


Review article

Mezenkimal Kök Hücreler ve Endotel Hücreler Üzerindeki Etkileri Mesenchymal Stem Cells and Effects on Endothelial Cells

Yasemin Tin Arslan *

Çal Vocational School, University of Pamukkale, Denizli, Turkey

Özet

Vücudumuz kas, kalp ve yağ gibi 200'ü aşkın hücreden meydana gelmiştir. Bütün bu hücrelerin temel kaynağını kök hücreler oluşturmaktadır. Kök hücreleri iki temel özellikleri göz önünde bulundurmak suretiyle sınıflandırmak mümkündür. Bunlardan ilki farklılaşma özelliklerine göre diğeri ise köken aldıkları temel doku esas alınarak yapılan sınıflandırmadır. Farklılaşma kapasitelerine göre ise totipotent, pluripotent, multipotent ve unipotent olmak üzere 4 kısımda incelenir. Köken aldıkları dokuya ise göre embriyonik ve erişkin kök hücreler olmak üzere iki gruba ayrılır. Erişkin kök hücre sınıfında yer alan mezenkimal kök hücreler, hasar almış olan dokularda tamiri gerçekleştirmektedirler. Yaraların onarımı ve tedavi aşamasında önemli roller üstlenirler. Bu süreçte, salgıladıkları faktörler ile bağışıklık ve endotelial hücrelerin çoğalması ve migrasyonuna katkıda bulunurlar. Bu çalışmada mezenkimal kök hücrelerin genel uygulamalarının yanı sıra sahip olduğu rejeneratif ve reparatif etkileri ile bunların gerçekleşme mekanizmalarının özetlenmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Mezenkimal kök hücre, endotel, rejeneratif, reparatif.

Abstract

Our body consists of more than 200 cells such as muscle, heart and fat. The main source of all these cells is stem cells. Stem cells can be classified by considering two main features. The first of these is classification according to their differentiation characteristics and the other is the classification based on the basic tissue from which they originate. According to their differentiation capacity, they are examined in 4 parts as totipotent, pluripotent, multipotent and unipotent. According to the tissue they originate from, they are divided into two groups as embryonic and adult stem cells. Mesenchymal stem cells, which are in the adult stem cell class, perform repair in damaged tissues. They play an important role in the repairment and treatment of wounds. In this process, they contribute to the proliferation and migration of immune and endothelial cells with the factors they secrete. In this study, the regenerative and reparative effects of mesenchymal stem cells and their realization mechanisms are emphasized.

Keywords: Mesenchymal stem cell, endothelium, regenerative, reparative.

Received: 10 December 2021 * **Accepted:** 31 December 2021 * **DOI:** <https://doi.org/10.29329/jiam.2021.411.4>

* Corresponding author:

Tin Arslan Yasemin is an Lecturer.Dr in the Çal Vocational School at Pamukkale University in Denizli, Turkey. Her research interests include the Biochemistry, Biology and Pharmacology. He has lived, worked, and studied in Denizli, Turkey.
Email: yasemintin@mail.com

GİRİŞ

Vücudumuz kas, kalp ve yağ gibi 200'ü aşkın hücreden meydana gelmiştir. Bütün bu hücrelerin temel kaynağını kök hücreler oluşturmaktadır. Kök hücrenin iki temel özelliği vardır. Birincisi kendini yenileme (self-renewal) bu özelliği ile daha çok sayıda kök hücre oluşturmakta ve kök hücre havuzundaki sayı sabit tutulmaktadır. Burada gerçekleşen bölünme tipi simetrik bölünmedir (Santoro ve diğ., 2016). İkincisi ise farklı hücrelere özelleşmesidir ki, bu olaya farklılaşma da denmektedir. Farklılaşma durumunda gerçekleşen bölünme asimetric bölünmedir. Kök hücreler vücudumuzu oluşturan çok farklı hücre tiplerine dönüşebilmektedir (Bishop, Buttery, & Polak, 2002; Geptin, 2002). Bu nedenle kök hücreler eşsiz hücreler olarak tanımlanabilirler (Cheung, & Rando, 2013). Dokuda yerleşik halde bulunan kök hücrelere “yetişkin kök hücreler” denir. Bu hücrelerin dokulardan eldeleri de mümkündür. Birçok dokuda yer alan bu hücreler rejenerasyonda çok önemli görevler üstlenmektedirler Hücre hasarı ve kaybı gibi durumlarda hücrenin yerini almaktadırlar (Ural, 2016).

