmak isteyen bazı hastalara bu uyumu göstermeyebilir. Dolayısıyla ödeye yapan hastalar, iyi tasarlanmamış ya da yeterince kabul görmemiş çalışmaların başlaması konusunda bir baskı oluşturabilir. Daha geleneksel akran değerlendirmesi mekanizmasıyla destek almış ve hâlihazırda araştırmalarını sürdüren kişilerden araştırma takımı oluşturulurken, bu durum araştırma için gerekli bütçe kaynağının bulunmadığı hastaların aleyhine dönüşebilir. Benzer şekilde, sadece kaynak bulabilenlerin çalışmaya katılabileceği düşünüldüğünde katılmak için paranın hasta tarafından ödendiği klinik denemelerde taraflılık konusunda bir dizi sorun ortaya çıkabilir. Gönüllülerin denemeye katılma payını doğrudan ödediği bu durumlarda ortaya bir iş modeli çıkar ki, bu durum kanıtlanmamış ve etkin olmayan kök hücre temelli girişimlerin para karşılığı hastaya uygulanmasına yol açabilir.

Hasta tarafından karşılanan ve hastanın katılmak için para ödendiği klinik denemeler gerekli bazı protokollerle düzenlenir. Bu protokoller; bilimsel gerekçe, öncelik ve tasarım konusunda bağımsız uzman değerlendirmesi sürecinden geçen düzenlemeleri içerir. Hasta topluluklarından gelen girdiler araştırma sürecine büyük oranda katkı verirken araştırmanın, sağduyulu biçimde yürütülmesi ve raporlanması için bağımsız gözetim zorunludur.

3.3.3 ERKEN FAZ DENEMELERİNE ÖZGÜ KONULAR

Erken faz denemeleri umut verici kök hücre temelli girişimlerin etkilerinin ve yöntemlerinin insanlar üzerinde ilk değerlendirmelerine olanak sağlar. Bu tür girişimler aynı zamanda insanların kanıtlanmamış bir girişimle ilk kez karşı karşıya kalması anlamına gelir. Kök hücre temelli girişimlerin erken faz çalışmalarının yüksek düzeyde belirsizlik içermesi sebebiyle araştırmacılar, fon sağlayıcılar ve izleyiciler denemelerin başlaması için gereken klinik öncesi kanıtların yeterliliği konusunda oldukça farklı görüşlere sahip olabilir.

Erken Faz Denemelerinde Onam

Öneri 3.3.3.1: Kök hücre temelli girişimlerde, özellikle erken faz denemelerinde, yani lisans öncesi aşamada gerçekleştirilen onam alma sürecinde, araştırmaya katılanların çalışmadan elde edilecek yararlar ve terapötik fayda konusundaki yanlış algılarının giderilmesine özen gösterilmelidir.

Kök hücre temelli girişimlerle ilgili erken faz denemeleri standart tedavi seçeneklerinin tükendiği

durumlarda gönüllüleri çalışmaya katılmaya yönlendirebilir. Yakın zamanda yaşamında önemli bir tıbbi değişiklik olmuş kişiler için bu tür tedavilere katılmak önemli bir seçenek olabilir. Bu kişiler, deneysel girişimlerin sunucunda elde edilecek faydaları abartabilirler ("tedavinin yanlış tahmin edilmesi"), çalışmaya katılma gerekçelerini gözden kaçırabilirler, araştırma prosedürüyle tedavi prosedürü arasındaki sınırı çizemeyebilirler ("tedavinin yanlış algılanması"). Bu nedenle, araştırmacılar bilgilendirilmiş onamın geçerli olduğundan emin olmak için bu süreçlerde özel çaba göstermelidir. Kabul edilen yaklaşımlar şunlardır:

- Araştırma ekibi içinde yer almayan bağımsız bir kişinin bilgilendirilmiş onam görüşmelerini yürütmesi.
- Erken faz çalışmalarında çalışmaya katılacak olan gönüllülere hedeflenen tedavi etkinliğinin son derece sınırlı olduğunun açıklanması.
- Gönüllülerin onamları alınmadan önce çalışmanın ana hatlarını kavrayıp kavramadıklarının sınanması.
- Onam görüşmeleriyle kabulü arasına bir "bekleme süresi" bırakılması.
- Tedavinin faydasını çağrıştıracak bir ifadenin kullanımından kaçınılması; örneğin tedavi yerine etken ya da hücre gibi sözcüklerin kullanılması.
- Onam formlarının eğitici olan ek belgelerle desteklenmesi.

Erken faz denemelerinde onam formu hazırlamak için gerekli kaynaklar Ulusal Sağlık Enstitüsü Biyoteknoloji Etkinlikleri Ofisinde bulunabilir (Ulusal Sağlık Enstitüsü, 2014).

Test Yapma Hızı

Öneri 3.3.3.2: Daha fazla tedavi etkinliği sağlama potansiyeli olsa bile, daha yüksek riskli çalışma koşullarına geçmeden önce yeni bir stratejinin ilk denemeleri genellikle daha düşük risk koşulları altında gerçekleştirilmelidir.

Daha agresif yöntemlere geçmeden önce riski artırmak, araştırmacılara teknikleri deneme ve iyileştirme olanağı sağlar. Riski artırmak aynı zamanda kök hücre temelli girişimlerin geliştirilmesine olan güveni zayıflatabilecek ciddi durumların ortaya çıkma olasılığını en aza indirmeyi sağlar. Araştırmacılar genellikle düşük dozda başlamalı, daha düşük riskli uygulama yöntemleriyle, daha az agresif olan ek girişimleri kullanmalı ve testleri aşamalı olarak uygulamalıdır. Aşamalı testler, çalışmaya alınacak ilave gönüllülerde olası risklerin ortaya çıkmasından önce sonuçların ve deneyimlerin dikkatlice gözden geçirilmesi fırsatını verir. Araştırmacılar genellikle yöntem ve güvenliğin geçerliliğini hastalığının başlangıç aşamasındaki gönüllülerde denemeden önce, hastalığı

ilerlemiş olan gönüllülerde denetlemelidir. Yine de, hastalığı ilerlemiş bireylerin ilk değerlendirmelerinde, hastalığın hedefine ve uygulama şekline bağlı olarak bir hücre ürününün uygun olmayabileceği durumlar söz konusu olabilir.

Bilimsel Değeri Azami Düzeye Çıkarmak

Öneri 3.3.3.3: Araştırmacılar erken faz denemelerinde bilimsel değeri en üst düzeye çıkarmak için önlemler almalıdır.

Erken faz denemelerinde test edilen girişimlerin çoğu sonuçta güvenilirlik ve etkililik göstermez. Ancak, başarısız kliniğe uyarılma çabaları bile kök hücre temelli girişimlerin geliştirilmesinde oldukça değerli bilgi zenginliği sağlar. Erken faz denemeleri yürüten araştırmacılar öğrendiklerini en yüksek düzeye çıkarmada birçok adım atmalıdır. İlk olarak, eğer mümkün ise doz etkilerinin ve etki mekanizmaların tanımlandığı çalışmalar tasarlanmalıdır. Bu çalışmalar, hücrelerin hedefe ulaşımını ve hedefteki dokuya yerleşip yerleşmediğini belirlemeye yardımcı olur. İkinci olarak, standart analizler, sonlandırma noktaları ve yöntemler kullanılmaya çalışılmalıdır. Bunlar istatistiksel olarak yeterli güce sahip olmayan bu tür denemelerin sonuçlarını kıyaslama olanağı sağlar (bakınız Öneri 5.1). Üçüncü olarak, araştırmacılar denemeleri, yöntemleri ve ilave analizleri eksiksiz yayınlamalıdır. Çalışmalar, erken faz denemelerinin birçok açıdan eksik yayınlandıklarını göstermektedir (Camacho et al., 2005; Freeman and Kimmelman, 2012). Son olarak, araştırmacılar kaynakların izin verdiği ölçüde dokuları saklamalı ve/veya ölüm gerçekleştiğinde otopsi yapmak için izin almak amacıyla gönüllüler ya da yakınlarıyla temas kurmalıdır (bakınız Öneri 3.3.5.3).

3.3.4 GEÇ FAZ DENEMELERİNE ÖZGÜ KONULAR

İleri faz denemeleri klinik kullanımda kesin kanıtların bulunmasını amaçlar. Bu durum çok sayıda gönüllüde, beklenen yararın klinik ölçümlerinin kullanılması, klinik açıdan daha uygulanabilir ve uzun döneme ilişkin yanıtların izlenmesiyle gerçekleştirilir. Geçerli klinik sonuçları ortaya çıkarma gücünü korumak amacıyla, geç faz denemelerinde genellikle rastgele seçim (randomizasyon) ve kıyaslamalı gruplar (birden fazla kollu çalışma) kullanılır. Kök hücre temelli girişimlerde çok kollu çalışmalar için hasta seçimi kendine özgü etik sorunlar ortaya çıkarır.

Karşılaştırma Gruplarının Seçimi

Öneri 3.3.4.1: Klinik araştırmalar, yeni kök hücre temelli girişimlerle yerel insan gruplarında hâlen uygulanabilir olan veya makul bir şekilde uygulanabilir hale

getirilebilecek en iyi bilinen tedavi yaklaşımları arasında kıyaslama yapabilmelidir.

ISSCR, bölgesel sağlık standartlarının önemli ölçüde farklı olduğu kök hücre araştırmalarının uluslararası bir çaba olduğu gerçeğini tanıır. Bölgesel olarak mevcut sağlık hizmeti kalitesini belirleyen geçerli faktörler dikkate alınarak, belirli bir bölgede en iyi ve en uygun bakımın yapılabilmesi için gerekli özen gösterilmelidir. Denemeler sadece bir ülkedeki hastalara yarar sağlamak amacıyla o ülkedeki fon sağlayıcı kuruluş tarafından bir başka ülkede yürütülmemelidir. Benzer şekilde, denemeler yalnızca düzenlemelerin yokluğu ya da zayıflığı nedeniyle bir başka ülkede yapılmamalıdır. Onaylanan bir tedavi denemesinin var olan sağlık sistemiyle uyum içinde olması ya da söz konusu denemeye özgü geliştirilmiş bir sistem yoluyla klinik araştırmaların gerçekleştirildiği toplum tarafından ulaşılabilir olması beklenmelidir. Bununla beraber, söz konusu araştırma, yürütüldüğü ülkenin sağlık gereksinimlerine yanıt vermelidir. Örneğin, yeni kök hücre temelli denemelerde karşılaştırma kollarının yer aldığı klinik araştırmalar, yerel insan grubu için halen mevcut olan en iyi tedavi yaklaşımlarıyla karşılaştırılmalıdır.

Plasebo ve Taklit (Sham) Grupları

Öneri 3.3.4.2: Bir tıbbi durum için etkin bir tedavinin olmadığı ve kök hücre temelli girişimin invazif olduğu durumlarda, söz konusu girişimin güvenilirliğine ve geçerliliğine ilişkin bir miktar deneyimin kazanıldığı durumlarda hücreleri plasebo veya taklit gruplarında test etmek uygun olur.

Eğer erken faz denemeleri etkililik ve güvenilirlik konusunda olumlu bir tablo çiziyorsa, denemenin ileri aşamalarında plasebo veya taklit gruplarıyla kıyaslamak bilimsel olarak geçerli sayılabilir. Bu tür durumların tümünde, kontrol grubunun seçimi açık bir şekilde gerekçelendirilmelidir.

