



Kök Hücre

Ece ÇERÇİ^{1a}, Hatice ERDOST^{1b}✉

1. Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Görükle, Bursa, TÜRKİYE.
ORCID: 0000-0002-2740-4262^a, 0000-0003-1547-7293^b

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
15.11.2018	28.03.2019	25.10.2019

Bu makaleye atıfta bulunmak için/To cite this article:
Çerçi E, Erdost H: Kök Hücre. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.,14(2): 221-228, 2019. DOI: 10.17094/ataunivbd.483253

Öz: Doku ve organlarda bulunan, kendini yenileyebilen ve canlının ihtiyacına göre farklılaşarak diğer doku hücrelerine dönüşebilen ve çoğalabilen hücreler "Kök Hücre" olarak tanımlanır. Kök hücreler; embriyonik kök hücrelerden ve embriyonik olmayan kök hücrelerden elde edilebilir. Embriyonik olmayan kök hücreler fetal kök hücrelerden, kadavradan, göbek kordonundan, plasentadan, kemik iliğinden, yağ dokudan, pekçok organda bulunan kök hücrelerden (somatik kök hücreler) veya son yıllarda farklılaştırma ile herhangi bir hücrenin kök hücre haline dönüştürülmesiyle oluşan hücrelerden elde edilebilmektedir. Totipotent, pluripotent ve yetişkin mezenkimal kök hücreler rejeneratif tıp, doku mühendisliği, veteriner hekimliği ile biyomühendislik alanları tarafından büyük ilgi görmektedir. Mezenkimal kök hücrelerin sağlıklı, ekonomik olarak çoğaltılabilmesi, ihtiyaç duyulan hücre tiplerine dönüştürülebilmesi, kök hücrelerin insan ve hayvanlarda tedavi amaçlı kullanımını mümkün kılacaktır. Bu derlemede; kök hücre, kök hücrelerin potansiyel kullanım alanları ve özellikle veteriner hekimlikteki uygulamaları yer almaktadır.

Anahtar Kelimeler: Erişkin Hücre, Pluripotent, Totipotent, Veteriner.

Stem Cell

Abstract: " Stem Cell" is defined as the cell which are found in a tissue or organ which can renew and replicate themselves according to the needs of the body and differentiate into other tissue cells. Stem cells can be obtained from embryonic stem cells and non-embryonic stem cells. Non-embryonic stem cells can be obtained from fetal stem cells, cadavers, umbilical cord, placenta, bone marrow, adipose tissue and in many organs (somatic stem cells) or in recent years, differentiation can be obtained from cells formed by transdifferentiating any cell into stem cells. Totipotent, pluripotent and adult mesenchymal stem cells are of great interest by regenerative medicine, tissue engineering, veterinary and bioengineering fields. The ability to reproduce mesenchymal stem cells in healthy, economically, and differentiate them into needed cell types will enable the use of stem cells in order to support the regeneration in humans and animals. This review covers the informations about stem cell, potential use of stem cells and their applications especially in veterinary medicine.

Keywords: Adult Cell, Pluripotent, Totipotent, Veterinary.

✉Hatice Erdost

Bursa Uludağ Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji Embriyoloji Anabilim Dalı, Görükle, Bursa, TÜRKİYE.
e-posta: edost@uludag.edu.tr

GİRİŞ

Canlı vücudunda, kendini rejenere edebilen ve vücudun gereksinimine uygun birçok hücreye farklılaşabilme yeteneğine sahip hücreler “Kök Hücre” olarak tanımlanır. Farklılaşmamış olan kök hücreler, diğer hücrelerin aksine başlangıçtaki hücrenin karakteristik özelliklerini taşır, minimum bir benzeri hücre oluşturabilme yeteneği (self-renewal) ile tek bir hücreden birden fazla hücre dizisine farklılaşabilme yeteneğine de (multi-lineage differentiation) sahiptirler (1). Kök hücreler, genler aracılığıyla aldıkları sinyale göre çoğu dokunun temel yapısını meydana getirebilmelerine rağmen, spesifik bir göreve sahip olan (Örneğin; sinir hücresi, kas hücresi, salgı epitel hücreleri vb.) özelleşmiş hücrelerin fonksiyonunu yerine getiremezler. Okarma (1) tarafından embriyonik kök hücre hatlarının 300-400 döngü süresince proliferasyon gösterdikleri belirlenmiştir. Telomeraz enzim aktivitesi aracılığı ile sınırsız bölünme yetenekleri oluşmaktadır (2). Hücrelerin bölünme yeteneğini kontrol eden DNA sarmalının uç bölgesinde telomer zinciri bulunmaktadır. Kök hücrelerde ise telomer zinciri oldukça uzun ve buna bağlı olarak telomeraz enzim aktivitesi yüksektir. Böylece, kök hücreler kendi kendine replikasyon göstererek çok uzun süre çoğalabilirler (2). Kök hücreyi diğer hücrelerden ayıran en önemli özelliklerden biri farklılaşma kapasitelerinin yüksek oluşudur. Çok hücreli organizmaları meydana getirmek amacıyla bir araya gelmiş hücrelerin, spesifik bir yapı kazanmak ve özgün görevleri üstlenmek üzere geçirdikleri bir dizi değişim “Farklılaşma” olarak tanımlanır. Kök hücreler farklılaşma potansiyeli ile organizmadaki yapım ve onarım olaylarında önemli görevlere sahiptirler (3).