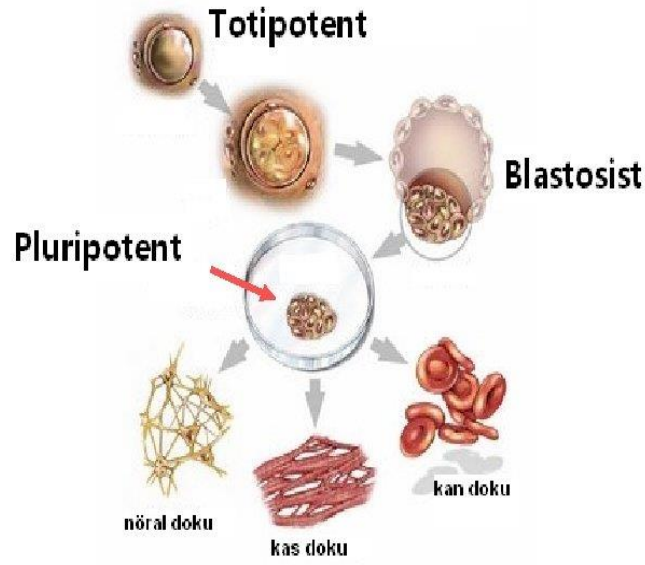
Kök Hücrelerin Sınıflandırılması

Kök hücreleri iki temel özellikleri göz önünde bulundurularak sınıflandırmak mümkündür. Bunlardan ilki farklılaşma özelliklerine göre diğeri ise köken aldıkları kaynak temel doku esas alınarak yapılan sınıflandırmadır. Kök hücreler kaynaklarına göre embriyonik ve erişkin kök hücreler olmak üzere ikiye ayrılır. Farklılaşma kapasitelerine göre ise totipotent, pluripotent, multipotent ve unipotent olmak üzere 4 kısımda incelenir (Can, 2014).

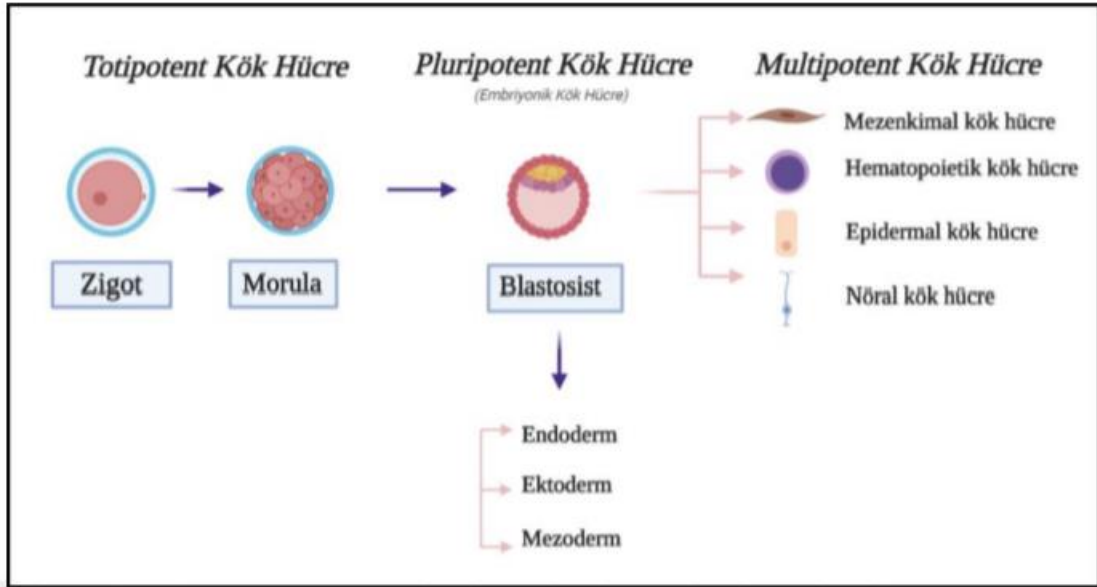
Farklılaşma Yeteneklerine Göre Kök Hücreler

Totipotent Hücreler

Sperm ile yumurta hücresinin birleşerek oluşturduğu zigotun oluşumundan sonraki 4 günü içeren blastomerler totipotent özelliğindedirler ve sonsuz şekilde farklılaşma yeteneğine sahiplerdir. Organizmayı tek başına oluşturabilirler. Sınırsız şekilde özelleşip, farklı hücre tiplerine dönüşebilirler. Organizmayı oluşturan tüm hücre tiplerine farklılaşma kabiliyetine sahiplerdir (Şekil 1).



Şekil 1. Totipotent kök hücreler



Şekil 2. Kök hücre hiyerarşisi

Pluripotent Kök Hücre

Pluripotent kök hücreler, blastosistin iç kitlesinde bulunurlar. Endoderm, ectoderm ve mezoderm olmak üzere üç germ tabakasına farklılaşabilirler (Ulloa-Montoya, Verfaillie, & Hu, 2005).

Bu kök hücrelerin de vücutta birçok dokunun oluşmasında önemli rolleri vardır. Kök hücrelerin hiyerarşisi Şekil 2’de verilmiştir.