Kök hücre temelli girişimlerin titiz ve dahili bir şekilde değerlendirilmesi, taklit prosedürlerinin karşılaştırma kolları olarak kullanıldığı randomize denemeleri gerektirebilir. Ancak taklit işlemleri bazı gönüllüler için sıkıntı verici olabilir ve onlara doğrudan bir faydası yoktur. Karşılaştırma kolları olarak taklit gruplarının kullanımı yalnızca çalışmanın dahili geçerliliğinin söz konusu olduğu durumlarda; çalışma yeterince güçlü ise veya araştırmacılar en az invazif taklit seçeneğini kullanarak olumsuzlukları en aza indirebilmişlerse uygun olur. Bunun yanı sıra, geçerli olduğu varsayılan taklit işlemlerinin sağlayacağı üstünlüklerin, araştırma gönüllülerinin ya da denetleyenlerin kör olmadığı etkenler gibi protokol hatalarıyla değişmeyeceği garanti altına alınmalıdır. Bundan bağımsız olarak, plasebo ve taklit işlemleri söz konusu klinik durumda uyumlu olmalı ve minimum riskten daha büyük risk taşımamalıdır; çünkü minimal risk hastaların çalışmaya

KANITLANMAMIŞ KÖK HÜCRE TEMELLİ GİRİŞİMLERİN PAZARLANMASI KONUSUNDA UYARI

ISSCR, kanıtlanmamış kök hücre temelli girişimleri, özellikle bir ticari faaliyet olarak gerçekleştiriliyorsa, bu belgedeki ve ilgili yasalardaki kurallara uygun olmayan klinik araştırmaları veya tıbbi yenilikleri kınar. Bilim insanları ve klinisyenler, meslek etiği esas gereğince bu tür faaliyetlere katılmamalıdır. Birçok tıbbi durum için hâlihazırda pazarlanan ve etkin olduğu varsayılan “kök hücre tedavileri”nin rutinde ve ticari olarak kullanımında henüz yeterli güvenilirlik ve etkililik kanıtı yoktur. Bu tür işlemlerden sonra ciddi istenmeyen olaylar bildirilmektedir. Kök hücre temelli girişimlerin çoğunun uzun dönemdeki güvenilirliği henüz belirlenmemiştir. Kanıtlanmamış kök hücre tedavi girişimlerinin erken ticarileştirilmesi; yanı sıra kök hücre içeren veya bunlara etki eden ürünlerin uygun olmayan koşullarda pazarlanması sadece hastaları risk altına sokmakla kalmaz, aynı zamanda kök hücre camiası için en ciddi tehditlerden birisini oluşturur; çünkü alanın itibarını tehlikeye atabilir, bilimsel ve klinik gelişmenin gerçek durumu hakkında karmaşaya neden olabilir. Devlet otoriteleri ve meslek örgütlerinin, kök hücre temelli tıbbi girişimlerin ticari kullanıma sokulmasına ilişkin yönetmelikleri belirlemeleri ve uygulamaları şiddetle teşvik edilir.

katılmasıyla ortaya çıkan toplam riskle orantılı olarak artar.

Araştırmacılar bilgilendirilmiş onam aşamasında plasebo ve taklit işlemlerinin kullanımının açıklanması konusunda özellikle özen göstermeli; hastaların klinik fayda sağlayabilecek bir tedavi alabileceklerini anladıklarından ve kabul ettiklerinden emin olmalıdır.

3.3.5. ARAŞTIRMAYA KATILAN GÖNÜLLÜLERİN VE ARAŞTIRMANIN İZLENMESİ

Veri İzlemi

Öneri 3.3.5.1: Klinik çalışmalarda bağımsız bir veri izleme planı gereklidir. Uygun olduğunda, önceden belirlenmiş zamanlarda veya gerektiği durumlarda toplu güncellemeler yapılmalıdır. Bu gibi güncellemeler, duruma göre istenmeyen etkilerin raporlanmasını ve istatistiksel analizlerin sürekliliğini içermelidir. Veri izlemeyi yapan personel ve komiteler araştırma ekibinden bağımsız olmalıdır.

Güvenilirlik ve klinik yanıt elde edildiğinde, kişi sayısı azaldığında ya da yeni tedaviler ortaya çıktığında risk/yarar dengesi klinik araştırmanın seyri esnasında değişebilir. Bu durum özellikle belirsizliğin yüksek olduğu ve hızla gelişen bilimsel bilgi birikimi olan kök hücre alanındaki klinik deneme girişimleri için geçerlidir. Kök hücre temelli klinik denemeler süresince gönüllülerin refahı dikkatle izlenmelidir. Risk/yarar dengesinin uygunsuz olması halinde çalışmaya ara verilir. Gönüllülere, çalışmaya devam eden katılımlarını ciddi şekilde etkileyebilecek olan kendileri, araştırma veya girişim hakkındaki yeni bilgiler sunulmalıdır.

Uzun Dönem İzlem

Öneri 3.3.5.2: Deneysel kök hücre temelli girişimlerin doğası gereği, nakledilen hücresel ürünlerin etkinliğinin devam ediyor olma olasılığı nedeniyle gönüllülerin uzun

dönemde sağlık izlem sürecinden geçmeleri önerilmelidir. Devam eden araştırmalarda yer alan gönüllülerin kişisel bilgilerinin korunması için ilave önlemler alınmalıdır. Gönüllülerin fiziksel ve psikolojik refahının sağlanması için araştırmadan çekilmesi kurallara uygun şekilde yapılmalıdır.

Uzun dönem izlem, geç ters etkilerin ortaya çıkmasını ve etkililiğin sürekliliğini izleme fırsatı sağlar. Ancak uygulamadaki gerçekler göz önüne alındığında, uzun dönem izlemlerin yürütülmesi zorlayıcı olabilir. Araştırmacılar, araştırma gönüllüleriyle teması sürdürmede yöntemler belirlemeli ve gerekirse geliştirmelidir. Bunun yanı sıra, destekleyici kuruluşların uzun dönem izlem sürecini desteklemeleri teşvik edilmelidir. Uygun izlem süresini kavramsal olarak belirlemek mümkün olmadığı için bununla ilgili kararlar araştırmacılar tarafından açıkça ifade edilmeli, bağımsız akran değerlendiriciler ve gözetim kurumları tarafından değerlendirilmelidir.

Otopsi

Öneri 3.3.5.3: Bilimsel gelişmeleri üst düzeye çıkarmak için, kök hücre temelli girişimlerde yer alan araştırma gönüllülerinden hücresel uygulamaların işlevsel sonuçlarına ilişkin bilgi sağlamada, ölümden sonra otopsi yapılması için kısmi veya tam izin verilmesi istenmelidir. Otopsi talepleri kültürel ve ailesel hassasiyetleri göz önünde bulundurulmalıdır. Araştırmacılar denemelerde otopsi için bir bütçe ayırmaya gayret etmeli ve gerekirse bu fonların uzun süre kullanılabilir kalmasını sağlayacak bir mekanizma geliştirmelidir.

Hassas bir konu olmasına rağmen, ölüm sonrası materyali kullanma hakkı, denemelerden ortaya çıkan bilgileri önemli ölçüde artırır ve tedavi koşullarındaki gelecek ürünlerin ya da uygulama yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlar. Genellikle ölen kişinin aile bireylerinden otopsi için onay alındığından, araştırmacılar öngörülebilir herhangi bir ölümcül olayın çok öncesinde bu konunun gönüllüler ve uygun aile bireyleri arasında görüşülmesini sağlamalıdır.

3.3.6 ŞEFFAFLIK VE ARAŞTIRMA SONUÇLARININ BİLDİRİLMESİ

Kayıt

Öneri 3.3.6.1: Tüm denemeler ileriye yönelik olarak kamuya açık veri tabanlarına kaydedilmelidir.

Bir çalışmanın kaydedilmesi umut verici kök hücre temelli girişimler konusunda şeffaflık sağlar. Böylelikle hastalar, düzenleyiciler ve bilim çevreleri bu çabaları izleyebilir; adayların gelecekteki girişimlere dâhil olabilesine olanak sağlarken riski en aza indirebilir ve klinik araştırmaların faydalarını en üst düzeye çıkarabilir. Bununla beraber, kayıtlar diğer yollarla hakkında bilgi sahibi olma imkânı bulamayan hastalar için klinik araştırmalara erişimi teşvik eder.

İstenmeyen Olayların Bildirilmesi

Öneri 3.3.6.2: Araştırmacılar, istenmeyen olayları olabildiğince sebep-sonuç ilişkisine ait bilgiyi de içerecek şekilde ve şiddetiyle birlikte bildirmelidirler.

Kök hücre temelli girişimlerin güvenliğinin bilinmesi etkili bir klinik uyarılma için ciddi önem taşır. Güvenilirlik bildirimlerinin zamanında analizi, kök hücre temelli girişimlerle ilgili belirsizliklerin azaltılması için de önemlidir. Ne yazık ki, birçok çalışmada yeni tedavi seçenekleri için istenmeyen olay bildiriminde eksiklikler bulunmaktadır (Saini et al., 2014). Araştırmacılar hücreler, işlemler ve girişimin diğer tüm yönlerinden kaynaklanacak istenmeyen olayları bildirmelidir. Gerekliğinde, araştırmacılar ciddi veya ölümcül olan istenmeyen olayların bulunmadığını da bildirmelidir.

Yayınlama

Öneri 3.3.6.3: Araştırmacılar olumlu, olumsuz veya belirsiz olup olmadıklarına bakmaksızın toplu sonuçları hızla yayınlamalıdır. Çalışmalar tam olarak ve uluslararası raporlama kılavuzlarına göre yayınlanmalıdır.

Bir araştırmanın sonuçlarının ve analizlerinin, bu çalışmada bir ajanın klinik uygulamanın ileri aşamalarına taşınması ya da kullanımdan kaldırılmasına bakmaksızın yayınlanması; kök hücre temelli tedavilerin kliniğe uyarılmasında şeffaflığı artırması, klinik olarak etkili ve rekabet edebilen kök hücre temelli tedavilerin geliştirilmesini sağlanması, gelecekteki klinik denemelerde bireylerin gereğinden fazla riske maruz kalmasının önlenmesi araştırmada yer alan gönüllülerin katkısına saygı gösterilmesi bakımından kesinlikle önerilir. Bu nedenle, yayınlama zamanında ve doğru yapılmalıdır. Araştırmacılar, gizliliği yeterince korumak koşuluyla gönüllülerin bireysel bulgularını paylaşmanın yollarını bulmalıdır. Amerika Tıp Enstitüsünün güncel raporu klinik deneme

verilerinin paylaşılmasına ilişkin ilkeleri bildirmiştir (Tıp Enstitüsü, 2015). Araştırmacılar, fon sağlayıcılar, diğer kişi ve kurumlar bu ilkelere bağlı kalmalıdır.

Eğer belirli bir proje, uluslararası tanınırlığı olan kılavuzlara göre tanımlanabiliyorsa bu yöntem tercih edilmelidir. Örneğin, araştırmacılar tüm randomize denemeleri CONSORT önerilerine göre raporlamalıdır (Consolidated Standards of Reporting Trials; <http://www.consort-statement.org/>). Dergi editörleri sonuçsuz kalmış ve yanlış olduğu ispatlanan bulguları uygun biçime sokarak değerlendirmelidir. Bakınız Bölüm 4, İletişimler.

3.4 KÖK HÜCRE TEMELLİ TIBBİ YENİLİKLER

Tarihsel olarak, pek çok tıbbi yenilik, usulüne uygun bir klinik deneme süreci olmadan uygulamaya sokulmuştur. Bazı yenilikler klinik bakımdan anlamlı ve kalıcı iyileştirmeler sağlarken bazıları etkisiz veya zararlı olmuştur. Kök hücre temelli ürünler sıklıkla karmaşık üretim işlemlerini ve klinik yarar sağlamada doku onarımı ve yenilenme mekanizmasına ilişkin önemli bilimsel bilgiyi gerektirir. Bu nedenle, kök hücre temelli girişimlerin klinik başarısını sadece ampirik bir yaklaşımla izlemek zordur ve genel kural olarak, bu alandaki ürünler nadiren kurallara uygun bir klinik çalışma sürecinin dışında geliştirilmeye ihtiyaç duyar. Bununla birlikte, ISSCR, sınırlı durumlarda, ciddi şekilde hasta olan az sayıdaki hasta için klinisyenlerin tıbben yenilikçi kök hücre temelli girişimlerde bulunmaya hakkı olabileceğini kabul eder. Tıbbi yenilik konusunda böylesine sınırlı girişimler, bu bölümde ve ek bilgi kutusunda belirtilen (İspatlanmamış Kök Hücre Temelli Girişimlerin Pazarlanmasındaki Uyarı) kanıtlanmamış kök hücre girişimlerinin pazarlanmasıyla ters düşer.