1. Farklılaşabilme Potansiyeline Göre Kök Hücreler

Kök hücreler, totipotent, pluripotent ve multipotent olmak üzere temel olarak 3 grup altında tanımlanmaktadır.

1.1 Totipotent Kök Hücreler

Zigot, canlının yapısındaki bütün hücrelere farklılaşma yeteneğinde olan ilk embriyonik kök

hücredir ve bu hücrelere herşeyi yapabilme kabiliyetinde olan “totipotent hücre” denir (Totus-tam, bölünmemiş; potentia-güç anlamındadır). Zigotun bölünmesiyle oluşan blastomer olarak tanımlanan tüm hücreler için de totipotent özellik geçerlidir. Ayrıca plasental yapıları oluşturabilmesi (dış hücre kitlesi ile trofoektoderm) ve tüm dokulara farklılaşabilmesi (iç hücre kitlesi ile) gibi özelliklere sahip olan bu kök hücreler, erken embriyonik dönemde canlıyı tekrar oluşturabilme kapasitesine sahiptirler. Bu hücreler fonksiyonel bir canlıyı en baştan oluşturabilecek tüm hücre tiplerine farklılaşabilirler. Bununla birlikte amniyon kesesi ve plasenta gibi embriyo dışı dokulara da dönüşme potansiyeline sahiptirler. Gelişmenin ileri evrelerinde totipotent kök hücreler; pluripotent kök hücrelere farklılaşabilirler (4).

1.2. Pluripotent Kök Hücreler

Fertilizasyondan sonra, pre-implantasyon döneminin 5. gününde oluşan blastosist fazındaki embriyoda bulunan hücrelerdir. Blastosist; trofoblast hücreleri, blastosöl ve iç hücre kitlesi olmak üzere üç yapıdan oluşmuştur. Pluripotent kök hücreler; embriyonik kök hücrelere kaynaklık eden iç hücre kitlesinden elde edilen hücrelerdir. Canlıdaki tüm doku ve organları oluşturabilmesi ile totipotent kök hücrelere benzemektedir. Ancak plasental yapıları oluşturamazlar ve buna bağlı olarak yeni bir canlıyı meydana getiremezler. Ancak bu hücreler gerekli ortam sağlandığında yaklaşık 200 hücre türüne dönüşebilecek potansiyelindedirler (4).

1.3. Multipotent Kök Hücreler

Embriyonik gelişmenin daha ileri evresine ait hücreler olup, erişkin kök hücrelerine dönüşürler ve özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilirler. Multipotent kök hücreler (MKH) insanda embriyo gövdesinde 16. günden ve intrauterin evrede 4. aydan itibaren tüm kan hücreleri ve birçok organa özgü çeşitli hücrelere farklılaşabilen kök hücre grubudur (5). MKH erişkin bireylerin dokularında bulunan tek bir germ yaprağına ait ve birbirine yakın hücre gruplarına farklılaşabilen hücrelerdir. MKH ilk olarak kemik iliğinden Friedenstein ve ark. (5),

tarafından izole edilmiş ve Caplan (6) tarafından da karakterize edilmiştir.

2. Elde Edildikleri Doku ve Organlara Göre Kök Hücre Kaynakları

Kök hücreler; embriyonik ve embriyonik olmayan kök hücrelerden elde edilebilir. Embriyonik olmayan kök hücreler fetal kök hücrelerinden, kadavradan, göbek kordonundan, plasentadan, kemik iliğinden, yağ dokudan, birçok organda bulunan kök hücrelerden (somatik kök hücreler) veya son yıllarda farklılaştırma ile herhangi bir hücrenin kök hücre haline dönüştürülmesiyle oluşan hücrelerden elde edilebilmektedir (1-2).

