



MAKÜ FEBED
ISSN Online: 1309-2243
<http://dergipark.ulakbim.gov.tr/makufebed>

Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi 7(Ek Sayı 1): 262-267 (2016)
The Journal of Graduate School of Natural and Applied Sciences of Mehmet Akif Ersoy University 7(Supplementary Issue 1): 262-267 (2016)

Derleme Makale / Review Paper

Miyokardiyal Telositler

Mustafa ÖZTOP^{1*}, Ruaa NADA², Kenan ÇINAR²

¹Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Burdur

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Isparta

Geliş Tarihi (Received): 13.05.2016, Kabul Tarihi (Accepted): 31.10.2016

✉ *Sorumlu Yazar (Corresponding author)*: mustafa_oztop@yahoo.com*

☎ +90 248 2133062 📠 +90 248 2133099

ÖZ

Birçok organ ve dokuda bulunan telositler, bağ dokularında dağılım gösteren ve endotel hücreler, fibroblastlar ve kardiyomyositlerle üç-boyutlu bir ağ oluşturan yeni bir interstisyel hücre tipidir. Bir telosit, küçük bir hücre gövdesi ve değişken sayıda telopod ile karakterize olmaktadır. Telopodlar aynı ve farklı hücreler arası bağlantılar ile bağlantı kurarlar ve üç-boyutlu ağlar oluştururlar. Telopodlar, ayrıca parakrin sinyal iletimine katılan ekzozom, ekzozom ve çok veziküllü taşıyıcılar olmak üzere üç tip hücre dışı vezikül salgırlar. Telositleri belirlemede ışık ve elektron mikroskopisi gibi çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Elde edilen kanıtlar, telositlerin kısa ve uzun mesafeli hücreler arası iletişim ile doku homeostazisinin korunmasına ve yenilenmesine karışabildiklerini göstermektedir. Telositlerin endotel hücreler ile nano-metre düzeyinde çok sayıda doğrudan bağlantı kurdukları, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salgılayarak anjiogenezise katkıda buldukları ve anjiogenik mikroRNA içerdikleri belirtilmiştir. Bu derleme çalışmasında telositlerin özellikleri, yerleşimleri ile normal ve hastalıklı organlardaki fonksiyonları üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler: Telosit, telopod, ekzozom, ekzozom, doku homeostazisi.

Myocardial Telocytes

ABSTRACT

Telocytes, described by Popescu's group and found in many tissues and organs, are novel type of interstitial cells that are dispersed in the connective tissues and form a three-dimensional network with endothelial cells, fibroblasts and cardiomyocytes. A telocyte is characterized by a small cell body and a variable number of extremely long and thin telopodes. Telopodes are interconnected by homo- and heterocellular junctions and build three-dimensional networks. In addition, telopodes release three types of extracellular vesicles, namely exosomes, ectosomes, and multivesicular cargos, which are involved in paracrine signaling. Different techniques such as light microscopy and electron microscopy have been used to define telocytes. Accumulating evidence suggests that TCs may be involved in the maintenance of tissue homeostasis and renewal by short- and long-distance intercellular communication. It has been reported that telocytes establish multiple direct nanocontacts with endothelial cells, contribute to angiogenesis via vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion during the myocardial infarction and contain angiogenic microRNAs. This review concentrates on telocytes' features, locations and their functions in normal and diseased organs.

Keywords: Telocyte, telopode, exosome, ectosome, tissue homeostasis.

GİRİŞ

Son yıllarda interstisyel Cajal-benzeri hücreler (ICLC) olarak yeni bir hücre tipi tanımlanmıştır. İlk bakışta doğal olarak bilinen gastrointestinal interstisyel Cajal hücrelere (ICC) benzerlik göstermelerinden dolayı, bu hücreler ICLC olarak isimlendirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalar neticesinde ICLC'nin ince yapısının ICC'den tamamen farklı olduğu belirtilmiştir. Bu hücrelerin farklı ince yapı ve immünofenotipe sahip oldukları ve böylece fonksiyonel olarak da farklı olmaları gerektiği netlik kazanmıştır. Bu sebeplerden dolayı, diğer interstisyel (stromal) hücreler (örneğin; fibroblast, fibroblast-benzeri hücreler, miyofibroblast, mezenşimal hücreler) ile daha fazla karıştırılmalarını önlemek amacı ile bu hücreler için Telosit (TC) ve oldukça uzun ve ince uzantılarından dolayı Telopod (Tp) terimleri türetilmiştir (Popescu ve Faussonne-Pellegrini, 2010; Suci ve ark., 2010; Popescu ve ark., 2010; Gherghiceanu ve ark., 2010; Gherghiceanu ve Popescu, 2010).