Multipotent Kök Hücreler

Hücreler gelişim basamaklarında, kaynağını aldıkları dokunun hücre tipine farklılaşarak o dokuyu meydana getirmektedirler. Bunların farklılaşma kapasitesi pluripotent hücrelerden daha düşüktür. Çünkü multipotent kök hücreler sınırlı sayıda hücelere dönüşebilirler ve tüm vücudu oluşturabilme kapasitesine sahip değildirler (Herzog, Chai, & Krause, 2003).

Unipotent Kök Hücreler

Tek bir yönde hücre oluşturmak üzere programlanmış olan hücrelerdir.

Embriyonik Kök Hücreler

Embriyonik kök hücreler blastokist evresinde bulunan embriyonunun iç hücre kitlesinde bulunmaktadır. Sperm ile ovumun döllenişi sonucu oluşan zigot, bütün organizmayı oluşturabilme yeteneğine sahiptir (totipotent). Blastosist, döllenişi takiben 5 gün sonrasında oluşan iç hücre topluluğudur (Özel, Enver, & Dabak, 2008). Bu aşamadan sonra oluşan hücreler, tüm vücudu tek başına oluşturabilme özelliğini yitirirler. Ancak üç germ tabakasına (mezoderm, ektoderm ve endoderm) ve bunlara ait bileşenlere dönüşebilme kapasitelerinin olduğu gösterilmiştir (Kirschstein, 2001; Thomson et al., 1998). Bu hücreler pluripotent hücre özelliğine sahiptir (Odorico, Kaufman, & Thomson, 2001; Şahin, Saydam, & Omay, 2005).

Yetişkin Kök Hücreler

Organizmada, dokularda bulunan hücre yenilenmesini, onarımını sağlayan kök hücrelerdir. Dokular da sürekli yenilenmektedirler ve yetişkin kök hücreler de bu şekilde tamir mekanizmasında önemli görevler üstlenmektedirler. Kemik iliği, akciğer, periferik kan, iskelet kası gibi hemen hemen vücuttaki dokuların tamamında bulunmaktadır. Yetişkin kök hücreler, yer aldıkları doku ve organların hücre tiplerine farklılaşmaktadırlar ve multipotent özelliğe sahiptirler (Kirschstein, 2001). Bu kök hücre kullanımının sağladığı önemli bir avantaj embriyonik kök hücre kullanımında yaşanan etik sorunların olmamasıdır.

Doku ve organlardaki hücreler yer aldıkları bölgedeki amaçları gerçekleştirmek üzere özelleşmişlerdir. İşte buralardaki kök hücreler sessiz şekilde beklemekte (dormant) ve herhangi bir uyarılma ile aktif forma geçerek etkisini göstermektedirler. Bu dokulardan ayrıştırılarak, araştırmalarda, hastalıkların tedavisinde, doku ve organ hasarlarının onarımında kullanılabilirler.

Hematopoietik Kök Hücreler

Kendi içinde bölünerek yeni kök hücreler oluşturdukları gibi farklı hücre tiplerine de özelleşebilmektedirler. Kanı oluşturan tüm hücre serilerine dönüşme kapasitesine sahiptirler. Kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı hematopoietik kök hücrelerinin elde edildiği temel kaynaklar olarak işlev görmektedirler. Bunlardan en çok çalışma yapılanının nakil durumları da göz önünde bulundurulduğunda kemik iliği hematopoietik kök hücreleri olduğu görülmektedir (Santoro ve diğ., 2016).

Mezankimal Kök Hücreler

Kökeni mezoderm tabakasına dayanmaktadır. Kemik iliği, diş pulpası, beyin, adipoz doku gibi birçok dokuda bulunurlar. Çoğalma yeteneği çok fazladır. Kendini özelleşmeden yenileyebildiği gibi mezodermal olarak özelleşebilme yetisi de oldukça önemli olan kök hücrelerdir (Kern ve diğ., 2016; Hu et al., 2013). Karaciğer, kas, yağ gibi birçok hücreye farklılaşmalarına ek olarak, immün baskılama özeliğine de sahiptirler çünkü çok sayıda sitokin ve büyüme faktörünü de salgılamaktadırlar.

Mezankimal kök hücreler kordon kanı, amniyon sıvısı, adipoz doku, periferik kan, sinoviyal sıvı ve iskelet kasından da elde edilebilmektedir (Lu et al., 2006; Meirelles, & Nardi 2009). Orjin aldıkları dokunun hücrelerini meydana getirmek üzere henüz farklılaşmamış olan hücrelerdir.