Günümüzde özellikle rejeneratif tıp uygulamaları için özellikle embriyonik ve erişkin kök hücreler kullanılmaktadır. Birden çok farklı potansiyellere sahip, totipotent özellik taşıyan embriyonik kök hücreler; rejeneratif tıp uygulamaları için oldukça uygundur. Ancak bu hücrelerin elde edilmesinde ve kullanılmasında etik açıdan birçok engel bulunmaktadır. Buna karşın erişkin kök hücreler hem immunolojik açıdan sorunsuzdur hem de etik sorunlar oluşturmazlar (7). Erişkin bir canlının vücudunda da kök hücre kaynakları bulunmaktadır. Erişkin kök hücreler, farklılaşmış dokularda bulunan farklılaşmamış hücrelerdir. Her yaştaki canlıda bulunan bu hücreler kendilerini yenileyebilir ve ihtiyaç halinde farklı hücre türlerine dönüşebilirler. Bu hücreler buldukları dokularda yaşlanan, dejenerasyona uğrayan veya ölen hücrelerin yerine, yenilerini üreten yedek parça olarak görev yaparlar (8). İnsan vücudunda kemik iliği, iskelet kası, göz, umbilikal kord, sinir, karaciğer, dental pulpa ve deri gibi birçok dokularda bulunur. Organ spesifik kök hücreleri vücutta az miktarlarda oldukları için izolasyonları da ayrı bir sorun teşkil etmektedir ve canlı yapı (in-vivo ortam) dışında embriyonik kök hücreler kadar çoğalma yetenekleri yoktur. Erişkin kök hücreleri; multipotent mezenkimal kök hücre özelliğinde olup embriyonik kök hücrelere göre gelişme kapasitesi daha azdır ancak, dokuya özgü farklılaşmaları, bu kök hücreleri diğer kök

hücrelerden ayıran önemli bir özelliktir (9). Kas hücrelerinin bazal membranının hemen altında bulunan satellit hücrelerini kas dokuya ait erişkin kök hücreler olarak tanımlamıştır (10). Bu tanımlamalar erişkin kök hücrelerin ilk sınıflandırması olmuştur. Bundan sonra 1960'lı yılların sonunda çalışmalar hız kazanmış, kemik iliği mezenkimal kök hücreler (MKH); kordon kanında erişkin hematopoetik kök hücreler ve nöral kök hücreler bulunmuştur (11). Erişkin kök hücreler üzerinde yapılan birçok araştırma kemik iliği kaynaklı kök hücreler üzerinde yoğunlaşmıştır. İnsan kemik iliği embriyonik mezodermden köken alır. Kemik iliği hücreleri başlıca iki hücre grubundan oluşur; bunlar hematopoetik kök hücreler ve destek özelliğindeki MKH'dir. Hem deney hayvanlarında hem de insanlarda söz konusu stromal hücre grubu, heterojen hücre gruplarından oluşmakta olup, bu gruplardan biri de MKH olarak adlandırılan bir grup hücredir (12). Friedenstein ve ark.'nın (5) fibroblast kolonisi yapan hücre grubu (CFU-F) olarak tanımladığı; non-hematopoetik kemik iliği progenitörleri olan MKH, günümüzde özellikle rejeneratif ve immunoregulator etkileri nedeniyle klinik tedaviye uygunluğu Avrupa birliği (AB) tıp ajansı tarafından ilaç (Cell Drug) kapsamına alınmasını sağlamıştır (13). Adipoz doku, kemik iliği, periferik kan ve kordon kanı ile kıyaslandığında daha fazla MKH içermektedir (6,8). Yağ dokusundan multipotent kök hücreleri, ilk kez Zuk ve ark. (14) tarafından izole edilmiş ve yağ doku kökenli kök hücreler olarak tanımlanmıştır. MKH, kemik iliği ve yağ doku dışında ise sinoviyal membrandan, iskelet kasından, dermisten, perisitten, kıkırdaktan, tendodan, trabeküler kemikten, göbek kordonundan, akciğerden, diş pulpasından, amniotik sıvıdan, fetal karaciğerden ve periferik kandan izole edilebilir (14).