Telositler, omurgalı (balık, sürüngen, kuşlar ve insan dâhil olmak üzere memeliler) seröz membranları ve organlarında yaygın olarak dağılım göstermektedir (Cretoiu ve Popescu, 2014). Kök hücre toplulukları (Popescu ve ark., 2009, 2011; Gherghiceanu ve Popescu, 2010; Luesma ve ark., 2013) ve kan kılcalları (Gherghiceanu ve ark., 2010; Cantarero ve ark., 2011) ile ilişkili olarak telositler stratejik yer tutarlar. Aynı zamanda telopodlar da mast hücreleri, bazofiller, lenfositler, eozinofiller, plazma hücreleri veya makrofajlar ile yakın temas kurarlar (Popescu ve ark., 2005).

Telositleri ve telopodlarını belirlemek için elektron tomografi, hücre kültürü, ışık ve floresans mikroskopisi, TEM (transmission elektron mikroskopisi) ve SEM (scanning elektron mikroskopisi) (Gherghiceanu ve Popescu, 2011) gibi çeşitli yöntem ve tekniklerden yararlanılmaktadır.

Telositlerin ve Telopodların Morfolojik Özellikleri

Telositler

Telositlerin şekli telopodlarının sayısına bağlıdır. Bir telopod varsa armut şekilli; iki telopod varsa iğ şekilli ve üç telopod varsa üçgen şekilli. Muhtemelen konumsal görünüşleri, telopod sayısına bağlı olarak farklı sayıda köşeye sahip çok yüzlü şeklinde olacaktır. Telositin genel özelliği, küçük, oval şekilli hücresel bir gövde ve az bir miktar sitoplazma ile çevrili bir çekirdeğin bulunmasıdır (Popescu ve ark., 2010).

Elektron mikroskopisi görüntülerinden yapılan ölçümlerinde ortalama hücre gövdesi boyutları, 9.39 ± 3.26

μm 'dir (maksimum $16.42 \mu\text{m}$, minimum $6.31 \mu\text{m}$). Çekirdek, hücre hacminin yaklaşık %25'ini işgal eder ve çekirdek zarına bağlı heterokromatin kümeler içermektedir. Çekirdeğin çevresinde bulunan sitoplazması hücre gövdesinin yaklaşık %5'ini oluşturan mitokondrilerce zengindir. Granüler ve agranüler endoplazmik retikulum ve hücre iskeleti elemanları (ince ve ara filamanlar) dâhil olmak üzere az miktarda golgi kompleksi içermektedir. Hücrenin çevresinde, (yok denecek kadar) ince veya kesintili bir bazal lamina, plazmalemma ve çok sayıda kaveol bulunmaktadır. Kaveoller, sitoplazma hacminin yaklaşık %2-3'ünü oluşturur ve hücre membranı uzunluğunun mikrometresinde yaklaşık 0.5 kaveol bulunmaktadır (Popescu ve Faussonne-Pellegrini, 2010)

Telopodlar

Telopodlar Popescu (2011) tarafından aşağıdaki gibi tanımlanmıştır: Sayısal olarak tek bir kesitte ve kesitin açısına bağlı olarak 2-3 telopod gözlenir. Çünkü üç boyutlu kıvrımları, iki boyutlu çok ince kesitte tam uzunluklarında gözlenmelerine imkân vermemektedir. EM görüntülerinde telopodların uzunluğu onbinlerce mikron olarak görülmektedir. Ancak hücre kültürlerinde uygun koşullarda tam uzunlukları ölçülebilmektedir. Kalınlık olarak çoğunlukla ışık mikroskobu çözünürlük gücünde $0,2 \mu\text{m}$ altında, elektron mikroskobu altında sadece $0.10 \pm 0.05 \mu\text{m}$ olarak tespit edilirler (minimum= $0.03 \mu\text{m}$; maksimum= $0.24 \mu\text{m}$). İnce segmentlerin (podomerlerin) değişken görünümde olması (çap 200 nm altında) ve genişlemiş segmentlerin (podomlar) bulunması (Moniliform görünüm). EM yanı sıra Janus yeşili B veya MitoTraker Yeşili FM kullanılarak vital boyama ile mitokondriler, granüllü endoplazmik retikulum ve unsurları, "Ca²⁺ alımı/salınımı birimleri" ve podomlar düzeyinde "Ca²⁺ alımı/salınımı birimleri" görülebilir. Sadece elektron tomografi ile gözlenen karmaşık benzer hücreleri ve farklı hücresel bağlantılara sahip labirent sistemi olan üç-boyutlu bir ağı oluşturan iki dallanma deseni taşır.