Kültür ortamında bulunan mezenkimal kök hücrelerin CCL-2 (MCP-1), CCL-5 (RANTES), CXCL1, CXCL5 (ENA-78), CXCL8 (IL-8), CXCL10 (IP-10), CXCL12 (SDF-1), vb. molekülleri kapsayan birçok kemoterapötik moleküller ortama salgıladıkları bildirilmiştir (Boomsma ve Geenen, 2012; Kapur, & Katz, 2013). Onarım aşamasında endotelial ve bağışıklık sisteminde rol oynayan hücrelerin migrasyonu oldukça önemli bir konudur. İşte salgılanan bu faktörler, migrasyona katkı sağlamaktadır. Bu salgı faktörlerinin temel hedef hücreleri monositler, eozinofiller, nötrofiller, bazofiller, hafıza ve T-hücreleri, B-hücreleri, doğal öldürücü hücreler ve dendritik hücreleri içeren inflamatuvar hücreler ve endotel hücrelerdir. İnflamasyon bölgesine hücrelerin alınması, yara iyileşme sürecine de destek olan bir durumdur, Ayrıca yapılan çalışmalarda, mezenkimal kök hücrelerin salgıladıkları anjiyogeneze etkili olan VEGF ve bFGF gibi moleküller ile endotelial hücrelerin çoğalma ve migrasyonuna katkıda buldukları gösterilmiştir (Kinnaird et al., 2004).

Mezenkimal kök hücreler, ana-histo uyumluluk kompleksini orta seviyede salgılamaktadırlar. Doğal bağışıklık özeliğine sahip oldukları ve bu sistem ile ilgili eksiklik, bozukluk olan kişilerin tedavisinde ve transplantasyon işlemlerinde, immünoşüpresyon etkiye sahip oldukları ortaya konmuştur (Bartholomew et al., 2002; Rasmusson ve diğ., 2005). Yara içinde salgılanan pro-inflamatuvar sitokinler, mezenkimal kök hücrelerin göçünü desteklemektedirler (Avniel et al., 2006; Toksoy ve diğ., 2007). Özellikle hasarlı dokuda yüksek miktarlarda salgılanan SDF-1 proteini kök hücrelerin inflamatuvar yanıtı aracı olmak amacıyla, bu bölgeye hareketinde temel rolü üstlenmektedir.

Mezenkimal kök hücrelerin immünsüpresif etkisi bulunmamaktadır. Ancak enflamatuar sitokinlere ve kemokinlere maruz kalmak, onları fazla miktarda anti-enflamatuar sitokin ve kemokin salgılamak için uyaran bir durumdur (Yoo et al., 2009). Hasar alan bölgede toplanan mezenkimal kök hücreler inaktif bir durumdadır ve özellikle lenfosit ve monositlerin etkileri ile aktif hale getirilirler (Ren et al., 2009). Aktifleşmiş olan mezenkimal kök hücreler bağışıklık hücreleri üzerinde güçlü bir immünosüpresif etkiye sahip hale gelirler (Shi et al., 2010). Bilindiği üzere prostaglandin E2, indoleamin 2,3- dioksijenaz gibi moleküllerin immün sistemin düzenlenmesinde rolleri vardır. Bu moleküller, T hücrelerinin çoğalmasını, plazma hücrelerinin oluşumunu inhibe etmektedirler. Sitotoksik T hücrelerinin gelişimini baskılamakta ve dendritik hücrelerin oluşum ve olgunlaşma aşamalarına müdahale etmektedirler. İşte bu tür moleküller de mezenkimal kök hücreler tarafından salgılanmaktadır (DelaRosa et al., 2009; Spaggiari et al., 2008). Bir başka etkileri, eksozomların yardımıyla makrofajları mikro mRNA ile etkileşim haline sokmalarıdır. Bu RNA moleküllerinin etkileri ise bağışıklık sistemini oluşturan hücrelerin yapısına katılıp, onları pro-enflamatuar sitokinleri salgılamaya teşvik eder ve uyarırlar (Alexander et al., 2015).

Mezenkimal kök hücreler üzerine yapılan çalışmalar neticesinde yaraların onarım ve tedavisi aşamasında kullanımı öne çıkmıştır. Zamanla yara kapanmasında ne kadar önemli roller üstlendikleri ortaya konmu ve özellikle rejenerasyon, doku mühendisliği alanında yapılan araştırmalarda son yıllarda önemli bir yer tutmaktadırlar ve yoğun ilgi görmektedirler (Şekil 3) (Strong et al., 2015).