KANITLANMAMIŞ KÖK HÜCRE TEMELLİ GİRİŞİMLERİN PAZARLANMASI KONUSUNDA UYARI

ISSCR, kanıtlanmamış kök hücre temelli girişimleri, özellikle bir ticari faaliyet olarak gerçekleştiriliyorsa, bu belgedeki ve ilgili yasalardaki kurallara uygun olmayan klinik araştırmaları veya tıbbi yenilikleri kınar. Bilim insanları ve klinisyenler, meslek etiği esası gereğince bu tür faaliyetlere katılmamalıdır. Birçok tıbbi durum için hâlihazırda pazarlanan ve etkin olduğu varsayılan "kök hücre tedavileri"nin rutinde ve ticari olarak kullanımında henüz yeterli güvenilirlik ve etkililik kanıtı yoktur. Bu tür işlemlerden sonra ciddi istenmeyen olaylar bildirilmektedir. Kök hücre temelli girişimlerin çoğunun uzun dönemdeki güvenilirliği henüz belirlenmemiştir. Kanıtlanmamış kök hücre tedavi girişimlerinin erken ticarileştirilmesi; yanı sıra kök hücre içeren veya bunlara etki eden ürünlerin uygun olmayan koşullarda pazarlanması sadece hastaları risk altına sokmakla kalmaz, aynı zamanda kök hücre camiası için en ciddi tehditlerden birisini oluşturur; çünkü alanın itibarını tehlikeye atabilir, bilimsel ve klinik gelişmenin gerçek durumu hakkında

karmaşaya neden olabilir. Devlet otoriteleri ve meslek örgütlerinin, kök hücre temelli tıbbi girişimlerin ticari kullanıma sokulmasına ilişkin yönetmelikleri belirlemeleri ve uygulamaları şiddetle teşvik edilir.

Kök hücreler ve doğrudan türevlerinin kullanıldığı tıbbi yenilikler söz konusu olduğunda özgün değerlendirmeler daha dikkatli olmayı gerektirir. Kök hücre temelli girişimlerin kullanılacağı hedef hastalıklar, klinisyenlerin karşı karşıya kaldığı en zor tedavilerden bazılarıdır ve kök hücre araştırmalarına olan ilgi, gelecekteki kök hücre tedavileri için büyük umutları olan hastaların bir araya gelmesini sağlar (Lau et al., 2008; Hyun, 2013). Görece yeni olduğu için, kök hücreler ve doğrudan türevleri hastalara verildiğinde, yenilenmiş cerrahi tekniklere ya da ruhsat dışı ilaçlara kıyasla beklenmedik biçimde davranabilir. Kök hücreleri ve doğrudan türevlerini kullanan tıbbi girişimler kasıtsız olarak yarardan çok zarar vermek suretiyle hekimlerin etik yükümlülüğü olan "zarar vermeme" ilkesini ihlâl edebilir (Munsie ve Hyun, 2014).

Yenilikçi tıbbi bakım ve klinik araştırmalar farklı amaçları hedefler. Bir yöntemin sadece tıbbi olarak yenilikçi olması durumu, onu klinik bir araştırma olarak tanımlamaz. Klinik araştırmalar, yeni hücre ve ilaç tedavileri ya da cerrahiye yönelik yeni yaklaşımlar hakkında yaygınlaştırılabilir bilgi üretmeyi amaçlar. Ancak her hasta bireyin bir yarar elde etmesi klinik araştırmanın ve klinik araştırmayı denetleyen komitelerin birincil odak noktası değildir. Buna karşın, tıbbi yenilikler yaygınlaştırılabilir bilgi üretmeyi hedeflemez; fakat öncelikle tedavi alternatifi hiç olmayan veya çok az olan hastalar için kabul edilebilir bir başarıyı hedefleyen yeni klinik tedavi şekilleri sunmayı amaçlar. Klinik araştırmalardan farklı olarak, yenilikçi tedavinin asıl amacı hastanın özgün durumunu iyileştirmektir. Her ne kadar, tıbbi yenilikçi tedavi girişiminde bulunmak tek başına araştırma değilse de, araştırma gönüllülerinin uygun şekilde planlanması bakımından bilimsel ve etik bir denetlemeye açıktır. Bu durum özellikle az sayıda hastaya sağlanan kök hücre temelli tıbbi yeniliğin daha çok hastaya uygulanması için umut verici olduğu düşünüldüğünde geçerlidir. Klinik uygulamaların iyileştirilmesi ve yenilerinin bulunması gibi ciddi bir aşamada, tedaviyi uygulayacak olan doktorların bilgi birikiminden herkesin yararlanabilmesi için akran değerlendirmesine, kurumların denetim ve gözlemlerine ve verilerin hakemli tıbbi yayınlarda sunulmasıyla harici uzmanların denetimine imkan verme sorumluluğu mevcuttur.

Ektopik bölgelere hücrelerin verilmesiyle ilgili birçok belirsizlik nedeniyle; yanı sıra hücre ürünlerinin işlenmesi ve üretimindeki önemli zorluklar göz önüne alındığında, ISSCR sadece istisnai durumlarda kök hücreleri ve doğrudan türevlerini içeren tıbbi yenilikleri denemenin kabul edilebilir olduğuna inanmaktadır. Bu tür girişimlerin deneysel aşamada ve oldukça belirsiz olduğu göz önüne alındığında, destek sunanlar hiçbir koşulda hastaların çalışmaya alınmasına çalışmamalı, bunu teşvik etmemeli, reklamını

yapmamalı ya da bu tür girişimleri ticarileştirmemelidir. Hedef yaygınlaştırılabilir bilgi geliştirmekse, bu tür girişimler kontrollü ve kayıt altına alınmış bir klinik araştırmanın konusu yapılmalıdır. Pazarlama ve geri ödeme için onay verme, ruhsatlandırma işleminin titiz ve bağımsız çabasıyla, güvenilirlik ve etkililik gösteren klinik araştırmaların tamamlanma koşuluyla yapılmalıdır.

Yenilikçi Bakım Hükümleri

Öneri 3.4.1: Klinisyen-bilim insanları kanıtlanmamış kök hücre temelli girişimleri resmi klinik denemelerin dışındaki ancak çok sınırlı sayıda hastaya ve bu bölümde ana hatlarıyla belirtilen oldukça sınırlayıcı koşullara göre uygulayabilirler.

Bu hükümler şunları içerir:

- a. Aşağıdaki hükümleri içeren yazılı bir planın olması:
- b. Etkililik ve güvenilirlik için klinik öncesi kanıtları sunan, işlemlerin neden gerçekçi bir başarı şansına sahip olduğunu açıklayan bilimsel gerekçe.
- c. Önerilen kök hücre temelli girişimin var olan tedavilerle kıyaslandığında neden denenmesi gerektiği.
 - i. Nakledilen hücre tiplerinin ve Bölüm 3.1, Hücre İşleme ve Üretimi'nde söz konusu edilen özelliklerin tam olarak tanımı.
 - ii. Destekleyici ilaçlar, ajanlar ve cerrahi işlemlerin bütününe içerecek şekilde, hücrelerin nasıl uygulanacağıyla ilgili açıklama.
 - iii. Hücre tedavisinin etkinliğini ve istenmeyen etkilerini değerlendirmede klinik izlem ve veri toplama planı.
 - iv. Yazılı plan, akran değerlendirmesi sürecinden geçirilerek önerilen işlemlerle herhangi bir çıkarı olmayan uzman kişiler tarafından onaylanır.
 - v. Hasta, bu endikasyon için var olan bir kök hücre temelli çalışmaya uygun değildir.
- d. Sağlık kuruluşunun klinik ve idari yöneticileri tıbbi yeniliğin denenmesi kararını destekler ve bu kurum yenilikçi işlem için sorumludur.
- e. Tüm personel uygun nitelikleri taşır; işlemin uygulanacağı kurum akran değerlendirmesi ve klinik kalite kontrol izlemi için uygun imkanlara ve süreçlere sahiptir.
- f. Gönüllü bilgilendirilmiş onam, girişimin henüz kanıtlanmadığını kabul eden; işlemin risklerini ve olası yararlarını anlayan hastalardan alınır.

- g. İstenmeyen olaylar için zamanında ve uygun tıbbi bakım planı; gerektiğinde psikolojik destek hizmetleri için bir eylem planı bulunur.
- h. Hastalara uygun mali ve tıbbi olanaklarla birlikte işlemde kaynaklanabilecek tüm komplikasyonları kapsayan sigorta teminatı sağlanı.
- i. Klinisyen olan bilim insanları, deneyimlerini hasta bireylerle paylaşarak bilginin yaygınlaşmasına katkıda bulunmayı taahhüt eder. Bu taahhüt şunları içerir:
 - i. Sistemli ve nesnel biçimde sonuçları ortaya koymak.
 - ii. Olumsuz ve istenmeyen olayları da kapsayan bulguların, eleştirel incelemeye imkan tanımak amacıyla bilim camiasına sunulması (örneğin, mesleki toplantılara özet yollamak veya hakemli dergilerde yayın yapmak gibi) için plan yapmak.
 - iii. En fazla birkaç hastada deneyim kazandıktan sonra söz konusu uygulamayı zamanında klinik araştırma aşamasına taşımak.

Bu tür standartların uygulanmaması hastaların umutlarını suiistimal edebilir; kamuoyunun kök hücre araştırmalarına olan güvenini zayıflatabilir ve özenli klinik araştırmaların gereksiz yere ertelenmesine neden olabilir. Uygun klinik deneme dışında sunulan bu gibi birçok klinik girişim için yukarıdaki ölçütlerin katı şekilde uygulanması, tıbbi yeniliğin görünürdeki çabalarının geçerliliğinin sorgulanmasına neden olan bir takım eksiklikleri beraberinde getirecektir.

3.5 KLİNİK UYGULAMALAR

Bir ürünün kliniğe uyarlama süreci klinik uygulamaya girdikten sonra da devam eder. Bu ürünün potansiyelinin tamamını anlamak, ek güvenilirlik ve etkililik kanıtlarını bir araya getirmeyi; güvenilir dayanaktan yoksun uygulamaları kontrol etmeyi; ürünleri hastalar ve sağlık hizmeti sunanlar için fayda sağlayacak şekilde fiyatlandırmayı gerektirir.

3.5.1 DÜZENLEYİCİ MAKAM ONAYI

Öneri 3.5.1.1: Yeni ürünlerin rutin klinik uygulamaya girişi, herhangi bir tıbbi durumda kabul edilebilir bir risk-yarar dengesinin ve tedavinin tasarlandığı hasta grubuna özgü klinik bir faydanın gözetilmesine bağlı olmalıdır.

Düzenleyici makam onayı, bir ürünün klinik uyarlanmasında önemli bir dönüm noktasını oluşturur. Hükümetler ve düzenleyici otoriteler, kök hücre temelli ürünlerin kanıta dayalı tıbbin en yüksek standartlarına uygun olmasını sağlamada titiz bir değerlendirme ve denetim süreci sağlamalıdır.

Yüksek standarttaki klinik araştırmaların güvenilirliği ve etkililiği gösterilip düzenleyici makam onayı alındıktan sonra bile, rutin veya ticari olarak klinik kullanıma giren girişimlerin güvenilirliğini ve etkinliğini yakından izlemek gerekir. Bunun yanı sıra, yerel yasaların gerektirdiği, etik ve kanıta dayalı tıp standartlarıyla tutarlı olan değerlendirmelerin yapılması gerekir. Bu standartlar güvenilirliğin ve araştırma sonuçlarının sürekli olarak izlenmesini ve en çok ihtiyaç duyan kişilerin bunlara erişiminin sağlanmasını içerir.

Biyovijilans ve Farmakovijilans

Öneri 3.5.1.2: Geliştiriciler, üreticiler, tedarikçiler ve düzenleyiciler kök hücre temelli girişimler klinik kullanıma girdikten sonra güvenilirlik, etkililik ve kullanılabilirlikle ilgili bilgileri, sistemli bir biçimde toplamayı ve raporlamayı sürdürmelidir.

Kök hücre temelli girişimlerde yapılan hücre sel uygulamaların etkisi uzun süre boyunca etkililiğini sürdürebilir, dolayısıyla uzun süre sessiz kalarak bir risk ortaya çıkarabilir. Bunun da ötesinde, kök hücreler ve bunların türevleri bir dizi biyolojik etki sergileyebilir ve bu nedenle etkilerinin öngörülmesi ve kontrolü zor olabilir. Bu biyolojik etkiler, inflamasyon veya bağışıklık yanıtı gibi fizyolojik süreçlere etki ederek ikincil yanıtın ortaya çıkmasına neden olur. Bunun sonucunda biyoaktif faktörlerin salgılanmasıyla bir takım bozukluklara, tümör oluşumuna ve hiperplaziye yol açabilir. Bazı kök hücre türlerinin nakilden sonra başka vücut bölgelerine göç etme özelliğine sahip olması; hedef dışı etkilerin oluşması ve uygun olmayan dokularla bütünleşme riski taşır. Ayrıca nakledilen hücrelerin vücut içinde izlenmesi güncel teknolojileri kullanarak zor olabilir.