Miyokardiyal Telositler

Kalp kardiyomiyositler (CM), kılcal damarlar, sinirler ve çeşitli interstisyel hücrelerden oluşan heterojen bir organdır (Popescu ve Faussonne-Pellegrini, 2010). İnterstisyel hücrelerin kardiyomiyositlerden sayıca daha fazla olduğu düşüncesi oldukça kabul görmektedir. Geleneksel olarak insan miyokardının yaklaşık %70'i interstisyel hücrelerden ve %30'u kardiyomiyositlerden oluşmaktadır (Adler ve Costabel, 1975; Gerdes, 2012). 1970'lerde Zak ve Nag (Zak, 1974; Nag ve Zak, 1979; Nag, 1980) tarafından yapılan çalışmalarda ergin rat sol ventrikülünde hücre toplulukları belirlenmiştir. Bunları belirlemek için elektron mikroskopisi ve gradiyent santrifüjle-

mesi kullanılarak morfolojik özelliklerden yararlanılmıştır. Belirli kardiyak bölgelerden elde edilen sonuçlar kalbin tamamına genellenmiş ve kardiyomiyositlerin normal kalpteki toplam hücrelerin %30-40'ını temsil ettiği öne sürülmüştür (Vliegen ve ark., 1991; Camelliti ve ark., 2005; Baudino ve ark., 2006; Kohl ve Camelliti, 2011). Ergin rat kalbinin tek hücre süspansiyonlarına ayrılması sonucunda kas hücresi dışında endotel hücreleri, fibroblastlar, perisitler, düz kas hücreleri ve makrofajlar da ayırt edilmiştir (Nag ve Zak, 1979; Nag, 1980). Şu anda telositler (TC), kalpte farklı bir interstisyel hücre tipi olarak kabul edilmektedir (Popescu ve Faussonne-Pellegrini, 2010; Faussonne-Pellegrini ve Popescu, 2011; Gherghiceanu ve Popescu, 2012; Popescu ve Nicolescu, 2013; Zhou ve ark., 2014; Niculite ve ark., 2015).

Telositler, telopodları (Tps) sayesinde benzer hücrelerle bağlanabilirler veya farklı hücresel bağlantılar aracılığı ile kan damarları, sinir uçları ve diğer birçok hücre (örneğin kardiyomiyositler, kök hücreler ve immünoreaktif hücreler) ile bağlantı kurabilirler (Gherghiceanu ve Popescu, 2012). Telositler, benzer ve farklı hücresel bağlantılarla interstisyel üç boyutlu bir ağ oluşturabilirler. Bu yüzden telositler, küçük moleküllerin parakrin ve/veya junkstakrin salgılanması ile normal ve/veya hastalıklı durumlarda komşu hücrelere önemli makromolekülleri RNA, proteinler veya mikro-RNA'lar gibi önemli molekülleri gönderen hücre dışı veziküller ile hücre içi sinyal iletimine karışmaktadırlar (Hinescu ve ark., 2010; Zhou ve ark., 2010; Fertig ve ark., 2014). Hücre kültürü çalışmasında kardiyak telositlerin yakınında eksozomlar (45 ± 8 nm çapında), ektozomlar (128 ± 28 nm çapında) ve çok kesecikli kargolar (1 ± 04 nm çapında) olmak üzere üç tip hücre dışı vezikül saptanmıştır (Fertig ve ark., 2014). Birincil hücre kültüründe kardiyak telositler, kardiyak rejenerasyondaki rollerinin yanında hücre işlevlerinin araştırılmasında kullanışlı birer araç olmuştur (Bei ve ark., 2015; Niculite ve ark., 2015). Kardiyak telositler, fibronektin üzerine ekildikleri zaman daha güçlü Tp tutunma ve yayılma yeteneği kazanırlarken, kollojen I üzerine ekildiklerinde daha fazla Tp uzama dinamiği sergilerler. Bu durum, doku rejenerasyonunda farklı tipteki matriks proteinlerinin telosit davranışı üzerinde etkili olabildiğini göstermektedir (Hunt ve ark., 2012; Stoffels ve ark., 2013; Wang ve ark., 2013; Niculite ve ark., 2015). Telositler ile kardiyomiyositler arasındaki bağlantılar elektron-yoğun nanometre boyutundaki temaslara sahip küçük nokta temaslar ile sağlanmaktadır (Gherghiceanu ve Popescu, 2011). Telositler ile varsayılan kardiyak kök veya öncül hücreler arasındaki bağlantılar, ya stromal sinapslara ya da yapıstırıcı bağlantılara benzemektedir (Gherghiceanu ve Popescu, 2012). Buna ek olarak telositler kalpte diğer interstisyel hücrelerin (fibroblastlar, mast hücreleri veya makrofajlar) yanı sıra endotel