3. Erişkin Kök Hücreler

Erişkin kök hücre olan MKH'ler multipotent özelliktedirler. MKH'ler stromal orjine sahip olmaları sayesinde; genel anlamda "destek hücresi" özelliği taşımaları ile tıbbın birçok alanında uygulanma olanağını arttırmaktadır. Birçok dokudan izole

edilebilen, sayıca çoğaltılmaya elverişli ve dayanıklı hücrelerdir. Bunlar kemik iliği hücrelerinin yaklaşık %0.01 ile %0.001'ini oluştururlar (7,13,14). Yapılan çalışmalar ile MKH'ler adiposit, kondrosit, myoblast ve osteoblast hücrelerine farklılaştırılmıştır. MKH'ler, elde edildikleri dokudan bağımsız olarak plastik hücre kültür kaplarına adhezyon gösterebilme, çok yönlü farklılaşabilme ve özellikle belirli fenotipik yüzey markırları taşımaları gibi birçok özellikleriyle, hematopoetik kök hücrelerden yüzey markırları sayesinde (CD105, CD54 (ICAM-1), CD49e (α 5-integrin), CD73 ve CD39) ve kolaylıkla ayrılabilirler (15). MKH'lerin özellikle rejeneratif tıp yönünden en çok dikkat çeken özelliği; uygun mikro çevre koşullarının sağlanması ile başta bağ doku olmak üzere çok çeşitli hücre tiplerine dönüşebilme potansiyeline sahip olmasıdır. Araştırmalar (15,16) in vitro koşullarda uygun hücre gelişme faktörleri ile adipojenik, osteojenik, miyojenik ve kondrojenik farklılaşma potansiyelleri yanında hematopoetik stroma oluşturabildiklerini de göstermiştir. Günümüzde iskelet sistemi ile ilgili olan tümör, travma, osteoporoz ve osteoartrit gibi dejeneratif hastalıklarda MKH'lerin uygulanması ile ilgili çalışmalar hızla artmaktadır. Kıkırdak ve kemik hasarlarında, travma ve yaşlılık sonucu ortaya çıkan osteoartritte MKH'lerin kullanılması da uygun görülmektedir (7,9,15,17).

4. Erişkin Kök Hücrelerin Tedavide Kullanımı

MKH'lerin klinik kullanım açısından en önemli dezavantajı, sayılarının çok az olması nedeniyle in vitro ortamda birkaç hafta süreyle çoğaltılma gereksinimidir. Bunlar yüksek bir teknolojik alt yapı, uzman ve teknik personel deneyimi gerektirmesi ile doğal olarak maliyeti de yükseltir. Aynı zamanda bu durumun, hücrelerin kültür ortamında subkültüre edilmesi sonucu çeşitli kimyasal uyarılar ve faktörlerin etkisiyle fenotipik, immünolojik ve diğer biyolojik özelliklerinde değişikliklere de yol açabileceği öngörülmektedir. Çalışmalardaki tümör oluşumu ile ilgili verileri birbiriyle kıyaslamak oldukça güç olsa da, bu hücrelerin immünolojik yönden

sağlıklı hayvanlarda bile tümör oluşturabilmeleri dolayısıyla henüz klinik açıdan tam olarak güvenli bir şekilde kullanılabilirliği sorgulanmaktadır (17). Buna karşın; insanda görülen birtakım hastalıkların hayvan modellerindeki kök hücre tedavileri sonucunda; tümör oluşmamış olması da üzerinde durulması gereken önemli bir bulgudur(17). Doku mühendisleri, yaptıkları deneysel çalışmalarda kemik iliğinden elde edilmiş MKH'lerin umut verici olduğunu göstermişlerdir (7,14). Ancak mevcut genel veya spinal anestezi gerektirecek kadar invazif yöntem içeren kemik iliği biyopsi yöntemiyle alınan kemik iliği materyalinden çok az miktarlarda MKH izole edilmesi, devamında ex-vivo bir ekspansiyon işlemi gerektirmesi, zaman alıcı ve pahalı olması, hücre kontaminasyonu ile hücre kaybı olasılığı kullanımı sınırlandırmaktadır. Bu sebeplerden dolayı ile hastanın konforunu çok bozmayan, istenen dokuya farklılaşabilecek, dokuların bakım ve onarımı için kullanılacak hücreler üzerinde çalışmalar artmıştır (8,13,14).