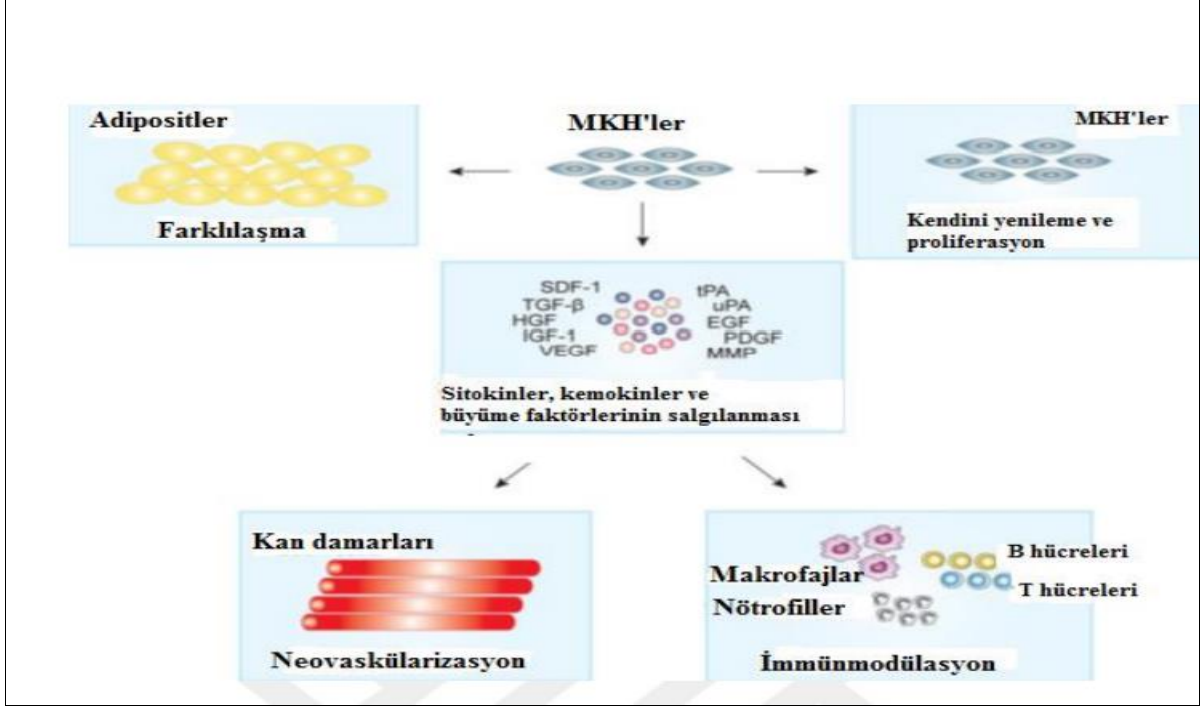
Mezenkimal kök hücrelerin ekprese ettikleri temel yüzey belirteçleri CD105, CD73, CD90, CD146, CD29'dur (Dominici et al., 2006). Hücre bazlı tedavide öne çıkan en iyi alternatiflerden biridirler. Transplantasyonun tolere edilebilmesinde destekleri önemlidir, solid organ nakillerinde, organın vücut tarafından reddedilmesi ile ortaya çıkan problemlerin oluşumunu engellerler. Bir takım otoimmün hastalıkların tedavi sürecinde, mezenkimal kök hücre aşılması yapılmaktadır. Serolojik belirteçlerin seviyelerini belli aralıklarda tutar ve oluşabilecek önemli yan etkileri önler, böbrek fonksiyonlarının stabilizasyonunu sağlar. Siroz, tip I diyabet, multiple skleroz ve doku greftini da içine alan tedavi amacıyla kullanılmaktadırlar.

Endotel Hücreler Üzerinde Mezenkimal Kök Hücrelerin Oluşturduğu Etkiler

Kemik iliği kaynaklı olan mezenkimal kök hücreler kıkırdak, kemik ve yağ dokuya farklılaşma kabiliyetine sahip progenitör kök hücre özelliği gösterirler. Kök hücre nişleri, temel anlamda kök hücrelerin bulunabileceği bölgelerdir. Kök hücrelere ev sahipliği yaparak spesifik özelliğe sahip mikro bir ortam yaratırlar. Kemik stromasında bulunan kök hücre nişi, kök hücrenin devamlılığının sağlanmasını desteklemektedir. Miyokard infarktüsünde iskemik bölgeye transferi sonrasında, kalbin genel fonksiyonları üzerinde iyileşme yönünde olumlu etkileri bulunduğu saptanmıştır.

Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), monosit kemoatraktant protein-2 ve 3 (MCP-2 ve MCP-3), fibroblast büyüme faktörü (FGF), hepatosit büyüme faktörü (HGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) gibi sitokinler mezenkimal kök hücreler tarafından ortama eksprese edilmektedir. Özellikle kök hücre medyumunda yer alan VEGF ve FGF, endotel hücreler üzerinde migrasyonu önleyici etki oluşturmaktadır. Bu şekilde hücrenin hayatta kalma süresine ve anjiyogeneze olumlu yönde katkıları vardır. Hücrenel kaynaklı tedavilerde, kök hücrelerin sahip olduğu pozitif yöndeki etkileri artırmasından dolayı bu metodların uygulanabileceği öngörülmektedir (Potapova et al., 2007).