hücreleri, perisitler ve Schwann hücreleri ile de nokta ve/veya düzlemsel temaslar oluşturabilirler. Bu yüzden telositler kritik olarak miyokardiyal öncüllerin çoğalması, farklılaşması ve olgunlaşması için önemli olan tüm bu farklı hücresel haberleşmelerin bütünlüğünün sağlanmasına karışmaktadır (Gherghiceanu ve Popescu, 2012).

İnsan kardiyak telositleri lenfositler, mast hücreleri, makrofajlar, fibroblastlar, Schwann hücreleri ve sinir hücrelerinin de gözlendiği interstisyel miyokard dokusunda bulunmuştur (Hinescu ve Popescu, 2005; Kostin ve Popescu, 2009). Telositler aynı zamanda insan pulmoner venlerinin atriyum ve kardiyak yataklarında da saptanmıştır (Gherghiceanu ve ark., 2008). Telositlerin kalp içinde farklı hücre tiplerini bağlayan 3-boyutlu bir ağ oluşturduğu ve miyokardiyum onarımında ve hücre sel sinyal iletiminde rol oynayabildiği öne sürülmüştür. İnsan epikardiyumunda telositlerin subepikardiyum alanından mezotelial tabakaya göç eden hücrelere rehberlik ettiği ve ayrıca mezotelial yenilenmeye karışabildiği gözlenmiştir (Gherghiceanu ve Popescu, 2009). Cismasiu ve ark. (2011), sağlıklı siyah farelerde kardiyak telositlerin özellikle kardiyomiyositler ile diğer kas hücrelerinde ifade edilen mikro-RNA-193 (miR-193) eksprese ettiklerini bildirmişlerdir. Gherghiceanu ve Popescu (2011), farelerde kalpteki telositlerin kompleks ve tipik olmayan bağlantıların yanı sıra, nanometre düzeyindeki temaslar sayesinde kardiyomiyositler ile doğrudan bağlantı kurduklarını ve fonksiyonel bir birimi temsil ettiklerini bildirmişlerdir.

Kalpte Telositlerin Dağılımı

Telositlerin kalpte homojen bir şekilde dağılmadığı, telosit ve telopod sayısının, atriyumlarda ventriküllere göre daha fazla olduğu (Popescu ve ark., 2006; Hinescu ve ark., 2006) ve sol ventrikül içinde bulunan telositlerin ve/veya telopodların dağılımının da farklı miyokardiyal tabakalarda farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Örneğin sub-epikardiyal olarak gevşek bağ dokusunda bu hücrelerin bir araya toplanması şeklinde (kardiyak kök hücre nişi) görülürler. İntra-miyokardiyal olarak hücre sel ağlar şeklinde konfokal lazerli tarama mikroskopisi, dekonvolüsyon (mikroskop) ve üç boyutlu yeniden yapılandırma yazılımı (Bitplane, Zürich, Switzerland) kullanılarak, kardiyak kök hücre nişlerinde görüldükleri gibi subepikardiyal gevşek bağ dokusunda yuvarlak c-kit hücreleri (telosit olarak düşünülen) olarak gözlenmişlerdir. Subepikardiyumda bu tarz telosit dağılımı aynı zamanda elektron mikroskobu ile de gözlenmiştir (Popescu ve ark., 2009; Gherghiceanu ve Popescu, 2009; Gherghiceanu ve Popescu, 2010). Doku kesitlerinin c-kit ile immunolojik olarak işaretlenmesi ile elde edilen preparatların konfokal mikroskop ile incelenmesi sonucunda, orta-miyokarddaki kardiyomiyositler ile birbirine

karışan ve uzun telopodları olan ve aynı zamanda ağ benzeri bir dağılım şekli oluşturan interstisyel c-kit hücrelerin de olabildiği ortaya çıkarılmıştır. Bu sonuçların aynı zamanda elektron mikroskopi bulguları ile de uyum gösterdiği ileri sürülmüştür (Kostin, 2010).