Kemik iliği kökenli hücreler, erişkin kök hücreler için iyi bir örnek oluşturmaktadır. Kemik iliği kök hücreleri kırk yıldan yıldan uzun bir zamandır hematolojik hastalıklarda kullanılmaktadır (15). Erişkin kök hücreler organizmanın canlılığı boyunca kendini rejenere edebilme özelliğini koruyan hücrelerdir. Buna rağmen, vücut dışında embriyonik kök hücreler gibi spesifik özelliklerini uzun süre koruyarak üretilememektedirler. Erişkinde bulunan hücreler, prekürsör hücrelere ve daha sonra da spesifik hücrelere farklılaşırlar. Bu açıdan, erişkin kök hücreleri inceleme aşamasında, bu hücreleri doku spesifik öncü hücrelerden izole etmek oldukça güçtür (16). Yağ dokusundan orjin alan kök hücrelerin, kemik iliği orjinli kök hücreler kadar farklılaşabilme potansiyeline sahip olduğu bildirilmektedir (17,18). Kemik iliği ile yağ doku kıyaslandığında; yağ dokudan daha fazla sayıda kök hücre elde edilebilmektedir. Erişkin kök hücrelerin yerleşik olduğu doku ve organlarda; küçük hasarların giderilmesinde görevli olduğu ancak bu hücrelerin sadece belirli bir grup hücreye farklılaşabileceği düşünülmekteydi (19).

Fakat günümüzde bu hücrelerin böbrek, kemik iliği hücreleri, iskelet kası, sinir ve karaciğer hücrelerine farklılaşabileceği rapor edilmiştir (20). Üstelik; günümüzde erişkin bir hücrenin bir dizi transkripsiyon faktörleri ile geriye doğru değişime uğrayarak pluripotent özellik taşıyan bir kök hücreye farklılaşabileceği gösterilmiştir (21). Bir başka çalışmada (22), burun boşluğunu örten dokudan elde edilen kök hücrelerin, embriyonik kök hücreler gibi yüksek bir farklılaşma yetenekleri olduğu gösterilmiştir.

Yağ dokunun da kemik iliği gibi embriyonik mezoderm orjinli olması ile heterojen stromal hücre popülasyonu içermesi, yağ dokusundan MKH'lerin elde edilebileceği fikrini doğurmuştur (1,14,23). Yağ dokudan birden fazla değişik doku gruplarına farklılaşma yeteneği bulunan bir kök hücre popülasyonu izole edilmiştir. Bu hücre popülasyonunun farklı öncü hücrelerden oluşmadığı, tek bir tip hücre olduğunu kanıtlamış ve bu hücreler "Yağ Doku Kökenli Kök Hücre (YDKKH); Adipose-derived stem cells (ADSCs)" olarak tanımlanmıştır. Bu hücrelerin adipojenik, kondrojenik, osteojenik ve myojenik gibi farklı mezodermal hücre tiplerine farklılaşma yanında mezenkimal kök hücre potansiyelindeki hücrelerde etkin proliferasyon yetenekleri de gösterilmiştir (22,24). Bunun yanında; ektodermal kökenli doku gruplarına farklılaşmaları (nöron, oligodendrosit benzeri hücreler, fonksiyonel Schwan hücresi gibi) ile hepatosit ve pankreas adacık hücreleri gibi endodermal diziden bazı hücrelere farklılaşmaları da gerçekleştirilmiştir (25). Günümüzde doku mühendisliğinde farklı biyomateryaller ile birlikte kök hücreler çalışılmaktadır. Örneğin iskemi sonrası revaskülarizasyon, kalp-damar sistemi rejenerasyonu, kemik-kıkırdak defektlerinin onarımı, intervertebral disk yenilenmesi, spinal kord yaralanmaları ve üriner sistem rekonstrüksiyonu çalışılan güncel araştırmalardır (17,25-27).

Erişkin yağ doku kök hücreleri izolasyonu az invazif olması ve kolay elde edilebilmesi, daha fazla sayıda hücre eldesi, adezyon ve proliferasyonunun

hızlı olması gibi oldukça fazla avantaja sahiptir (24). Genel olarak yağ dokudan köken alan MKH'ler için izolasyon sonrası 2, 3 ve 4. pasaj hücrelerine in vitro ve in vivo olarak pek çok hastalık için ön çalışma uygulanmaktadır (8,26). ADSCs'lerin pasaj 3 ve sonrasında fenotipik karakterizasyonunun belirlenmesi için çeşitli yüzey markörleri kullanılmaktadır. Karakteristik yağ doku yüzey markörleri ADSCs'ler için, CD26, CD105, CD29, CD39, CD54, CD90, CD73, vimentin (C-20), fibronectin (EP5), ASMA, myogenin (F5D), MAP 2a,b (AP20), Ki67, PCNA, ve tenascin-C pozitif immunhistokimyasal özelliklere sahipken CD71 (K-20) cytokeratin, CD45, CD34, CD14, CD11b, CD79 alpha ve CD19'da immun negatif markörlerdir (6,12). Bu yüzey markörleri, hücrelerin kök hücre özelliğini taşıyıp ve taşımadığı tanımlamaktadır.