Bu nedenlerden dolayı, hastaların uzun dönemde genel sağlık durumunu izlemek son derece önemlidir. Yeni girişimlerin planlanması sürecinde destekleyicilerin belirlenmesi ve uzun süreli izlem planının hazırlanması gereklidir. Bu izlem faaliyetleri pazarlama sonrası sistematik değerlendirmeleri, tedarikçiler ve/veya hastalar tarafından bildirilecek ara ve sonuç raporlarını, hasta kayıtlarının ve/veya etkinliğin karşılaştırmalı mali analizlerini kapsayabilir. Bu tür izlem faaliyetlerinin sonuçları düzenleyici makamlara ve tıp camiasına hızla bildirilmelidir.

Hasta Kayıtları

Öneri 3.5.1.3: Belirli bir hasta grubunun kaydı, yapısı daha iyi bilenen toplumlarda kök hücre temelli girişimlerin güvenilirliği ve sonuçlarına ilişkin değerli bilgiler sağlayabilir; ancak standart tedaviye başlamadan önce klinik araştırma aracılığıyla sıkı değerlendirmelerin yerini almamalıdır.

Kök hücre temelli tedavide yer alan taraflar; yani araştırmacılar, klinisyenler, düzenleyici kurumlar, endüstri ve hasta çıkarlarını savunanlar onaylanmış

kök hücre temelli girişimlerin klinik kullanımında ilave veri toplamak ve güvenilirlikle birlikte sonuç kayıtlarını geliştirmek için işbirliği yapmalıdır.

Ruhsat Dışı Kullanım

Öneri 3.5.1.4: Kök hücre temelli girişimlerle ilişkili belirsizlikler göz önüne alındığında, bu girişimlerin ruhsat dışı kullanımı özel dikkat gösterilerek uygulanmalıdır.

Klinisyenler daha önce güvenilir ve etkili olduğunu gösterdikleri girişimleri farklı endikasyon veya hasta toplulukları için de kullanabilir. Bu gibi ruhsat dışı uygulamalar tıbbi uygulamada ortak bir bakış açısı oluşturmaktadır; ancak bu tür uygulamalar kök hücre temelli girişimlerde farklı sorunlara neden olabilir.

Öncelikle; yasa gereğince bazı kök hücre temelli girişimlerin düzenlemelerden muaf olması onların belirli bir kullanım için yetkilendirilebileceğini sağlamaz. Bu durum, klinisyenlerin onaylanmış kullanımlara ilişkin güvenilir bilgiye erişimini sınırlandırabilir. İkincisi, canlı hücrelerin karmaşık biyolojik özellikleri ve hücre temelli tedavilere ilişkin sınırlı klinik deneyimler uzun dönem güvenilirlik ve etkinlik konusundaki belirsizliklere neden olur. Bu nedenle klinisyenler, ruhsat dışı kök hücre temelli girişimleri uygularken özellikle dikkatli davranmalıdır. Kural olarak, ruhsat dışı kullanım sadece güçlü kanıtlarla desteklendiğinde veya var olan bilimsel bilgiye, yerel yasalara ve kurumsal düzenlemelere ve uluslararası tıp camiasının standartlarına uygun durumlarda uygulanmalıdır. Hastalar, söz konusu olan özel tıbbi durumlarına uygun olarak ruhsat dışı bir kullanımın güvenilirlik ve/veya etkinlik açısından değerlendirme dışı kaldığında önceden bilgilendirilmelidir.

Genel ilkeler gereğince klinisyenler, farklı bir klinik durumda geçerliliği kabul edilmiş bir ürünün veya girişimin bir başka uygulamada güvenilirliğini ve etkililiğini saptamada denetime açık, kontrollü çalışmalar yürütmelidir.

3.5.2 ERİŞEBİLİRLİK VE EKONOMİ

Kök hücre araştırmaları için verilecek destek, kısmen klinik uygulamaların geliştirilmesini sağlayacak olan bilimsel bilginin elde edilmesine bağlıdır. Bu sebeple, hem kamu hem de özel sektördeki kurumlar, araştırmacılar ve tedarikçiler, kamu yararını artırma, uluslararası bilimsel camiaya ve daha da önemlisi gereksinimi olan kişilere araştırma bulgularının ve yararlarının ulaştırılabilir olmasını sağlama sorumluluğunu taşır. Kök hücre araştırma camiası, hastaların ve kamuoyunun bilimsel bilgiye erişim ve klinik araştırmaya katılma fırsatından ve tedavi avantajlarından yararlanmaktadır. Bundan dolayı, araştırma etkinliklerinde, klinik ve ticari girişimlerde ödenebilirlik ve erişilebilirlik en üst düzeyde tutulmalıdır.

Sağlık Hizmeti Sistemlerinin Karşılaştırmalı Değerlendirilmesi ve Erişim Konuları

Öneri 3.5.2.1: Kök hücre temelli girişimler hastalara, ücret ödeyenlere ve sağlık sistemlerine ekonomik bir katkı sunmayı düşünerek geliştirilmelidir.

Klinik girişimlerin sunulması ve geliştirilmesi, hastalar, sağlık uzmanları ve ücret ödeyenler tarafından alınan kararlara bağlıdır. Bu tür kararları etkileyen başlıca unsurlar; uygun tedavi seçeneklerinin bilinen riskleri ve yararları, hastaların ve hekimlerin kişisel tercihleri, karşılaştırmalı uygunluk ve maliyettir. Kök hücre temelli girişimlerde ürün ve yöntem geliştiriciler, üreticiler ve tedarikçiler güvenilirlik, etkinlik ve erişilebilirlik yanında ekonomik katkının da tedavinin kullanılabilirliğine ilişkin önemli bir ölçüt olduğunu bilmelidir. Bu nedenle, yukarıda sayılan kişi ve kurumlar özellikle bu tür çalışmaların yasal olarak denetiminin zorunlu olduğu ülkelerde, karşılaştırmalı etki değerlendirmesini amaçlayan çalışmalara katılmalıdırlar. Bu tür çalışmalar, uygulanan tedavilerin bütün yararlarının sistematik bir şekilde karşılaştırılmasını ve karar verme sürecinde önemli bilgilerin sağlanmasını içerir.

Fiyatlandırma

Öneri 3.5.2.2: Geliştiriciler, destekleyiciler, tedarikçiler ve ücret ödeyenler, tedavi masraflarının yüksekliğinden dolayı hastaların yaşamını tehdit eden veya ciddi derecede güçsüzleştiren tıbbi durumlarda kök hücre temelli girişimlerden mahrum kalmamalarını garanti altına almalıdır.

Hastayı ciddi derecede güçsüzleştiren ya da yaşamı tehdit eden tıbbi durumları hedefleyen kök hücre temelli girişimlerin geliştirilmesini amaçlayan araştırmaları parasal olarak destekleyenler, buna ihtiyacı olan hastanın güvenilir ve etkili bir tedaviye erişimini, ekonomik durumdan bağımsız olarak desteklemeyi amaçlamalıdır. Ruhsatlı bir kök hücre tedavisinin geliştirilmesine öncülük etmek üzere klinik araştırmaya katılan kişiler için erişim önceliklidir.

Kök hücre temelli girişimleri geliştirmeye ve pazarlamaya çalışan özel firmalar, maddi yetkinliği olmayan hastalara uygun maliyetli, güvenilir ve etkili ürünler sağlamak için kamuya ve hayırsever kuruluşlarla birlikte çalışmalıdır. Geliştiriciler, üreticiler ve hasta grupları, yaşamı tehdit eden ya da ciddi derecede güçsüzleştiren tıbbi durumlarda kök hücre girişimlerinin hızlı ve sürdürülebilir şekilde benimsenmesine yönelik mekanizmaları geliştirmek için, hükümet nezdinde yasa düzenleyicilere ve sağlık hizmeti sunanlara başvurmalıdır. Bu tür mekanizmalar, tedavi masraflarını üstlenen kişi ve kurumlarla bundan yararlanacak olan hastaların gereksinimleri arasındaki dengeyi iyi ayarlamalı ve bu tedavilerin güvenilirliğini, etkililiğini ve uzun dönemde tedavi değerini güçlendirmelidir.

4. İLETİŞİM

Kök hücre araştırmaları, yasa yapıcılardan, basından ve sosyal medya da dâhil olmak üzere popüler kültürden büyük ilgi görmektedir. Bilimsel ve klinik potansiyeliyle bu alana ilişkin tartışmalar göz önüne alındığında, kamunun kök hücre araştırmalarına gösterdiği bu yüksek ilgi anlaşılabilir. Bununla birlikte, bulguların popüler literatür ile tıbbi literatür arasındaki raporlanma farkı genellikle idealden uzaktır. Olası yararlar bazen abartılır; klinik uygulama ve risklerin getirdiği zorluklar genellikle hafife alınır. Bu tür yanlış veya eksik örnekler, halkın, hasta topluluklarının, hekimlerin beklentilerinde, sağlık ve bilim politikalarının belirlenmesi üzerinde somut etkilere neden olabilir. Doğru olmayan veya eksik örnekler, kanıtlanmamış klinik kullanımlar kök hücreleri pazarlayacak şirketler ve bireyler tarafından da istismar edilebilir.

Bilimin Kamuoyunda Temsil Edilmesi

Öneri 4.1: Kök hücre araştırma topluluğu, kök hücre araştırmalarının doğru, dengeli ve duyarlı bir şekilde kamuoyuna sunulmasını teşvik etmelidir.

Kamu ve medya ilgisinin kök hücre alanında yüksek düzeyde olması, kök hücre bilimcilerine, bulgularını çeşitli popüler ve sosyal medya üzerinden paylaşmada geniş olanaklar sunar. Araştırmacı topluluğu, duyarlı yardım ve iletişim yöntemleriyle halkı bu sürece aktif şekilde dahil etmeye ve bu sayede halka yorum ve geri bildirimde bulunma fırsatları sağlamaya teşvik edilmektedir.

Bu tür fırsatlar, bilim insanlarının yaptıkları çalışmaların uzman olmayan kişilerce anlaşılmasını ve kabul görme imkanını sağlarken, öte yandan mevcut bilimsel ilerleme durumuna, uygulama potansiyeline ve risklerine ilişkin yanlış bilgilerin oluşmasına da neden olabilir (Kamenova ve Caulfield, 2015). Akademi ve araştırma kurumlarındaki bilim insanları, klinisyenler, bilim iletişimi uzmanları ve endüstrinin temsilcileri, kök hücre biliminin faydalarının, risklerinin ve belirsizliklerinin doğru yansıtılmasını sağlamalıdır. Ayrıca, hem kamuoyunda insan embriyonik kök hücre araştırmalarındaki etiğe ilişkin ilgi ve kaygılar nedeniyle hem de araştırmaların ve kliniğe uyarlanan faaliyetlerin şeffaf olmasını sağlamak için kök hücrelerin kaynağı tüm iletişimlerde açıkça belirtilmelidir.

Sonuçların sunumunda, araştırma ve kliniğe uygulama etkinliklerinin geliştirilmesinde sosyal medyanın kullanımına, yazılı ve görsel yayın araçlarıyla olan iletişim dahil bilimsel iletişim sürecine özen gösterilmelidir. Araştırmacılar araştırma projelerinin, başarılarının veya hedeflerinin kamuoyunda yanlış ya da yanıltıcı yansımalarını zamanında düzeltmek için çaba harcamalıdır. Bilim insanları akran değerlendirmesinden geçirilmemiş araştırma

bulgularını açıklarken özellikle dikkat etmelidir; çünkü bulgular daha sonra kanıtlanamazsa, erken bilgilendirilmeleri kamuoyunun güvenini zayıflatabilir. Aynı şekilde, klinik uygulamanın sonuçlarını alana kadar geçen süre içinde yapılan öngörüler, ürünün onaylanma olasılığı veya henüz gerçekleşmemiş teknolojilerin potansiyel ekonomik etkileri üzerine yapılan tahminler gibi doğasında belirsizliklerin olduğu durumlar için ileriye yönelik ifadeler özenle seçilmeli, doğru ve sınırlı olmalıdır.