Kalbin tabanında ve atriyum kısımlarındaki kardiyak telosit yoğunluğu, orta kısmındakinden önemli ölçüde daha fazladır. Ayrıca sub-epikardiyum tabakasındaki kardiyak telosit yoğunluğu da endokard tabakasından önemli derecede daha fazladır. Bu bulgular, miyokardiyumun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünün korunmasında kardiyak telositlerin önemli bir rol oynayabildiğine işaret etmektedir (Liu ve ark., 2011).

Görevleri ve İşlevleri

Telositlerin tam fonksiyonu ya da fonksiyonlarının ne olduğu hala belirsizdir. Bununla birlikte, miyokardiyal telositler ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda olası rollerinin olabileceği öne sürülmüştür (Popescu ve Faussonne, 2010; Popescu ve ark., 2006; Kostin ve Popescu, 2009; Hinescu ve ark., 2006; Popescu ve ark., 2009; Gherghiceanu ve Popescu, 2009; Gherghiceanu ve Popescu, 2010; Hinescu ve Popescu, 2005; Gherghiceanu ve ark., 2008; Suci ve ark., 2009; Faussonne ve Bani, 2010). Telositler ve telopodları belli bir mesafede hücre içi sinyal iletişimine katılmaktadırlar. Çünkü kardiyomiyositlere, kılcal kan damarlarına ve sinir uçlarına çok yakın yerleşim gösterirler. Ayrıca telopodlar, en az iki mekanizma ile üç boyutlu bir ağ oluşturmaktadırlar. Küçük sinyal moleküllerinin parakrin ve/veya junkstakrin salgılanmasında rol oynayabilirler. Miyokardiyumun hücrelerin fizyolojik ve fenotip düzenlemeleri için gereken ve komşu hücreler arasında önemli makromoleküllerin (örneğin proteinlerin, ikincil mesajcıların veya RNA'ların) yatay transferinde önemli roller oynayan mikro-kesecikler olabilirler. Oldukça uzun telopodlarından dolayı ve onları hücre dışı matrikse (ECM) bağlayan tutunma plakları oluşturma yeteneklerinden dolayı mekanoreseptör olarak fonksiyon gördükleri düşünülmektedir. Bunlara ek olarak telositler kardiyak yenilenmede ve benzer şekilde kardiyak onarımda önemli rol oynamaktadırlar.

Kardiyak yenilenme ve onarımdaki rollerine dair kanıtlar, yetişkin rodent ve insan kalplerindeki sub-epikardiyal nişlerde telositlerin olduğunu gösteren bazı çalışmalara dayanmaktadır. Telositlerin ve telopodların olgunlaşmamış kardiyomiyoblastlarla yakın ilişkili olduğunu gösteren bu sonuçlar ve gözlemler, telositlerin ve telopodların miyokardiyal öncülleri yönlendirebildiğini, destekleyebildiğini ve böylece kardiyak yenilenme ve onarımına önemli ölçüde katkıda buldukları hipotezini desteklemektedir (Popescu ve ark., 2009; Gherghiceanu ve Popescu, 2009; Gherghiceanu ve Popescu,

2010; Faussonne ve Bani, 2010; Limana ve ark., 2010). Deneysel çalışmalar, telosit sayısının miyokardiyal enfarktüs esnasında azaldığını göstermektedir (Zhao ve ark., 2013). Enfarktüse uğrayan alanlara telosit nakledilmesi, enfarktüs büyüklüğünü azaltmakta ve miyokardiyal fonksiyonu düzeltmektedir (Zhao ve ark., 2014).