Plesentada koryon kaynaklı kök hücreler, Li ve arkadaşlarının (2016) da yapmış oldukları çalışmadan elde edilmiştir. Yapısal olarak fibroblastlar ile benzerlik gösterdiklerini, mezenkimal kök hücrelere ait olan pek çok maddeyi salgıladıklarını ve salgı potansiyellerinin fazla olduğunu ortaya koymuşlardır. Kök hücreden elde edilen ortam medyumun ultraviyole B (UVB) ışınına maruz kalmış olan keratinositlerde (HaCaT hücreleri), hücre bölünmesini uyardığı böylelikle hücrelerin yaşam süresini uzattığını bildirmişlerdir. Koryon kaynaklı kök hücrelerden türeyen kök hücrelerin ortam medyumlarının ışınlar karşı koruyucu fonksiyona sahip olduklarını rapor etmişlerdir. Buradaki koruyucu etkinin mekanizmasının ise, DNA'da oksidatif hasar oluşturabilen, hücre içinde yer alan birtakım serbest radikallerin (reaktif oksijen ve nitrojen türevleri, örn. NO, OH gibi) oluşumunu azaltmak yönünde olabileceğini öne sürmüşlerdir. Plesantadan elde edilen bu kök hücrelerin süpernatantlarında oldukça fazla miktarlarda b-FGF, EGF ve TGF- β bulunduğu belirlenmiştir. Bu maddelerin özellikle yaraların iyileşmesinde ve hücrelerin yenilenmesi üzerine olan etkileri bilinmektedir.



Şekil 3. Mezenkimal kök hücrelerin yara iyileşmesi üzerine etkileri (Strong et al., 2015).

UVB ışını ile hasar görmüş olan keratinositlerde, koryon türevli mezenkimal kök hücrelerin onarıcı ve yenileyici etkileri Li ve arkadaşlarının çalışmalarında ortaya konmuştur. Koryon türevli mezenkimal kök hücrelerin süpernatantı ile muamelesi sonrasında hücre proliferasyon, migrasyon ve canlılık özellikleri artmıştır. Üretilen reaktif oksijen türlerinin sayısının azalmasına bağlı olarak DNA'daki hasar da azalmıştır. Bu bilgiler ışığında UV ışınlarının neden olduğu ve bu nedenle “foto yaşlanma” olarak da tanımlanan hasarları azaltabileceği bildirilmiştir.

Hücrelerin proliferasyonunda çeşitli moleküller ve mekanizmalar söz konusudur. Wnt/ β – katenin sinyal yolağı ve transkripsiyon faktör Nrf2'nin aktivitesinin artmasıyla beraber reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşturacağı hasarlardan ve olumsuz etkilerden keratinositleri korumaktadır. Kök hücrelerden elde edilen medyumların MAPK (mitojenle aktive edilmiş protein kinaz) yolağının düzenlenmesi üzerine etkileri olduğu ortaya konmuştur. Bu şekilde keratinosit hücrelerinde ölümün engellendiği belirtilmiştir. JAK/STAT sinyal yolağının uyarılması Mcl-1 proteininin artışının temel nedenini oluşturmaktadır. p-ERK 1/2 protein seviyesindeki artış ise MAPK sinyal yolunun aktive edilmesinden kaynaklanmaktadır. Koryondan türeyen kök hücre ortam medyumlarında MAPK yolağının uyarılmasıyla birlikte aktivitesinin arttığı rapor edilmiştir (Li et al., 2016).

Ekstraselüler matriks kaybında, hızlı yenilenmeyi sağlayan proliferasyon üzerinde kök hücrelerin fonksiyonel ve çok yönlü etkileri olduğu ortaya konmuştur. İnterfoliküler epidermal kök hücreler, cildin yüzeysel katmanını meydana getirebilmek için kendilerini sürekli yeniler ve çoğalırlar. Fibroblastlar, bağ dokusunun ana hücreleridir, dermiste yer alırlar ve stromal hücre topluluğudurlar. Temel işlevleri

ise, ekstraselüler matriksin öncü moleküllerini ekprese etmek yoluyla bağ dokunun bütünselliğini sağlamaktır. Yaraların iyileşme aşamasında, mezenkimal kök hücrelerinin, fibroblastların çoğalmasını, migrasyonunu ve gen ekspresyonunu regüle ettiği bildirilmiştir. Bu şekilde yaraların iyileşme süresi kısalarak süreç hızlanmaktadır. Matriks bileşenlerinin düzenli bir şekilde geçişini de sağlamaktadırlar (Yoon et al., 2010; Chen ve diğ., 2008). Mezenkimal kök hücrelerden elde edilen ortam medyumunun yara iyileşmesi sürecinde, proliferasyonun artırılmasında etkin rol oynayan IL-6, IL-8, TGF- β , TNF- α , ve VEGF'i de içeren sitokin ve kemokinleri yüksek oranlarda salgıladıkları bildirilmiştir (Smith et al., 2010). Ayrıca adipoz doku mezenkimal kök hücrelerin, fibroblastların migrasyonunu artırarak yaranın kapanmasını hızlandırdığı ve kollojen tip I ve III ile fibronektin gibi önemli maddelerin ortam miktarını yükselterek düzenlediği çalışmalarda ortaya konmuştur (Kim, Park, & Sung, 2009).