Günümüzde in-vitro ortamda üretilen kök hücrelerin direkt tedavi ajanı olarak kullanıldığı klinik çalışmalar da hızla artmaktadır. Aynı zamanda çeşitli farmakolojik veya kimyasal ajanların kök hücrelere olan etkileri rejeneratif tıp alanında pek çok hastalık için inceleme konularıdır (28). Özellikle kas, sinir sistemi (29) kalp hastalıkları (30), otoimmün hastalıklar (31), tip 2 diyabet (32), multiple skleroz (33), chron's (34), acute graft-versus-host (35), tendinit (36), artrit (37), korneal dejenerasyonlar (38), glomerular-kapillar duvarının refonksiyonu (39), parkinson (40) gibi dejeneratif hastalıkların tedavisi için MKH'ler ile rejeneratif uygulamalar yapılmaktadır.

5. Kök Hücrenin Veteriner Hekimlikte Önemi

Veteriner hekimlerin kök hücreyi özellikle yara iyileşmeleri, metabolik hastalıklar, kemik, kas, ligament, tendon ve eklem hastalıkları gibi daha birçok tedavi alanlarında uygulanabilmesi oldukça umut vericidir (36,41-42). Spor atı hekimliğinde en sık karşılaşılan sorun tendo hasarlarıdır. Tendo hasarlarında kök hücre kullanımının akut fazda iken yapıldığında önemli ölçüde pozitif bulgular elde edildiği bildirilmiştir (41). Kök hücrelerin hem tendonun hasarı devamında yangısal reaksiyonları baskıladığı hem de rejenerasyon kapasiteleri ile

tendo dokusunun yeniden oluşturulmasında rol oynadığı saptanmıştır (42). Yaş ile ilgili ortopedik sorunların yanı sıra köpeklerin genç yaşta yaşadıkları "kalça ve dirsek displazisi" gibi dejeneratif eklem hastalıklarında kök hücre tedavisi uygulanabilmektedir (43). Özellikle hızlı büyüyen iri ırk köpeklerde sık karşılaşılan kalıtsal kökenli bir hastalık olan kalça displazisi günümüzde veteriner ortopedistlerin başını en çok ağrıtan problemlerden birisidir (44). Gerek yaşa bağlı gerekse displazik hastalıklarda asıl problem kıkırdak dokudaki hasardır ve bu noktada kök hücre tedavisi belki de aranan çözüm olabileceğini düşündüren çalışmalar yapılmaktadır (44-45).

SONUÇ

Kök hücrenin birçok hastalık ve sağlık sorunlarının tedavisi kapsamında güvenli ve etkin kullanılabilmesi için yapılması gereken pek çok araştırma bulunmaktadır. Uluslararası Kök Hücre Araştırmaları Topluluğu (ISSCR), kök hücre tedavilerinin dünya genelinde güvenli ve etkili olduklarının kanıtlanması yanında ticari olarak kullanılabilir duruma getirilmesi için, önce laboratuvar çalışmalarının, sonrasında ise klinik araştırmaların yapılmasını önermektedir. Bu gelişmeler sonucunda, gelecekte kök hücre araştırmaları gerek insanda gerekse hayvanlarda tedavi modellerini değiştirecektir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, çıkar çatışması olmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