Telositlerin aynı zamanda, uzun süren atriyal fibrilasyonu olan hastalarda amiloid birikimi ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bu süreçte telopodlar, önemli bir rol oynamaktadır ve belki de çevre alanlara yayılmalarını sınırlandırmak amacıyla amiloid birikintilerin etrafını kuşatmaktadır (Mandache ve ark., 2010). 1 günlük Winstar ratlardan kardiyak miyositleri izole eden Zhou ve ark. (2010) ve miyokard örneklerini embriyonik (örneğin 14 ve 17 günlük gebeliklerde), yeni doğan (doğumda ve doğumdan altı gün sonra) ve ergin olarak (2 ay) elde eden Bani ve ark. (2010), kalpteki telositlerin kardiyomiyositlerle yakın ilişkili olduğunu ve gelişmekte olan ergin kalbinde miyokardiyal doku organizasyonu için destekleyici hücreler olarak iş görebildiklerini bildirmişlerdir. Telositler, mezenşimal hücrelerin epikardın mezotelial tabakasına göçünü yönlendirirler ve böylece mezotelial yenilenmeye karışırlar. Kardiyak telositler, doğru bir şekilde üç boyutlu doku kalıbı oluşturmak amacıyla embriyonik miyokardiyal trabeküllerin sıkışmasına (kompaksiyonuna) katkıda bulunarak, miyokardiyal öncül hücreleri yönlendirmektedirler. Aslında kardiyomiyoblastların ve telositlerin ergin fare kalbi sub-epikardiyal bölgesinde kök hücre toplulukları oluşturdıkları (Popescu ve ark., 2009; Faussonne- Pellegrini ve Bani, 2010; Gherghiceanu ve Popescu, 2010), gelişim boyunca muhtemelen köken aldıkları epikardiyumdan göç ettikleri ve büyümekte olan kardiyomiyositleri sıkı bir şekilde kuşatan geniş telopod ağı oluşturdıkları düşünülmektedir (Bani ve ark., 2010). Telositlerin ve kardiyomiyoblastların birlikte kültür ortamına konulduğu çalışmalardan elde edilen sonuçlar, telositlerin kardiyomiyosit kümelerinin bir araya gelmesine aracılık ettiklerini doğrulamaktadır (Bani ve ark., 2010). Telositlerin kök hücreler ile birlikte kültür ortamına konuldukları zaman hasarlı miyokardiyumun onarımına yardımcı olduğu gerçeğine dayanarak, normal ve/veya hasar gören kalpte miyokardiyal hücrelerin gelişimi için öncül veya kurucu hücreler olarak işlev gördükleri öne sürülmüştür. Asıl yerinde olan hücrelerde otolog olduğu gibi bazı faktörler sayesinde doku yenilenmesini yönlendiren ve başlatan telositleri uyarmak için bir alternatif olabileceği ileri sürülmüştür (Popescu ve ark., 2009). Winstar erkek farelerde kardiyak telositlerin miyokardiyal enfarktüsü takiben yeniden kan damarı oluşumunda rol oynadığını bildirmişlerdir. Telositlerin endotel hücreleri ile çok sayıda nano-metre düzeyinde doğrudan bağlantı kurdukları, VEGF salgılayarak anjiogenezise (kan damarı oluşumuna) katkıda buldukları ve ölçülebilir

miktarlarda anjiyogenik mikroRNA içerdikleri belirtilmiştir (Manole ve ark., 2011).