Kan damarları dokuların ihtiyaç duyduğu besin maddeleri ve oksijeni dokulara ulaştırırlar. Arter, ven ve kapillerler de benzer fonksiyona sahiptirler. Yeni kan damarlarının oluşumu anjiyogenez olarak tanımlanır, dolayısıyla endotel hücrelerinin çoğalması, migrasyonu yeni kan damarlarının meydana gelmesi anlamına gelmektedir. Anjiyonezin regülasyonunda kök hücrelerinin de önemi büyüktür (Fariha et al., 2013).

Kök hücrelerin neovaskülarizasyon olayında nasıl roller üstlendiğinin belirlenmesine gereksinim duyulmaktadır. Çünkü tedavi sürecinde her hücre farklı görevler üstlenebilir. Örneğin; kemik kökenli kök hücreler pro-anjiyogenik parakrin faktörleri ekprese etmektedirler.

SONUÇ

Mezenkimal kök hücreler başta olmak üzere kök hücre ortam medyumunu tarafından salgılanan faktörler proliferasyonu, migrasyonu desteklemektedir. Foto yaşlanma olarak tanımlanan, güneşin oluşturduğu hasarları azaltmaktadır. Migrasyonu artırması özellikle yara iyileşmesi gibi durumlarda özellikle güneş yanıklarında ya da güneşte hasar gören hücrelerde tamir mekanizması için çok önemlidir. Bu anlamda mezenkimal kök hücreler çok önemli rejeneratif ve reperatif özelliklere sahiptir.

Ek Beyan

Makalenin tüm süreçlerinde JIAM'ın araştırma ve yayın etiği ilkelerine uygun olarak hareket edilmiştir. Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKÇA

- Alexander M, Hu R, Runtsch MC, et al. (2015). Exosome-delivered microRNAs modulate the response to endotoxin. *Nature communications*, 2015, 6:7321.
- Avniel S, Arik Z, Maly A, et al. (2006). Involvement of the CXCL12/CXCR4 pathway in the recovery of skin following burns. *The Journal of investigative dermatology*, 126:468–476.
- Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, et al. (2002). Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Experimental hematology*, 30:42–48.
- Bishop, A.E., Buttery, L.D., & Polak J.M. (2002). Embryonic stem cells. *J Pathol*, 197:424-9
- Boomsma RA, Geenen DL.(2012). Mesenchymal Stem Cells Secrete Multiple Cytokines That Promote Angiogenesis and Have Contrasting Effects on Chemotaxis and Apoptosis, *PloS one*, 7:e35685.
- Can A. (2014). Kök hücrelerin genel özellikleri, embriyonik ve yetişkin kök hücrelere genel bakış. *Hematolog*, 4:238-254.
- Chen L, Tredget EE, Wu PY, Wu Y. (2008). Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing, *PloS one*, 3:e1886.
- Cheung TH, Rando TA. (2013). Molecular regulation of stem cell quiescence. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 14:329-40.
- DelaRosa O, Lombardo E, Beraza A, et al. (2009). Requirement of IFN-gamma-mediated indoleamine 2,3-dioxygenase expression in the modulation of lymphocyte proliferation by human adipose-derived stem cells, *Tissue engineering Part A*, 15:2795–2806.
- Dominici M, Le Blanc K, Mueller I, Slaper-Cortenbach I, Marini F, Krause D, Deans R, Keating A, ProckopDj, Horwitz E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. (2006). The international society for cellular therapy position statement, *Cytotherapy*, 8(4):315-7.
- Fariha MM, Mohd-Manzor N, Chua KH, Tan GK, Lim YH, Abdul-Rahman Hayati. (2013). Pro-Angiogenic Potential of Human Chorion-Derived Stem Cells: In Vitro and in Vivo Evaluation. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 17(5):681–92.
- Gepstein L. (2002). Derivation and potential applications of human embryonic stem cells, *Circ Res*, 91:866-76.
- Herzog EL, Chai L, Krause DS. (2003). Plasticity of marrow-derived stem cells, *Blood*, 102:3483-3493.
- Hu L, Hu J, Zhao J, Liu J, Ouyang W, Yang C, et al. (2013). Side-by-side comparison of the biological characteristics of human umbilical cord and adipose tissue-derived mesenchymal stem cells. *Biomed Res Int*, 438243.
- Kapur SK, Katz AJ. (2013). Review of the adipose derived stem cell secretome, *Biochimie*, 95:2222–2228
- Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. (2006). Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. *Stem Cells*, 24:1294-301. 16.
- Kinnaird T, Stabile E, Burnett MS, et al. (2004). Marrow-derived stromal cells express genes encoding a broad spectrum of arteriogenic cytokines and promote in vitro and in vivo arteriogenesis through paracrine mechanisms, *Circulation research*, 94:678–685.