- Okarma T., 1998. Human primordial stem cells, *Hastings Cent Rep*, 104, 30.
- Aragona M., Maisano R., Panetta S., Giudice A., Morelli M., La Torre I., La Torre F., 2000. Telomere length maintenance in aging and carcinogenesis, *Int J Oncol*, 17, 981–989.
- Huang S., Fu R., Shyu W., 2013. Adipose-derived stem cells: Isolation, characterization, and differentiation potential. *Cell Transplant*, 22, 701-709.
- Morgani SM., Canham MA., Nichols J., Sharov A. A., Migueles RP., Ko MS., Brickman JM., 2013. Totipotent embryonic stem cells arise in ground-state culture conditions. *Cell Rep*, 3, 1945-1957.
- Friedenstein A., Gorskaja J., Kulagina N., 1976. Fibroblast precursors in normal and irradiated mouse hematopoietic organs, *Exp Hematol*, 4, 267-274.
- Erdost H., Çerçi E., 2018. Immunohistochemical localization of Ki67 antibody derived by adipose tissue, *ISMSIT*, 385-392.
- Hoogduijn MJ., 2015. Are mesenchymal stromal cells immune cells?, *Arthritis Res Ther*, 17, 88.
- Özen A., Gül Sancak İ., Ceylan A., Özgenç Ö., 2016. Isolation of adipose tissue-derived stem cells. *Turkish J Vet Anim Sci*, 40, 137–141.
- Çerçi E., Erdost H., 2016. Adipose tissue derived mesenchymal stem cells from rat with non-enzymatic isolation method. *CBU-SBED*, 3:(2), 299-302.
- Mauro A., 1961. Satellite cell of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol*, 9, 493-495.
- Krause D., 2002. Plasticity of marrow-derived stem cells. *Gene Ther*. 9,754-758.
- Erdost H., 2017. Mezenkimal Kök Hücre, 1. baskı, "Kök Hücre", Dora Yayınları, 15-18, Bursa, Türkiye.
- Karathanasis SK., 2014. Regenerative medicine: Transforming the drug discovery and development paradigm. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 4, 1-11.
- Zuk PA., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell JW., Katz AJ., Benhaim P., Lorenz HP., Hedrick MH., 2001. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies, *Tissue Eng*, 7, 211-228.
- Chen Z., Chang M., Peng Y., Zhao L., Zhan Y., Wang L., Wang R., 2007. Osteogenic growth peptide C-terminal pentapeptide [OGP(10-14)] acts on rat bone marrow mesenchymal stem cells to promote differentiation to osteoblasts and to

- inhibit differentiation to adipocytes, *Regul Pept*, 142, 16-23.
16. Colter D., Class R., Di Girolam C., Prockop D., 2000. Rapid expansion of recycling stem cells in cultures of plastic-adherent cells from human bone marrow. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 28, 3213-3218.
 17. Ciuffo BG., Karnoub AE., 2012. Mesenchymal stem cells in tumor development: emerging roles and concepts. *Cell Adh Migr*, 6, 220-230.
 18. Szöke K., Dankova J., Buzgo M., Amler E., Brinckmann JE., Ostrup E., 2017. The effect of medium composition on deposition of collagen type 1 and expression of osteogenic genes in mesenchymal stem cells derived from human adipose tissue and bone marrow. *Process Biochem*, 59, 321-328.
 19. Li C., Wu X., Tong J., Yang X., Zhao J., Zheng Q., Zhao G., Ma Z., 2015. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue under xeno-free conditions for cell therapy. *Stem Cell Res Ther*, 6, 55.
 20. Sichier D., Lambrecht BN., Williams M., Scott CL., 2017. Development of conventional dendritic cells: From common bone marrow progenitors to multiple subsets in peripheral tissues. *Mucosal Immunol*, 10, 831-844.
 21. Abou-Saleh H., Zouein FA., El-Yazbi A., Sanoudou D., Raynaud C., Rao C., Pintus G., Dehaini H., Eid AH., 2018. The march of pluripotent stem cells in cardiovascular regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther*, 9, 201.
 22. Yang C., Li J., Lin H., Zhao K., Zheng C., 2015. Nasal mucosa derived-mesenchymal stem cells from mice reduce inflammation via modulating immune responses. *PLoS One*, 10, 1-11.
 23. Weissman I., 2016. Linked references are available on JSTOR for this article : Translating stem and progenitor to the clinic : barriers and opportunities. *Science*, 287(5457), 1442-1446.
 24. Erdost H., Çerçi E., 2018. Growth curve of mesenchymal stem cell originated from adipose tissue. *ISMSIT*, 393-397.
 25. Munir H., Ward LSC., Sheriff L., Kemble S., Nayar S., Barone F., Gerard B. Nash, McGettrick H.M., 2017. Adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells alters their immunomodulatory properties in a tissue-specific manner. *Stem Cells*, 35, 1636-1646.
 26. Erdost H., Çerçi E., İlhan T., Özgüden Akkoç CG., 2017. Use of mesenchymal stem cells originated from fat tissue in bone tissue regeneration. III. International Stem Cell Symposium; New Approaches to Stem Cell Application in Patient-Based Therapy, pp:76-77, Manisa, Turkey.
 27. Badimon L., Onate B., Vilahur G., 2015. Adipose-derived mesenchymal stem cells and their reparative potential in ischemic heart disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 68, 599-611.
 28. Christ GJ., Saul JM., Furth ME., Andersson KE., 2013. The pharmacology of regenerative medicine. *Pharmacol Rev*, 65, 1091-1133.
 29. Duncan T., Valenzuela M., 2017. Alzheimer's disease, dementia, and stem cell therapy. *Stem Cell Res Ther*, 8, 111.
 30. Henning RJ., 2018. Current status of stem cells in cardiac repair. *Future Cardiol*, 14, 181-192.
 31. Fang Y., Gao T., Zhang B., Pu J., 2018. Recent advances: Decoding Alzheimer's disease with stem cells. *Front Aging Neurosci*, 10, 77.
 32. Peng BY., Dubey NK., Mishra VK., Tsai FC., Dubey R., Deng WP., Wei HJ., 2018. Addressing Stem Cell Therapeutic Approaches in Pathobiology of Diabetes and Its Complications. *J Diabetes Res*, Article ID 7806435, 16.
 33. Muraro PA., Martin R., Mancardi GL., Nicholas R., Sormani MP., Saccardi R., 2017. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 13, 391-405.
 34. Zhang XM., Zhang YJ., Wang W., Wei YQ., Deng HX., 2017. Mesenchymal stem cells to treat crohn's disease with fistula. *Hum Gene Ther*, 28, 534-540.
 35. Shi Y., Wang Y., Li Q., Liu K., Hou J., Shao C., Wang