SONUÇLAR

Şu ana kadar elde edilen kanıtlar, telositlerin kalp dokusuna özgü interstisyel hücreler olduğunu göstermektedir. Telositler, fizyolojik koşullarda benzer ve farklı hücresel etkileşimler sayesinde organogenezis boyunca kardiyak öncül/kök hücrelerin büyümesini ve farklılaşmasını uyarırlar. Diğer taraftan patolojik koşullarda ise kardiyomyosit yenilenmesine katkıda bulunarak, anjiyogenezisi artırarak ve kardiyak fibrosizi azaltarak kardiyak fonksiyonu düzeltebilirler. Dolayısı ile öncül, destekleyici, hücreler arası etkileşim ve yapısal olarak düzenleyici hücreler olarak telositlerin fonksiyonları dikkate alındığında, gelecekte bu hücrelerin hasarlı miyokardiyumu onarmada hücresel tedavi kaynağı olarak kullanılabilmesi ve çeşitli kalp hastalıklarında rejeneratif potansiyele sahip hücreler olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Adler, C.P., Costabel, U. (1975). Cell number in human heart in atrophy, hypertrophy, and under the influence of cytotatics. *Recent Advances in Studies on Cardiac Structure and Metabolism*, 6: 343–55.
- Bani, D., Formigli, L., Gherghiceanu, M., Fausone-Pellegrini, M.S. (2010). Telocytes as supporting cells for myocardial tissue organization in developing and adult heart. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14: 2531–8.
- Baudino, T.A., Carver, W., Giles, W. (2006). Cardiac fibroblasts: friend or foe? *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 291: 1015–1026.
- Bei, Y., Zhou, Q., Fu, S. (2015). Cardiac telocytes and fibroblasts in primary culture: different morphologies and immunophenotypes. *PLoS One*, 18: e0115991. 93.
- Camelliti, P., Borg, T.K., Kohl, P. (2005). Structural and functional characterization of cardiac fibroblasts. *Cardiovascular Research*, 65: 40–51.
- Cantarero, C.I., Luesma, B.M.J., Junquera, E.C. (2011). Identification of telocytes in the lamina propria of rat duodenum: transmission electron microscopy. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 15: 26–30.
- Cismasiu, V.B., Radu, E., Popescu, L.M. (2011). miR-193 expression differentiates telocytes from other stromal cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 15(5):1071-1074.
- Cretoi, S.M., Popescu, L.M. (2014). Telocytes revisited. *Biomolecular Concepts*, 5: 353–69.
- Fausone-Pellegrini, M.S., Bani, D. (2010). Relationships between telocytes and cardiomyocytes during pre- and post-natal life. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14: 1061–1063.
- Fausone-Pellegrini, M.S., Popescu, L.M. (2011). Telocytes. *Biomolecular Concepts*, 2: 481–489.
- Fertig, E.T., Gherghiceanu, M., Popescu, L.M. (2014). Extracellular vesicles release by cardiac telocytes: electron microscopy and electron tomography. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 18: 1938–1943.
- Gerdes, A.M. (2012). Cardiomyocyte ultrastructure. In: *Muscle: fundamental biology and mechanisms of disease*. Hill, J.A., Olsen, E.N. (eds), Academic Press, San Diego, USA, 47–55.
- Gherghiceanu, M., Hinescu, M.E., Andrei, F., Mandache, E., Macarie, C.E., Fausone-Pellegrini, M.S., Popescu, L.M. (2008). Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in myocardial sleeves of human pulmonary veins. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 12:1777–1781.
- Gherghiceanu, M., Manole, C.G., Popescu, L.M. (2010). Telocytes in endocardium: electron microscope evidence. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14:2330-2334.
- Gherghiceanu, M., Popescu, L.M. (2010). Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche: electron microscope images. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14:871-877.
- Gherghiceanu, M., Popescu, L.M. (2012). Cardiac telocytes – their junctions and functional implications. *Cell and Tissue Research*, 348: 265–279.
- Gherghiceanu, M., Popescu, L.M. (2011). Heterocellular communication in the heart: electron tomography of telocyte-myocyte junctions. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 15: 1005–1011.
- Gherghiceanu, M., Popescu, L.M. (2009). Human epicardium: ultrastructural ancestry of mesothelium and mesenchymal cells. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 13: 2949–2951.
- Hinescu, M.E., Gherghiceanu, M., Mandache, E. (2006). Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in atrial myocardium: Ultrastructural and immunohistochemical characterization. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 10:243–257.
- Hinescu, M.E., Gherghiceanu, M., Suci, L., Popescu, L.M. (2010). Telocytes in pleura: two- and three-dimensional imaging by transmission electron microscopy. *Cell and Tissue Research*, 343: 389–397.
- Hinescu, M.E., Popescu, L.M. (2005). Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human atrial myocardium. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 9: 972–975.
- Hunt, G.C., Singh, P., Schwarzbauer, J.E. (2012). Endogenous production of fibronectin is required for self-renewal of cultured mouse embryonic stem cells. *Experimental Cell Research*, 318: 1820–1831.
- Kohl, P., Camelliti, P. (2011). Fibroblast–myocyte connections in the heart. *Heart Rhythm*, 9: 461–464.
- Kostin, S., Popescu, L.M. (2009). A distinct type of cell in myocardium: interstitial Cajal-like cells (ICLCs). *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 13: 295–308.
- Kostin, S. (2010). Myocardial telocytes: a specific new cellular entity. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14: 1917–21.
- Limana, F., Bertolami, C., Mangoni, A. (2010). Myocardial infarction induces embryonic reprogramming of epicardial c-kit cells: role of the pericardial fluid. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14: 609–18.
- Liu, J.J., Shen, X.T., Zheng, X. (2011). Distribution of telocytes in the rat heart. *Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research*, 15: 3546–8.
- Luesma, M.J., Gherghiceanu, M., Popescu, L.M. (2013). Telocytes and stem cells in limbus and uvea of mouse