Bilim insanları kurumlarındaki iletişimi profesyonelleriyle yakından çalışarak bilgiyi basitleştirmeli; kolay anlaşılır, riskleri ve belirsizlikleri göz ardı etmeyecek biçimde yapılandırılmalıdır. Benzer şekilde, araştırmayı destekleyici kurumlar ve gazeteciler de dâhil olmak üzere iletişim uzmanları, araştırma başarılarına atıfta bulunan herhangi bir bilginin bu ilkelere bağlı kalmasını sağlamakla yükümlüdürler. Bu bilgiyi kaleme alan bilim insanları, yayınlanmadan önce içeriği gözden geçirip iletişim uzmanlarıyla üzerinde anlaşmaya varmalıdır. Hassas veya kamuda bilinen olgularda, nesnellığı sağlamak için bağımsız uzman yorumu istenmesi önerilir.

Klinik Denemelerde İletişim

Öneri 4.2: Araştırmacılar, fon sağlayıcılar ve kurumlar, medyada veya tıbbi iletişimlerde klinik araştırmaları tanımlarken öngörülen etkililik sonuçları istatistiksel olarak anlamlı çıkmadığında yanlış karar vermemeli ve istatistiksel olarak anlamlı çıkabilecek ikincil sonuçları öne çıkarmamalı ve bu hususta dengeyi korumalıdır. Ayrıca, araştırmanın öncelikle tedavi edici özelliği değil, güvenilirlik ve etkililik hakkında sistematik bilgi üretmeyi amaçladığı vurgulanmalıdır.

Birincil sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olmayan çalışmalarda sıklıkla, anlamlı olan ikincil sonuçların öne çıkarılması beklenen etkiyi gölgede bırakabilirler (Boutron et al., 2010). Bu gibi bildirimler, araştırma sonuçlarının tıp çevrelerinde ve kamuoyunda farklı yorumlanmasına neden olur. Bilim insanları, kurumlar ve gazeteciler, klinik araştırmanın sonuçlarını iletirken çalışmanın önceden belirlenmiş birincil sonuçları ve bu noktaya istatistiksel olarak anlamlı düzeyde erişilip erişilmediğini açıkça belirtmelidir.

Güvenilirlik ve/veya etkililiği değerlendirmek için tasarlanmış klinik çalışmalar, sadece sağlık hizmetinden ibaret olan ve önceliği tanımlayan bir dil kullanarak açıklanmamalıdır; aksi takdirde bu durum çalışmada risk/yarar profiliyle ilgili karışıklığa neden olabilir (bakınız Öneri 3.3.3.1). Sürmekte olan çalışmalarla ilgili iletişim dilinde, klinik etkililiğin henüz belirlenmediğine ve sonuçların uygulanmakta olan girişimi etkisiz veya hatta zararlı kılabileceğini ortaya koymalıdır.

Klinik araştırma yapan bilim insanları, belirli tıbbi durumlar için kök hücre temelli tedavilerin geliştirilmesinde mevcut klinik araştırma sürecinin

ve mevcut ilerleme durumunun net bir şekilde anlaşılmasını sağlamak için ilgili hasta ve hasta örgütleriyle iletişim kurmalıdır. Bununla birlikte yalnızca araştırmacı ve destekleyici kuruluşlar değil, aynı zamanda hastalar, aileler ve hasta örgütleri de dâhil olmak üzere klinik araştırmaya katılan herkes kamuoyuyla iletişimde dikkatli olmalıdır. Buna ek olarak, araştırmacılar, herhangi bir çalışmanın potansiyel sonucuyla ilgili ileriye dönük ifadelerde bulunurken özen göstermelidir.

Klinik Bakımda İletişim

Öneri 4.3: Kök hücre temelli girişimler hakkında hastalara bilgi sağlanmasında hastanın refahı ve bilimsel bütünlük önceliğe sahiptir.

Sağlık hizmetlerinin verilmesinde hastalara riskler, sınırlamalar, olası yararlar ve alternatifler hakkında doğru bilgilerin sağlanması önemlidir. Klinik bilginin sağlanmasında hastanın durumu hakkında doğrudan bilgi sahibi olan hekimlerle değerlendirmenin ve bağımsız uzman görüşü almanın önemine odaklanmalıdır. Klinik iletişimin amacı, iyi bilgilendirilmiş hastaların bağımsız karar vermesini sağlamaktır.

Kök hücre temelli girişimlerin yeniliği ve birçok ülkede yeni tıbbi ürünlerin klinik kullanıma girmesine ilişkin düzenleyici yollar bulunmadığı göz önüne alındığında, araştırmacılar bu tür tedavilerin klinik yararlarıyla ilgili iletişimlerinde sınırlı ifadeler kullanmalıdır. Etkililiğin sağlanamamış olduğu kök hücre temelli girişimlere atıfta bulunurken destekleyici, ümit verici veya klinik etkililiğe işaret eden bir dilden kaçınılmalıdır. Kök hücre temelli yeni girişimlerin belli bir klinik durumda kullanılmasına izin verilmesi durumunda, hastalara bu tür bir girişimin diğer durumlar için de etkili olabileceğini işaret edebilecek veya düşündürülecek ifadelerden kaçınılmalıdır.

Düzenleyici kurumların ve hukuki yaptırıma sahip olan makamların, ticari aktörlerin yaptığı dayanaksız pazarlama iddialarında tüketicinin korunması ilkelerinin ihlal edilip edilmediğine, reklamı yapılan ürünün gerçek olup olmadığına, menkul kıymetleri ve ticaret yasalarını ihlâl edip etmediğine ilişkin araştırmayı yaptırması ve uygun durumda bunları sınırlandırması teşvik edilir.

5. KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARINDAKİ STANDARTLAR

Hücre tabanlı girişimlerin kliniğe uyarlanması, bilim adamları, klinikler, endüstri, düzenleyici otorite ve hastalar arasındaki işbirliği ile oluşan ortak bir çabadır. Standartlar, bu gibi işbirliklerinin gerçekleşmesine yardımcı olur ve pek çok yoldan etkin klinik

uyarlamaları destekler. Örnek olarak; bilim insanlarına denemelerin sonuçlarını karşılaştırma imkanı verir ve yayınlanan çalışmalardaki uygulamaların çoğaltılması için klinisyenlere olanak sağlar. Düzenleyici standartlar, aynı zamanda özel teşebbüs tarafından yapılacak girişimler için belirsizlik düzeyini azaltır, bağımsız değerlendirmeleri kolaylaştırır ve hastalar arasında güven oluşturur.

Standartların Geliştirilmesi

Öneri 5.1: Araştırmacılar, endüstri ve düzenleyiciler kök hücre bilimi ve tıptaki araştırmaların tasarım, yürütme, yorum ve raporlama aşamalarına yönelik standartların geliştirilmesine ve uygulanmasına çalışmalıdır.

Kök hücre bilimi ve onun klinik uygulamalarının standartlarını geniş ölçüde geliştirecek olan çok sayıda alan vardır. Özgün fırsatlar şu standartları içerir: (a) onam ve tedarik, (b) üretimde düzenlemeler, (c) hücrenin potansi analizleri, (d) aygıt kalibrasyonu için referans malzemeler, (e) hücre kültürü esnasında minimal kabul edilen değişiklikler, (f) yeni kök hücre tabanlı girişimler için alıcıların seçimi ve uygulama yöntemleri, (g) hayvan deneylerinin bildirilmesi, (h) denemelerin tasarımı, (i) veri kümesindeki bilgileri "hassas" olarak tanımlayan ilkeler sayesinde çalışmanın raporlanmasında gerekçeli bir gecikme veya alıkonma.

ISSCR, kök hücreler üzerindeki temel araştırmaları ve kliniğe uyarlanması konusundaki standartların zamanında gelişimini sağlamak üzere bilim insanlarını, düzenleyicileri, finansörleri ve kök hücre araştırmalarına dâhil olan diğerler gruplar arasında işbirliği yapılmasını teşvik etmektedir. ISSCR, ortak ve evrensel standartların biyomateryallere ait onam ve tedarik adına desteklenmesi için şablon halinde verici onam formları yayınlamıştır (Ek 2).

Etik İlkeleri Gözden Geçirme

Öneri 5.2: Bu ilkeler, bilimsel ve sosyal gelişmeleri, yeni zorlukları düzenlemek için dönemsel olarak yeniden gözden geçirilmelidir.

Ufukta gözükken kök hücre araştırmalarının ve yardımcı üreme teknolojilerinin yürütülmesinde, yeni tıbbi fırsatlar ve etik zorluklar zamanında değerlendirilmelidir ki, bilimsel ve tıbbi yardımlar, sosyal sorumluluklar çerçevesinde ve etik olarak kabul edilebilir ölçütlerle sürdürülebilir. Belli dönemlerde yapılacak olan gözden geçirmeler, kök hücre araştırmalarının performansını düzenleyen ilkeleri geliştirirken uluslararası bilimsel araştırma camiasının da birbiriyle kaynaşma olasılığını yükseltir.

TEŞEKKÜR

Görev ekibi bu kılavuzun taslak metnini gözden geçiren ve eleştirilerini ileten, görüş bildiren veya tartışmalara katkıda bulunan çok sayıda kişiye ve kuruma teşekkür eder.

ISSCR KILAVUZU GÜNCELLEMESİ GÖREV EKİBİ

YÖNETİM KURULU

Jonathan Kimmelman, Başkan, STREAM Araştırma Grubu, Biyomedikal Etik Birimi, McGill Üniversitesi, Montreal, QC, Kanada

Nissim Benvenisty, Genetik Departmanı, Azrieli Kök Hücre ve Genetik Araştırmalar Merkezi, Kudüs İbrani Üniversitesi, Kudüs, İsrail

Timothy Caulfield, Sağlık Hukuku Enstitüsü, Alberta Üniversitesi, Edmonton, AB, Kanada

George Q. Daley, Hematoloji/Onkoloji Bölümü, Boston Çocuk Hastanesi ve Dana Farber Kanser Enstitüsü, Boston, MA, A.B.D.

Helen E. Heslop, Hücre ve Gen Tedavileri Merkezi, Baylor Tıp Okulu, Houston Methodist Hastanesi ve Teksas Çocuk Hastanesi, Houston, TX, A.B.D.

Insoo Hyun, Biyoetik Departmanı, Case Western Reserve Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cleveland, OH, A.B.D.

Charles E. Murry, Patoloji, Biyomühendislik ve Tıp/Kardiyoloji Departmanları, Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp Merkezi, Kardiyovasküler Biyoloji Merkezi, Washington Üniversitesi, Seattle, WA, A.B.D.

Douglas Sipp, RIKEN Gelişim Biyolojisi Merkezi, Japonya ve Keio Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tokyo, Japonya

Lorenz Studer, Kök Hücre Biyolojisi Merkezi, Memorial Sloan Kettering Kanser Merkezi, New York, NY, A.B.D.

Jeremy Sugarman, Johns Hopkins Berman Biyoetik Enstitüsü, Baltimore, MD, A.B.D.

ÇALIŞMA GRUBU ÜYELERİ

Jane F. Apperley, Hematoloji Merkezi, Imperial Koleji, Hammersmith Hastanesi, Londra, Birleşik Krallık

Roger A. Barker, John Van Geest Beyin Onarımı Merkezi, Klinik Sinirbilim Departmanı, Cambridge, Birleşik Krallık

Annelien L. Bredenoord, Tıbbi İnsan Bilimleri

Departmanı, Julius Merkezi, Utrecht Üniversitesi Tıp Merkezi, GA Utrecht, Hollanda

Christopher Breuer, Kardiyovasküler Araştırmalar Merkezi, Ulusal Çocuk Hastanesi, Columbus, OH, A.B.D.

Marcelle I. Cedars, California Üniversitesi, San Francisco Tıp Fakültesi, San Francisco, CA, A.B.D.

Joyce Frey-Vasconcells, Frey-Vasconcells Konsültasyon, Sykesville, MD, A.B.D.

Ying Jin, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Shanghai Jiao Tong Üniversitesi Tıp Fakültesi/Şangay Biyolojik Bilimler Enstitüsü, Çin Bilimler Akademisi, Şangay, Çin Halk Cumhuriyeti

Richard T. Lee, Kök Hücre ve Rejeneratif Biyoloji Merkezi, Harvard Üniversitesi, Cambridge MA, A.B.D.