- Y., 2018. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases. *Nat Rev Nephrol*, 14, 493-507.
36. Markoski MM., 2016. Advances in the use of stem cells in Veterinary medicine: from basic research to clinical practice. *Scientifica (Cairo)*, 4516920.
37. Nam Y., Rim YA., Lee J., Ju JH. 2018. Current therapeutic strategies for stem cell-based cartilage regeneration. *Stem cells Int*, 8490489.
38. Ouyang H., Goldberg JL., Chen S., Li W., Xu G-T, Li W., Zhang K., Nussenblatt RB., Liu Y., Xie T., Chan C-C, Zack DJ, 2016. Ocular stem cell research from basic science to clinical application: A report from zhongshan ophthalmic center ocular stem cell symposium. *Int J Mol Sci*, 17, 415.
39. Zheng J., Wang Q., Leng W., Sun X., Peng J., 2018. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell-conditioned medium attenuates tubulointerstitial fibrosis by inhibiting monocyte mobilization in an irreversible model of unilateral ureteral obstruction. *Mol Med Reports*, 17, 7701-7707.
40. Fang Y., Gao T., Zhang B., Pu J., 2018. Recent advances: Decoding Alzheimer's disease with stem cells. *Front Aging Neurosci*, 10, 77.
41. Spaas JH., Broeckx S., Van De Walle GR., Poletini M., 2013. The effects of equine peripheral blood stem cells on cutaneous wound healing: A clinical evaluation in four horses, *Clin Exp Dermatol*, 38, 280-284.
42. Guercio A., Di Marco P., Casella S., Russotto L., Puglisi F., Majolino C., Giudice SD., Purpari G., Cannella V., Piccione G., 2015. Mesenchymal stem cells derived from subcutaneous fat and platelet-rich plasma used in athletic horses with lameness of the superficial digital flexor tendon. *J Equine Vet Sci*, 35, 19-26.
43. Morcos MW., Al-Jallad H., Hamdy R., 2015. Comprehensive review of adipose stem cells and their implication in distraction osteogenesis and bone regeneration. *Biomed Res Int*, 1-20.
44. Vilar JM., Batista M., Morales M., Santana A., Cuervo B., Rubio M., Cugat R., Sopena J., Carrillo JM., 2014. Assessment of the effect of intraarticular injection of autologous adipose-derived mesenchymal stem cells in osteoarthritic dogs using a double blinded force platform analysis. *BMC Vet Res*, 10, 1-7.
45. Kirkby KA., Lewis DD., 2012. Canine hip dysplasia: Reviewing the evidence for nonsurgical management. *Vet Surg*, 41, 2-9.