- eye. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 17: 1016–24.
- Mandache, E., Gherghiceanu, M., Macarie, C., Kostin, S., Popescu, L.M. (2010). Telocytes in human isolated atrial amyloidosis: ultrastructural remodelling. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14: 2739–47.
- Manole, C.G., Cismasiu, V., Gherghiceanu, M., Popescu, L.M. (2011). Experimental acute myocardial infarction: telocytes involvement in neo-angiogenesis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 15: 2284–96.
- Nag, A.C., Zak, R. (1979). Dissociation of adult mammalian heart into single cell suspension: an ultrastructural study. *Journal of Anatomy*, 129: 541–59.
- Nag, A.C. (1980). Study of non-muscle cells of the adult mammalian heart: a fine structural analysis and distribution. *Cytobios*, 28: 41–61.
- Niculite, C.M., Regalia, T.M., Gherghiceanu, M. (2015). Dynamics of telopodes (telocyte prolongations) in cell culture depends on extracellular matrix protein. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 398: 157–64.
- Popescu, L.M., Andrei, F., Hinescu, M.E. (2005). Snapshots of mammary gland interstitial cells: methylene-blue vital staining and c-kit immunopositivity. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 9: 476–7
- Popescu, L.M., Fausson-Pellegrini, M.S. (2010). Telocytes - a case of serendipity: the winding way from Interstitial Cells of Cajal (ICC), via Interstitial Cajal-Like Cells (ICLC) to Telocytes. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14(4):729-740.
- Popescu, L.M., Gherghiceanu, M., Hinescu, M.E. (2006). Insights into the interstitium of ventricular myocardium: interstitial Cajal-like cells (ICLC). *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 10: 429–458.
- Popescu, L.M., Gherghiceanu, M., Manole, C.G. (2009). Fausson-Pellegrini MS. Cardiac renewing: interstitial Cajal-like cells nurse cardiomyocyte progenitors in epicardial stem cell niches. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 13:866–886.
- Popescu, L.M., Gherghiceanu, M., Suci, L.C., Manole, C.G., Hinescu, M.E. (2011). Telocytes and putative stem cells in the lungs: electron microscopy, electron tomography and laser scanning microscopy. *Cell and Tissue Research*, 345: 391–403.
- Popescu, L.M., Manole, C.G., Gherghiceanu, M., Ardelean, A., Nicolescu, M.I., Hinescu, M.E., Kostin, S. (2010). Telocytes in human epicardium. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14: 2085–93.
- Popescu, L.M., Nicolescu, M.I. (2013). Telocytes and stem cells. In: Resident stem cells and regenerative therapy. Goldenberg, R.C., de Campos Carvalho, A.C. (eds), Academic Press, Oxford, UK, 205–331.
- Popescu, L.M. (2011). The tandem: Telocytes-stem cells. *International Journal of Biomedical Science and Engineering*, 2:83–92.
- Stoffels, J.M.J., Zhao, C., Baron, W. (2013). Fibronectin in tissue regeneration: timely disassembly of the scaffold is necessary to complete the build. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70: 4243–4253.
- Suci, L., Popescu, L.M., Gherghiceanu, M., Regalia, T., Nicolescu, M.I., Hinescu, M.E., Fausson-Pellegrini, M.S. (2010). Telocytes in human term placenta: morphology and phenotype. *Cells Tissues Organs*, 192:325–39.
- Suci, L., Popescu, L.M., Regalia, T. (2009). Epicardium: interstitial Cajal-like cells (ICLC) highlighted by immunofluorescence. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 13: 771–777.
- Vliegen, H.W., Van der Laarse, A., Cornelisse, C.J. (1991). Myocardial changes in pressure overload-induced left ventricular hypertrophy. A study on tissue composition, polyploidization and multinucleation. *European Heart Journal*, 12: 488–494.
- Wang, J., Karra, R., Dickson, A.L. (2013). Fibronectin is deposited by injury-activated epicardial cells and is necessary for zebrafish heart regeneration. *Journal of Developmental Biology*, 382: 427–35.
- Zak, R. (1974). Development and proliferative capacity of cardiac muscle cells. *Circulation Research*, 32: 17–26.
- Zhao, B., Chen, S., Liu, J., Yuan, Z., Qi, X., Qin, J., Zheng, X., Shen, X., Yu, Y., Qin, T.J., Chan, J.Y., Cai, D. (2013). Cardiac telocytes were decreased during myocardial infarction and their therapeutic effects for ischaemic heart in rat. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 17: 123–33.
- Zhao, B., Liao, Z., Chen, S., Yuan, Z., Yilin, C., Lee, K.K., Qi, X., Shen, X., Zheng, X., Quinn, T., Cai, D. (2014). Intramyocardial transplantation of cardiac telocytes decreases myocardial infarction and improves post-infarcted cardiac function in rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 18: 780–9.
- Zhou, J., Zhang, Y., Wen, X. (2010). Telocytes accompanying cardiomyocyte in primary culture: two- and three-dimensional culture environment. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 14: 2641–5.