- Kim WS, Park BS, Sung JH. (2009). Protective Role of Adipose-Derived Stem Cells and Their Soluble Factors in Photoaging. *Archives of Dermatological Research*, (5):329– 36.
- Kirschstein RL. (2001). Stem cells: scientific progress and future research directions. National Institutes of Health: Washington, Department of Health and Human Services.
- Li, Qiankun et al. (2016). Regenerative and Reparative Effects of Human Chorion-Derived Stem Cell Conditioned Medium on Photo-Aged Epidermal Cells, *Cell Cycle*, 15(8):1144– 55.
- Lu LL, Liu YJ, Yang SG, Zhao QJ, Wang X, Gong W, Han ZB, Xu ZS, Lu YX, Liu D, Chen ZZ, Han ZC. (2006). Isolation and characterization of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hematopoiesis-supportive function and other potentials, *Haematologica*, 91, 1017-1026.
- Meirelles LS, Nardi NB. (2009). Methodology, biology and clinical applications of mesenchymal stem cell, *Frontiers in Bioscience*, 14, 4281-4298.
- Odorico JS, Kaufman DS, Thomson JA. (2001). Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines, *Stem Cells*, 19: 193-204.
- Özel H, Enver Ö, Dabak Ö. (2008). Embriyonik kök hücreler. *Türkiye Klinikleri, J Med Sci*, 28.
- Potapova IA, Gaudette GR, Brink PR, Robinson RB, Rosen MR, Cohen IS, Doronin SV. (2007). Mesenchymal stem cells support migration, extracellular matrix invasion, proliferation, and survival of endothelial cells in vitro. *Stem Cells*, 25:1761-8.
- Rasmusson I, Ringden O, Sundberg B, Le Blanc K. (2005). Mesenchymal stem cells inhibit lymphocyte proliferation by mitogens and alloantigens by different mechanisms, *Experimental cell research*, 305:33–41.
- Ren G, Su J, Zhang L, et al. (2009). Species variation in the mechanisms of mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression, *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 27:1954–1962.
- Santoro A, Vlachou T, Carminati M, Pelicci PG, Mapelli M. (2016). Molecular mechanisms of asymmetric divisions in mammary stem cells. *EMBO Rep*. 17:1700-1720
- Shi Y, Hu G, Su J, et al. (2010). Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression and tissue repair. *Cell research*, 20:510–518.
- Smith AN, Willis E, Chan VT, et al. (2010). Mesenchymal stem cells induce dermal fibroblast responses to injury, *Experimental cell research*, 316:48–54.
- Spaggiari GM, Capobianco A, Abdelrazik H, Becchetti F, Mingari MC, Moretta L. (2008). Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine 86 production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2, *Blood*, 2008; 111:1327–1333
- Strong AL, Bowles AC, MacCrimmon CP, et al. (2015). Adipose stromal cells repair pressure ulcers in both young and elderly mice: potential role of adipogenesis in skin repair, *Stem cells translational medicine*, 4:632–642.
- Şahin F, Saydam G, Omay SB. (2005). Kök hücre plastisitesi ve klinik pratikte kök hücre tedavisi. *Türk Hematoloji Onkoloji Dergisi*, 1: 48-56.
- Thomson JA, Itskovitz EJ, Sharipo SS, Vaknitz MA, Swiergiel JJ, Marshall VS, Jones JM. (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282 (5391):1145-7.

- Toksoy A, Muller V, Gillitzer R, Goebeler M. (2007). Biphasic expression of stromal cell-derived factor-1 during human wound healing. *The British journal of dermatology*, 157:1148– 1154.
- Ulloa-Montoya F, Verfaillie CM, Hu WS. (2005). Culture systems for pluripotent stem cells. *J Biosci Bioeng*, 100:12-27.
- Ural AU. (2016). Kök Hücreler. *TOTBİD (Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği) Dergisi*, 5, 3-4.
- Yoo KH, Jang IK, Lee MW, et al. (2009). Comparison of immunomodulatory properties of mesenchymal stem cells derived from adult human tissues, *Cellular immunology*, 259:150–156.
- Yoon BS, Moon JH, Jun EK, et al. (2010). Secretory profiles and wound healing effects of human amniotic fluid-derived mesenchymal stem cells, *Stem cells and development*, 19:887– 902.