Christopher McCabe, Acil Tıp Departmanı, Alberta Üniversitesi, Edmonton, AB, Kanada

Megan Munsie, Eğitim, Etik, Hukuk ve Toplum Bilinci Birimi, Kök Hücreler Avustralya, Anatomi ve Sinir Bilim Departmanı, Melbourne Üniversitesi, Parkville, Victoria, Avustralya

Steven Piantadosi, Samuel Oschin Comprehensive Kanser Enstitüsü, Cedars-Sinai Tıp Merkezi, Los Angeles, CA, A.B.D.

Mahendra Rao, New York Kök Hücre Vakfı Araştırma Enstitüsü, New York, NY, A.B.D. ve Q Therapeutics, Salt Lake City, UT, A.B.D.

Masayo Takahashi, Gelişim Biyolojisi Merkezi, RIKEN, Kobe, Hyogo, Japonya

Mark Zimmerman, ViaCyte, San Diego, CA, A.B.D.

ISSCR DESTEK PERSONELİ:

Heather Rooke, Bilimsel Başkan

Glori Rosenson, Sosyal Yardımlaşma Başkanı

EKLER

Ek 1.

KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARI VE KLİNİĞE UYARLAMA ÇALIŞMALARINI İÇİN BİYOMALZEMELERİN TEDARİK EDİLMESİNE YÖNELİK BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM DEĞERLENDİRMESİ

Kök hücre araştırmaları ve kliniğe uyarlama çalışmaları için biyomateryalin tedarik edilmesine yönelik

bilgilendirilmiş onam işlemlerinde aşağıdaki belirtilen ifadeler söz edilen projeye uyarlanarak yer almalıdır;

- a. Biyomateryalin totipotent ya da pluripotent hücrelerin araştırma amacıyla türetilmesinde kullanılacağı.
- b. Biyomateryalin totipotent ya da pluripotent hücrelerin araştırma için türetildiği süreçte yok edileceği.
- c. Türetilen hücrelerin ve/veya hücre dizilerinin depolanma alanına uzun yıllar boyunca giriş yapabileceği ve burada saklanabileceği; hücrelerin o tarih itibarıyla planlanmayan, ancak gelecekte yapılabilecek uluslararası çalışmalarda kullanılabilmesi.
- d. Bu hücrelerin ve/veya hücre dizilerinin hücrelere genetik müdahale yapıldığı çalışmalarda; insan-hayvan kimeralarının üretiminde (insan kaynaklı kök hücrelerinin ya da türevlerinin hayvan modellerine aktarılması ile sonuçlanan); kök hücrelerin ya da türevlerinin insan-hayvan embriyolarına uygulanması için kullanılabilmesi.
- e. Otolog ya da yönlendirilmiş altüstistik nakil durumları dışında, bağışın alıcının herhangi bir sınırlaması veya yönlendirmesi olmaksızın yapılacağı.
- f. Bağışın özgün bir araştırma amacıyla sınırlı mı, yoksa şimdiki kadar öngörülmemiş araştırma ve/veya klinik başvuru da dâhil olmak üzere geniş bir şekilde belirtilen amaçlar için olup olmadığı. Bu durumda, onay verecekler, mevcut yönetmelikler uyarınca daha geniş kullanımlara ilişkin izinlerin daha sonra verilmesi ihtimalinin olduğu ve uygun koşullar altında izin alınacağı belirtilmelidir. Onay süreci, bağışçıların araştırma protokolünde özetlenen belirli araştırma ve/veya klinik uygulamalara karşı itirazda bulunup bulunmadıklarını araştırmalı ve belgelemelidir.
- g. Vericiden yeni kullanımlar için gelecekte ek onam alınıp alınmayacağı ya da ek materyal (kan veya diğer klinik örnekler gibi) veya bilgi talep edilip edilmeyeceği.
- h. Vericinin tıbbi veya diğer bilgilerinin neler olduğu ve hangi verici bilgilerinin tutulacağı; vericinin mahremiyetinin korunması ve tutulan bilginin saklanması için alınan özel adımlar; vericinin kimliğinin kök hücre dizilerini elde edenler veya bu dizilerle çalışanlar, özel olarak herhangi bir gözetim organı ve hükümet birimini içeren herhangi bir birim ya da kişi tarafından kolaylıkla belirlenebilir olup olmadığının açıklanması.
- i. Sonuçlanan hücreler ya da hücre dizilerinin ticari potansiyelinin olabilmesi ve vericinin ileride doğacak herhangi bir ticari kazançtan yararlanıp yararlanmayacağını açıklaması.
- j. Söz konusu araştırmadan doğan veya bu araştırmayla ilgili olarak araştırmacı ve kurumun hâlihazırda var olan ya da gelecekte ortaya çıkabilecek ticari kazançlarının açıklaması.

- k. Bu araştırmadan verici de dâhil herhangi birisine doğrudan tıbbi fayda sağlayacak şekilde tasarlanmadığı; ancak araştırmadan elde edilecek gelişmelerden toplumun yarar sağlayacağı.
- l. Biyomateryalin bağışlanması için izin verilmesi ya da reddedilmesi durumunun, potansiyel vericiye sağlanan bakım kalitesini etkilemeyeceği.
- m. Araştırma için insandan alınacak biyomateryalin bağışlanmasında başka seçeneklerin de bulunduğu ve bu seçeneklerin neler olduğunun açıklaması.
- n. Bağışlanan embriyoların ya da embriyo oluşturmak için alınan hücrelerin gebelik oluşturmak üzere kullanılmayacağı ve in vitro kültürde fertilizasyondan sonra 14 günden daha fazla gelişmelerine izin verilmeyeceği.
- o. Embriyonik kök hücre türetilmesi, somatik hücreye ait çekirdeğin nakli, somatik hücrenin yeniden programlanması, partenogenez, ya da androgenez gibi deneyler için elde edilen hücreler ya da kök hücre dizilerinden türeyen hücrelerin, vericinin DNA'sının bir kısmını ya da tamamını taşıyor olabilmesi nedeniyle kısmen ya da tamamen vericiyle genetik olarak eşleşebileceği.
- p. Elde edilen hücre dizilerine ait nükleik asit dizilemesinin gerçekleştirilmesinin olası olduğu ve verilerin, gizliliğin korunması koşuluyla halk ya da uzman araştırmacılar tarafından veri tabanlarında saklanabileceği; bunun da bağışın anonim ve/veya kimlik bilgileri gizlenmiş olarak kalması durumunu azaltabileceği.
- q. Bulaşıcı ve olası genetik hastalıkların ya da hastalık belirteçlerinin verici ve/veya biyomateryaller üzerinde taranacağı.
- r. Araştırma sırasında tesadüfen fark edilen klinik bilgilerin biyomateryalin alındığı vericiyle paylaşılacağı bir planın olup olmadığı.

Ek 2.

KÖK HÜCRE ARAŞTIRMASI İÇİN İNSAN BİYOMATERYALLERİNİN TEDARİKİ İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM BELGESİ ÖRNEKLERİ

A2.1 KÖK HÜCRE ARAŞTIRMASI İÇİN EMBRİYO BAĞIŞI: FERTİLİTE AMACIYLA ÜRETİLMİŞ OLUP KLİNİKTE KULLANILMAYACAKLAR İÇİN

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFembryos.doc>

A2.2 İNDÜKLENMİŞ PLURİPOTENT KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARI İÇİN SOMATİK HÜCRE BAĞIŞI

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFsomaticcells.doc>

A2.3 KÖK HÜCRE ARAŞTIRMASI İÇİN YUMURTA BAĞIŞI; DOĞRUDAN VE SADECE KÖK HÜCRE ARAŞTIRMASI İÇİN TEMİN EDİLMİŞ OLAN

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFeggsforresearch.doc>

A2.4 KÖK HÜCRE ARAŞTIRMASI İÇİN YUMURTA BAĞIŞI; KISIRLIK TEDAVİSİ AMACIYLA TOPLANMIŞ OLUP KLİNİKTE KULLANILMAYACAKLAR İÇİN

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFeggsexcessofclinical.doc>

A2.5 KÖK HÜCRE ARAŞTIRMASI İÇİN SPERM BAĞIŞI

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/CFsperm.doc>

Ek 3.

ÖRNEK MALZEME TAŞIMA SÖZLEŞME BELGESİ

A3.1 ÖRNEK MALZEME TAŞIMA SÖZLEŞMESİ (MTS)

<http://www.isscr.org/docs/default-source/guidelines/MTA.doc>

SÖZLÜK

Bu ilkelerle ilgili terimlerin tanımları ve tartışılması. Diğer tanımlar <http://stemcells.nih.gov> adresinde bulunabilir.

G.1 "EMBRİYO" TERİMİ VE GELİŞİMİN ERKEN EVRELERİNİ TANIMLAYAN DİĞER TERİMLER

Embriyo: Embriyo terimi, aşağıda da değinildiği üzere, biyolojik içerikli olan çeşitli belgelerde farklı tanımlanan bir terimdir.

Bu kılavuzda, embriyo terimi genel olarak insanda döllenmiş ovositin ilk yarıklanmasından gebeliğin dokuzuncu haftasına kadar olan tüm gelişim evrelerini

tanımlamaktadır. Embriyogeneze özgü evreleri açıklamak için daha özellikli terimler kullanılmıştır; örnek olarak, iki, dört ve sekiz hücreli evreler, kompaksiyon evresindeki morula ve blastokist. Hepsi embriyo gelişiminin implantasyon öncesinde belirli evrelerini tanımlamaktadır.

Implantasyondan önce, embriyo az sayıda hücreli özelleşme barındıran basit bir yapı gösterir. Ancak, implantasyondan hemen sonra, ilkel çizgi olarak adlandırılan ve iyi tanımlanmış bir gelişim eksenine oluşmaya başlar. Bu aşamadan sonra, embriyo karmaşık ve özelleşmiş doku ve organların gelişimine geri dönüşümsüz olarak yönleneceğinden, embriyonun benzerinin üretilmesi gerçekleşemez.

Klasik embriyolojide embriyo terimi implantasyon sonrası embriyonun farklı evrelerini tanımlamak için kullanılır (örneğin, ilkel çizgi ve fetüs ile ilgili ileri evreler). Aslında, Dorland'ın resimli tıp sözlüğü (27. baskı, 1988 yayını, W. B. Saunders Company) bu tanımı "hayvanlarda döllenmiş ovum türevlerinin sonuçta yavruyu oluşturacak olan hızlı gelişim dönemleri" olarak belirtir. Yani; bu dönem uzun eksen belirlendikten sonra, tüm temel yapıların taslakları oluşana kadarki süreçtir. İnsandaysa embriyo süreci, döllenmeden sonraki yaklaşık iki haftalık evreden yedi ya da sekiz haftanın sonuna kadar olan dönem olarak tanımlanmıştır. Rondon House Webster's Kolej Sözlüğü'nün girişinde "insanlarda, aşağı yukarı döllenmiş yumurtanın uterus duvarına tutunmasından gebeliğin sekizinci haftasına kadar olan dönem" olarak tanımlanır. Ancak, insan için terimlendirme modern embriyologlar tarafından, döllenmiş ovumun ilk yarıklanma evresinden gebeliğin yedi ila dokuzuncu haftalarına kadar olan süreyi içerecek biçimde genişletilmiştir. Bundan sonraki dönem için fetüs terimi kullanılır.

Zigot: Döllenmiş, tek hücreli ovum (yumurta). İnsanda tipik olarak spermatozoon ile döllenmesinden 20-35 saat sonra gözlenir.

Yarıklanma evresindeki embriyo (implantasyon öncesi evre): Zigotun ilk bölünmesini izleyen, morulanın kompaksiyonu ile sona eren embriyo evresidir. Yarıklanma süreci iki hücreli, dört hücreli, sekiz hücreli ve on altı hücreli embriyo evrelerinden oluşur. Her yarıklanarak bölünme işlemi insanda yaklaşık 18-24 saat sürer.

Morula: Kompaksiyon evresinde olan, üzüm salkımına benzeyen, 16 hücreli küme. Genellikle fertilizasyondan dört gün sonra şekillenir.

Blastokist: Yaklaşık 64 hücrenin biçimlenmesiyle başlayan embriyo evresidir. İçte yer alan ve blastosöl kavitesini oluşturacak olan boşluğa sıvının pompalanmasıyla oluşur. Blastokistin dışına doğru farklılaşan trofoektoderm hücrelerinin oluşturduğu halka biçimindeki hücre tabakasıdır. Bu hücreler içeride yaklaşık 10-25 hücrenin oluşturduğu iç hücre kitlesi (İHK) olarak bilinen hücre topluluğunu çevreler.

Trofoektoderm hücreleri embriyoyu uterus duvarına iştiririrken İHK ise embriyo gövdesindeki yapıları biçimlendirir. Blastokist, fertilizasyondan 5-7 gün sonra biçimlenirken fertilizasyondan yaklaşık 6-7 gün sonra zona pellusida'dan (blastokisti çevreleyen glikoprotein kılıf) ayrılır. Daha sonra, eğer implantasyon gerçekleşirse, İHK ön (anterior) ve arka (posterior) taraflara doğru ileri gelişim gösterir ve uzun eksenini oluşturmak üzere biçimlenir.

Partenogenez şeklinde üreme gösteren

embriyo: Döllenenmemiş memeli ovumunun uyarılması da embriyonik gelişim sürecini başlatabilir ve embriyonik kök hücreler bu yolla gelişme gösteren bir blastokistin İHK'den elde edilebilir. İnsan dışındaki hayvanlarda partenogenetik embriyoların uterusu nakledilmesinden sonra gelişme gösteren embriyoların fetüs dönemine doğru ilerlediği gözlenmiştir; ancak yetersiz plasenta gelişmesine bağlı olarak daha ileri gelişmenin gerçekleşmediği gözlenmiştir. Ginogenez, partenogenezin özel bir biçimi olup döllenmiş iki farklı ovositin genetik katkısıyla (dışı pronükleus) embriyonun oluşturulmasıdır. Androgenez embriyonun döllenmiş iki farklı ovositten elde edilen erkek pronükleuslarının birleşmesiyle oluşturulmasıdır.

Embriyo benzeri yapılar: Hücre mühendisliğindeki ilerlemeler embriyonun gelişiminde kilit göreve sahip olan hücre farklılaşması, kümelenmesi veya tekrardan bir araya gelmesi gibi olayları taklit edebilmeyi ya da tekrarlayabilmeyi mümkün kılmaktadır. Böylesi deneysel sistemler, doku ve organ gelişimiyle ilgili önemli kavramlara ışık tutabilir. Ancak bu tür yapılar mühendislik teknikleri kullanıldığında veya kendi başlarına daha karmaşık yapılar haline gelip gerçekçi bir şekilde insan organizmasındaki benzer bir biçim veya gelişim potansiyeli gösterdikleri bir noktaya eriştiklerinde bazı çekinceleri de beraberinde getirirler. İmplantasyon öncesi embriyo kültüründe 14 günü geçme ve ya ilkel çizginin oluşumu evresine geçme konusundaki kısıtlamalar, embriyo benzeri yapılar için henüz belirlenmemiştir. Dolayısıyla, uzman değerlendirmelerinde kullanılmak üzere, kılavuzlar deneysel olarak oluşturan bu embriyo benzeri yapıların insan organizmasındaki benzer biçimi alması, bütünleşik organ sistemlerinin gelişimi, otonomik gelişim yeteneğinin kazanılması veya organizmanın bütünüyle gelişme göstermesi gibi bu alana yönelik konulara kaçınılmaz olarak değinmelidir. Uzman değerlendirmesinin yol gösterici ilkesi, insan organizmasındaki benzer biçimde gelişen veya gelişme potansiyeli gösterebilen embriyo benzeri yapıların kültürde minimum süreyle tutulması gerekliliği olmalıdır. Bu öyle bir süre olmalı ki, projedeki bilimsel bir soruyu tanımlamak için özenle seçilmiş olmalı ve titiz bir değerlendirme süreciyle oldukça değerli karşılanmalıdır.

Çekirdek Nakli: Genetik materyali (kromozomları) çıkarılan ovumun içine bir hücrenin çekirdeğinin yerleştirilmesidir. Gelişimin tekrar başlaması için ovum hücrenin çekirdeğini tam olmasa da

yeniden programlar. Çekirdek nakliyle meydana gelen embriyolar genellikle anormaldir ve gelişim sırasında çoğunlukla ölürler; nadiren doğuma kadar gelişimlerini sürdürürler. Çekirdek nakliyle oluşturulan blastokistlerden elde edilen İHK'den normal embriyonik kök hücreler oluşturulur.

Fetüs: Bu kılavuzda "fetüs" terimi embriyo aşamasında başlıca yapıların şekillenmesini izleyen, doğum öncesine ait gelişim evrelerini tanımlamak üzere kullanılmıştır. İnsanda bu dönem, fertilizasyondan sonraki yedi ila dokuzuncu haftadan doğuma kadar olan süreyi kapsar.

G.2 GELİŞİM YETKİNLİĞİYLE İLE İLGİLİ TERMİNOLOJİ

Totipotent: Hücrenin, plasentadaki embriyo dışı yapılarının yanı sıra organizmada bulunan farklılaşmış tüm hücre tiplerine dönüşebilme yeteneğine sahip olduğu düzeydir. İn utero bölünme sonunda ortaya çıkan totipotent hücreler tüm organizmayı oluşturabilme yeteneğindedir.

Pluripotent: Hücrenin organizmadaki tüm dokulara farklılaşabilme yeteneğine sahip olduğu düzeydir. Ancak bir organizmaya ait gelişimin tamamının sürdürülmesini tek başına sağlayamaz. Örneğin, plasentanın destekleyici olan embriyo dışı yapılarını oluşturamazlar.

Multipotent: Organizmadaki tüm hücrelere olmasa da pek çok hücre tipine farklılaşma yeteneğine sahip olan kök hücrelerin bulunduğu düzeydir. Multipotent hücreler - en bilinen örneklerinden birisi hematopoetik hücrelerdir - herhangi bir dokudaki farklı hücre türüne dönüşme özelliğine sahiptir. Gelişmekte olan organizmada multipotent hücreler, mezodermal öncü hücrelerde olduğu gibi birden fazla germ yaprağı türevlerine dönüşebilir. Erişkinlerdeyse multipotent hücreler, tipik olarak özgün germ yapraklarından (endoderm, ektoderm, mezoderm) sadece birisinin türevlerine dönüşürler.

Unipotent: Sadece bir tür hücre dizisine farklılaşma yeteneğine sahip olan kök hücrelerin bulunduğu düzeydir; tipik örneği hematopoetik sistemin belli bir serisine ait hücre olma yolunda ilerleyen öncüleridir (örneğin; eritroblastlar). Unipotent kök hücreler, kendini yeniler ve tek hücre türüne farklılaşırlar; spermatogonyal kök hücrelerin sadece spermatozoonlara dönüşmesi gibi.

Teratoma: Üç embriyonik tabaka olan ektoderm, endoderm ve mezodermden farklılaşmış olan doku ve hücreleri içeren, etrafı kapsülle çevrili, iyi huylu doku kütesidir. Kök hücre araştırmalarına ait terminolojide teratoma analizi bir hücre grubunun pluripotensi özelliğinin değerlendirilmesi (vücuttaki bütün dokuları oluşturabilme kapasiteleri) için immün yetmezliği olan kemirgen konakçılara enjeksiyonu anlamına gelir.

G.3 KÖK HÜCRE ARAŞTIRMALARINDA "KİMERA" TERİMİ

Kimera: Aynı veya farklı türe ait iki ve ya daha fazla türün zigotundan köken alan hücre popülasyonunu taşıyan organizmadır.

Küçük kimeralar: Kimeranın en basit biçimi olup sınırlı sayıda insan hücrelerinin doğum öncesi veya sonrasındaki her hangi bir gelişim evresinde bir başka organizmaya verilmesiyle oluşturulan ve organizmanın kendi hücreleri veya dokularıyla en az düzeyde bütünleşme gösteren kimeralardır. İnsan kanser hücre dizilerinin tümör oluşturması amacıyla immün yetmezliği olan farelerin konak olarak kullanılması buna örnek olarak verilebilir. Böyle kimeralar, hayvanın uygun kullanımını ve biyogüvenlik yönünden gözetimi gerektirir (yerel düzenleyici kurumlarca uygun bulunduğu diğer gereklilikler de mevcut olabilir). İnsan kök hücreleri söz konusu olduğunda pek bir problem oluşturmazlar. Ancak insan germ hücre dizisini taşıyan bir insan ya da hayvana ait küçük kimera, bir sorun teşkil edebilir.

Türler arası kimeralar: Türler arası kimeralar, diğer türlerin yaygın ve bütünleşmiş hücre katkılarını içeren hayvanlardır. Özel ilgi gerektiren gerçek iki tip insan-hayvan kimerası vardır: (a) yaygın kimerizm kapasitesi varsa, gelişimin en erken evrelerinde oluşturulan kimeralar, (b) gelişimin daha ileri aşamalarında oluşan ve merkezi sinir sisteminde ve/veya germ hücre dizisinde belirgin düzeyde kimerizm sergileyen hayvanlardır. İnsandan insan olmayan primatlara aktarımlar sonucu gelişimin herhangi bir evresinde oluşan kimeralar özel ilgi gerektirir. İnsandan insan olmayan primatlarda merkezi sinir sisteminde kimerizm barındıran canlılar da bu özel ilgiyi gerektirir. İnsan-hayvan kimeraları ile ilgili ek bilgi için, lütfen ISSCR Etik ve Kamu Politikaları Kurulu'nun detaylı raporuna başvurun (Hyun et al., 2007).

Hibridler: Her bir bireyin hücrelerinin birbirinden farklı iki hayvan türünün melezleşmesiyle meydana gelen kabaca eşit genetik katkıyla biçimlendiği hayvanlardır. Örnek olarak katır (at ile eşek türünün melezlenmesi) verilebilir.

G.4 NAKİL İÇİN KULLANILAN TERİMLER

Allojeneik nakil: Vericiden alınan hücrelerin, vericiyle akrabalık ilişkisi olan (kardeş ya da ebeveyn) ya da ilişkisi olmayan farklı bir başka kişiye nakledilmesi olarak tanımlanır. Hematopoetik kök hücre naklinde, akrabalık bağı olmayan vericiler, nakil reddine neden olan insan lökosit antijen serilerinde doku uyumunun olduğu veya histolojik bakımdan uyumun sağlandığı büyük verici kayıtlarından seçilebilir. Solid organ nakli, alıcının bağışıklık sisteminde allogreftin reddedilmesi riskini taşıyarak allojeneik hematopoetik kök hücre nakliyle vericiden alınan hücrelerin alıcının bağışıklık sistemine karşı saldırı oluşturma potansiyelini beraberinde getirir (grefte

karşı konak hastalığı). Her iki klinik durumda da bağışıklığı baskılayıcı ilaçların kullanımı gerekmektedir. Özellikle solid organ nakli alıcılarında yaşam boyu kullanılacak olan bu ilaçlar enfeksiyon komplikasyonu oluşma riskine de beraberinde getirir.

Otolog nakil: Hastaya ait hücrelerin hastanın kendisine nakledilmesi olarak tanımlanır. Hastanın bağışıklık sistemi "kendisi" tarafından tanındığı için reddetme ya da bağışıklığa ait uyumsuzluk gözlenmez. Dolayısıyla, hücrelerin otolog nakli, allojeneik nakilden daha az risk taşımaktadır. Somatik hücre çekirdeği nakli ya da uyarılmış pluripotent kök hücrelerin yeniden programlamasıyla türetilen embriyonik kök hücre dizileri, bağışıklığa ait uyumun teorik avantajlarını sağladıkları için nakillerde bir otolog hücre kaynağı olarak kullanılır.

Homolog kullanım: Hücrelerin tedavi amacıyla kendi doğal fizyolojik ortamlarında kullanımı olarak tanımlanır. Örneğin; kan hücrelerini yeniden oluşturmak üzere hematopoetik kök hücre nakli ya da mezenkimal kök hücrelerin kemik ya da kırıkdağı onarması için kullanımı.

Homolog olmayan kullanım: Hücrelerin tedavi amacıyla doğal olan fizyolojik ortamlarının dışında kullanımı olarak tanımlanır. Örneğin; hematopoetik kök hücrelerin ya da mezenkimal kök hücrelerin kalp ya da beyin içine nakli.

Tümörijenite: Hücrelerin tümör oluşturma potansiyelini açıklayan hücre özelliği ya da anormal hücre büyümesi.

G.5 ARAŞTIRMADA YER ALAN GÖNÜLLÜLER VE KLİNİK ARAŞTIRMALAR İLE İLGİLİ TERİMLER

Klinik araştırma: Doku örneği gibi insandan alınan biyolojik malzemeler ile kişiler ya da gruplar üzerinde yürütülen sistematik araştırma.

Klinik denemeler: İnsan sağlığı üzerine etkilerini araştırmak amacıyla ileriye yönelik bir ya da daha fazla girişimin kişi ya da gruplar üzerinde gerçekleştirildiği araştırma çalışmalarıdır. Bu girişimler, ilaçları, hücreleri ve diğer biyolojik ürünleri, cerrahi işlemleri, radyolojik işlemleri, tanı yöntemlerini, cihazları, davranışsal uygulamaları, bakım süreci değişikliklerini, önleyici tıbbi müdahaleleri içerir ancak bunlarla sınırlandırılmaz.

Bağıntılı çalışmalar: Tipik olarak klinik denemeler sırasında ortaya çıkan; hastalık süreci, gruplar arası ya da bir grubun farklı elemanları arasındaki bağıntıları konu alan, biyolojik hedefler üzerine girişimlerin nedenlerini ve etkilerini araştıran çalışmalar.

Gözlemsel çalışmalar: Araştırmacıların, gönüllü ya da grupları gözlemleyerek, ilgili değişkenlerin ölçüldüğü; uygulamaya alınan kişilere karşılık araştırmacı tarafından kontrol edilmeyen kontrol grubunun belirlendiği klinik araştırma çeşididir.

Taklit işlemleri: Klinik denemelerde kontrol olarak

KAYNAKLAR

kullanılan ve "tedavi" kolundaki araştırmada yer alan gönüllülere uygulanan yöntemlerin taklit edildiği işlemlerdir. Bunlar, araştırmaya alınan gönüllülerin kendileri ve doktorlar tarafından hangi grupta olduğunun bilmesini önlemek için gerçekleştirilir. Bazen de, uygulama şeklinin bir hastalık süreci üzerindeki etkilerini (uygulamanın kendisinin getirdiği etkiler yerine) kontrol etmek için gerçekleştirilir. Taklit işlemleri invazif olma düzeylerine göre çeşitlilik gösterir. Örneğin, tuzlu serum fizyolojik enjeksiyonunu (gönüllülere hücre yerine serum fizyolojik enjeksiyonunun gerçekleştirilmesi), taklit kardiyak kateterizasyon (gönüllülerin bir grubu kateter ile hücre alırken diğerlerine sadece kateterizasyon yapılması) ve kafatasına bölgesel delik açılması (beyin ameliyatına alınanları taklit etmek için kontrol grubundaki hastaların kafatasına delik açılması) içerir.

En az risk: Gönüllülerde ya da doku vericilerinde, rutin fiziksel ya da psikolojik testler sırasında oluşabilecek ya da günlük hayatta karşılaşılan sıradan zararların ortaya çıkma olasılığıyla karşılaştırılabilecek büyüklükte olan risklerdir.

En az riskin üzerinde küçük bir artış: En az riskten biraz daha fazla olan ve mantıklı bir kişi tarafından kabul edilebilir düzeyde olan artış.

Rastlantısal bulgu: Araştırmaya alınan kişi veya doku vericisinde rastlantı sonucu fark edilen, çalışmanın amacıyla doğrudan ilintisi olmayan, ancak potansiyel olarak sağlık ve üremeye ilgili önemi olabilecek bulgular.

Onay: Bu terim klinik araştırmada, katılımcının çalışmaya katılmayı kabul etmesi anlamına gelir. Onay vermek ise, katılımcının araştırmada karar verme kapasitesine uygun şekilde araştırmada karar verme sürecine dahil olduğu anlamına gelir. Yasal olarak reşit sayılmayan çocuklar ve ergenler, kanunen geçerliliği olan bilgilendirmiş onam imzalamazlar ancak onay verebilirler. Bu onay süreci, yasal olarak reşit sayılmayan kişinin araştırmaya katılma konusunda olumlu görüş bildirmesini gerektirir.

Bedel ödeme: Araştırmaya katılan kişilere, en yaygın şekilde bu süreçte harcadıkları zaman, çaba ve zahmetleri için parasal karşılığı olmayan yüklerle karşılık yapılan ödeme.

Geri ödeme: Araştırmaya katılan kişilere ceplerinden çıkan masraflara karşılık geri ödenen ödenek.

Uygunuz teşvik: Araştırmada yer alacak kişilere veya potansiyel vericilere, doğru karar verme becerilerini etkileyebilecek kadar, cazip olan ya da güçlü şekilde karşı oldukları işlemleri kabul etmeleri için cesaretlendirebilecek bir teklifte bulunmak ya da ödöl vermek.

Academy of Medical Sciences (2011). Animals containing human material. <http://www.acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/animals-containing-human-material/>

American College of Obstetricians and Gynecologists (2006). Using preimplantation embryos for research. ACOG Committee Opinion No. 347. *Obstet. Gynecol.* 108, 1305–1317.

Boer, G. J. (1994). Ethical guidelines for the use of human embryonic or fetal tissue for experimental and clinical neurotransplantation and research. *Journal of Neurology* 242, 1–13.

Boutron, I., Dutton, S., Ravaud, P., and Altman, D.G. (2010). Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA* 303, 2058-2064.

Camacho, L.H., Bacik, J., Cheung, A., and Spriggs, D.R. (2005). Presentation and subsequent publication rates of phase I oncology clinical trials. *Cancer* 104, 1497-1504.

Department of Health, and Education and Welfare (1979). Report of the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research (The Belmont Report). 44 Fed. Reg. 23, 192.

ESHRE Taskforce on Ethics and Law (2001). The moral status of the pre-implantation embryo. *Hum. Reprod.* 17, 1409-1419.

Ethics Committee of American Society for Reproductive Medicine (2013). Donating embryos for human embryonic stem cell (hESC) research: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 100, 935-939.

European Parliament and Council of the European Union (2001). Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. (Official Journal of the European Union).

European Science Foundation (2000). Good scientific practice in research and scholar ship. Science Policy Briefing. http://www.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/ESPBI0.pdf

Fisher, M., Feuerstein, G., Howells, D.W., Hurn, P.D., Kent, T.A., Savitz, S.I., and Lo, E.H. (2009). Update of the stroke therapy academic industry roundtable preclinical recommendations. *Stroke* 40, 2244-2250.

Flor y, J., and Emanuel, E. (2004). Interventions to improve research participants' understanding in

informed consent for research: a systematic review. *JAMA* 292, 1593-1601.

Food and Drug Administration (2014). Minimal Manipulation of Human Cells, Tissues, and Cellular and Tissue-Based Products: Draft Guidance. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/CellularandGeneTherapy/ucm427692.htm>

Freeman, G.A., and Kimmelman, J. (2012). Publication and reporting conduct for pharmacodynamic analyses of tumor tissue in early-phase oncology trials. *Clinical Cancer Research* 18, 6478-6484.

Haimes, E., Skene, L., Ballantyne, A.J., Caulfield, T., Goldstein, L.S., Hyun, I., Kimmelman, J., Rober t, J.S., Roxland, B.E., Scott, C.T., et al. (2013). Position statement on the provision and procurement of human eggs for stem cell research. *Cell Stem Cell* 12, 285-291.

Henderson, V.C., Kimmelman, J., Fergusson, D., Grimshaw, J.M., and Hackam, D.G. (2013). Threats to validity in the design and conduct of preclinical efficacy studies: a systematic review of guidelines for in vivo animal experiments. *PLoS Medicine* 10, e1001489.

Human Fertilization and Embryology Authority (2015). Code of Practice, 8th Edition. [http://www.hfea.gov.uk/docs/HFEA_Code_of_Practice_8th_Edition_\(Oct_2015\).pdf](http://www.hfea.gov.uk/docs/HFEA_Code_of_Practice_8th_Edition_(Oct_2015).pdf)

Hyun, I. (2013). Therapeutic hope, spiritual distress, and the problem of stem cell tourism. *Cell Stem Cell* 12, 505-507.

Hyun, I., Taylor, P., Testa, G., Dickens, B., Jung, K. W., McNab, A., Roberston, J., Skene, L., and Zoloth, L. (2016). Ethical standards for human-to-animal chimera experiments in stem cell research. *Cell Stem Cell* 1, 159-163.

International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2006). Guidelines for the conduct of human embryonic stem cell research. <http://www.isscr.org/docs/default-source/hesc-guidelines/isscrhescguidelines2006.pdf>.

International Society for Stem Cell Research (ISSCR). (2008). Guidelines for the clinical translation of stem cells. <http://www.isscr.org/docs/default-source/clin-trans-guidelines/isscrglclinicaltrans.pdf>.

Institute of Medicine (2009). *On Being a Scientist: A Guide to Responsible Conduct in Research: Third Edition* (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/12192.

Institute of Medicine (2015). *Sharing Clinical Trial Data: Maximizing Benefits, Minimizing Risks* (Washington, DC: National Academies Press). doi:10.17226/18998.

Institute of Medicine and National Research Council

(2005). *Guidelines for Human Embryonic Stem Cell Research* (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/11278 [Amendments published in 2007, 2008, and 2010].

Kamenova, K., and Caulfield, T. (2015). Stem cell hype: media portrayal of therapy translation. *Science Translational Medicine* 7, 278ps274.

Kilkenny, C., Browne, W.J, Cuthill, I.C., Emerson, M., and Altman, D.G. (2010). Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *Plos Biol* 8, e1000412.

Kimmelman, J., Mogil, J.S., Dirnagl, U. (2014). Distinguishing between Exploratory and Confirmatory Preclinical Research Will Improve Translation. *PLoS Biol.* 12, e1001863.

Landis, S.C., Amara, S.G., Asadullah, K., Austin, C.P., Blumenstein, R., Bradley, E.W., Cr ystal, R.G., Darnell, R.B., Ferrante, R.J., Fillit, H., et al. (2012). A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature* 490, 187-191.

Lau, D., Ogbogu, U., Taylor, B., Stafinski, T., Menon, D., and Caulfield, T. (2008). Stem cell clinics online: the direct-to-consumer portrayal of stem cell medicine. *Cell Stem Cell* 3, 591-594.

Medical Professionalism Project (2002). Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Annals of Internal medicine* 136, 243-246.

Munsie, M., and Hyun, I. (2014). A question of ethics: selling autologous stem cell therapies flaunts professional standards. *Stem Cell Research* 13, 647-653.

National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (2016). *Mitochondrial Replacement Techniques: Ethical, Social, and Policy Considerations*. (Washington, DC: The National Academies Press). doi:10.17226/21871.

National Institutes of Health (2014). *Informed Consent Guidance for Human Gene Trials subject to the NIH Guidelines for Research Involving Recombinant or Synthetic Nucleic Acid Molecules* (Office of Science Policy: Office of Biotechnology Activities). <http://osp.od.nih.gov/sites/default/files/resources/IC2013.pdf>

Nuremberg Code (1949). In *Trials of War Criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law No 10, Vol 2* (Washington, DC: U.S. Government Printing Office), pp 181-182.

Office for Human Research Protections (OHRP) (1993). *Research on Transplantation of Fetal Tissue SEC. 498A, National Institutes of Health Revitalization Act of 1993*. <http://www.hhs.gov/ohrp/policy/publiclaw103-43.htm.html>

Saini, P., Loke, Y.K., Gamble, C., Altman, D.G., Williamson, P.R., and Kirkham, J.J. (2014). Selective reporting bias of harm outcomes within studies: findings from a cohort of systematic reviews. *BMJ* 349, g6501.

Sena, E.S., van der Worp, H.B., Bath, P.M., Howells, D.W., and Macleod, M.R. (2010). Publication bias in reports of animal stroke studies leads to major overstatement of efficacy. *PLoS Biol.* 8, e1000344.

Tsilidis, K.K., Panagiotou, O.A., Sena, E.S., Aretouli, E., Evangelou, E., Howells, D.W., Al-Shahi Salman, R., Macleod, M.R., Ioannidis, J.P. (2013). Evaluation of excess significance bias in animal studies of neurological diseases. *PLoS Biol.* 11, e1001609.

U.K. Department of Health (2014). Mitochondrial donation. Government response to the consultation on draft regulations to permit the use of new treatment techniques to prevent the transmission of a serious mitochondrial disease from mother to child. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/332881/Consultation_response.pdf

World Medical Association (2013). Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* 310, 2191–2194.