



Derleme

## Kardiyak Kök Hücreler

Emrah İpek, Recai Tunca

Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

### ÖZET

**Öz bilgi/Amaç:** Yapı ve işlev bakımından birbirinden oldukça farklı olan kök hücreler, embriyo kök hücresi ve yetişkin kök hücreler olmak üzere iki ana başlık altında sınıflandırılır. Embriyo kök hücresi, embriyo gövdesine ait bütün hücre tabakalarını ve bu tabakalardan köken alan doku ve organları oluşturma yeteneğindedir. Dokuya özgü kök hücreler olarak da adlandırılan yetişkin kök hücreler ise, embriyo kök hücrelerine kıyasla daha sınırlı sayıda hücre türüne farklılaşabilir. Kemik iliği, deri, karaciğer, bağırsak gibi kendi kendini yenileme yeteneği yüksek olan organlarda dokuya özgü kök hücrelerin varlığı uzun süredir bilinmektedir. Kalpte bulunan kök hücrelere dair bilgiler ise oldukça yenidir. Geçmişte yenilenme yetkinliği olmadığı düşünülen kalp, günümüzde belli oranda yenilendiği kabul edilen bir organ olarak nitelenmektedir. Bu derlemenin amacı, kalpte şimdiye kadar tanımlanan kök hücreler, bu hücrelerin kalbi oluşturan hücrelere farklılaşma yetkinliği ve birtakım hastalık modellerinde tedavi edici etkinlikleri hakkında bilgi vermektir.

**Sonuç:** Kalbin kendi kendini yenileme yeteneği konusunda görüş ayrılıkları olsa da, kalbin gerektiğinde belli oranda yenilenme yetkinliği olan bir organ olduğu birçok araştırmacı tarafından ortaya konmuştur. Kalpteki kök hücreler, hücre yüzey reseptörlerine göre c-kit<sup>+</sup> kök hücreler, Sca-1<sup>+</sup> kök hücreler ve yan küme hücreleri olarak sınıflandırılır. Bu yüzey reseptörüne sahip hücrelerin; kardiyak miyosit, endotel hücresi ve düz kas hücresine farklılaşma yeteneğinde olduğu *in vitro* ve *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir. Kardiyak kök hücreler kalp dokusunda niş adı verilen mikroçevrede bulunurlar. Kök hücreler burada çoğalabilir, kararlaştırılabilir, farklılaşabilir ve gerektiğinde bu bölgeyi terk ederek onarım süreçlerine katılabilirler. Bu hücrelerin kalbi oluşturan hücrelere farklılaşma yetkinliğinin birçok araştırmacı tarafından ortaya konması günümüzde medikal yöntemlerle tedavi edilemeyen kalp hastalıklarının tedavisi için ümit kaynağı olmuştur. Bu alandaki deneysel ve klinik çalışmalar artarak devam etmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Kardiyak kök hücre, kardiyak niş, c-kit, Sca-1

## Cardiac Stem Cells

### ABSTRACT

**Background/Aim:** Stem cells are often classified into one of two categories: embryonic stem (ES) cells and non-embryonic 'somatic' or 'adult' stem cells. ES cells derived from the inner cell mass of a blastocyst are capable of differentiating into all cells of the three germ layers and the tissues and organs that originate from these layers. Adult stem (AS) cells can generate only a limited set of specialized cells characteristic of a particular tissue located throughout the body. It is known that AS cells have been found in organs with high self-renewal ability, such as bone marrow, skin, liver, and intestine. However, the information about the stem cells in the heart is quite new. The heart, which is thought to have not been renewed in the past, is now regarded as an organ that is considered to be somewhat renewed. The aim of this review is to give information about the stem cells which are defined up to now in the heart, the ability of these cells to differentiate into the cardiac cells and their potential therapeutic activity in various disease models.

**Conclusion:** Cardiac stem cells are classified into three cell types based on the cell surface markers expression: c-kit<sup>+</sup> stem cells, Sca-1<sup>+</sup> stem cells and side population cells. Scientists now have evidence that cells with these receptors have differentiate cardiac cells such as cardiomyocytes, endothelial cells and smooth muscle cells. Cardiac stem cells are found in the microenvironment called the niche in the heart. When needed cardiac stem cells participate the process of tissue healing including: proliferation, differentiation and migration. The ability of these cells to differentiate into the heart forming cells has been demonstrated by many researchers and has been new hope for the treatment of heart diseases.

**Key words:** Cardiac stem cells, cardiac niche, c-kit, Sca-1

Correspondence to: Emrah İpek, Adnan Menderes Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye. İpek. emrah@windows.live.com

## Giriş

Organizmada; kök hücreler, farklılaşmanın çeşitli aşamalarında bulunan somatik hücreler ve germ hücreleri olmak üzere üç tür hücre bulunur. Kök hücre gibi işlev ve yapı bakımından birbirinden farklı olan bir dizi hücreyi tek bir tanım altında toplamak oldukça zor olsa da, bugün kabul edilen birkaç temel ölçüt, kök hücrelerin en bilinen tanımını oluşturur. Bunlar; (I) kendini yenileme, (II) farklı hücrelere farklılaşma yeteneği, (III) klon oluşturma yeteneği (klonalite). Bu üç ölçüt, her ne kadar embriyo kök hücrelerine, belli oranda fötus ve bazı yetişkin kök hücrelerine uymaktaysa da, bir organizmanın yaşamı boyunca süren kök hücre davranışlarının tamamını açıklayamaz (Smith, 2001; Weismann ve ark, 2001; Can, 2014).

Bir hücrenin kendini yenilemesi, kök hücre havuzunu yenilemesi anlamında kullanılır. Dolayısıyla kök hücre havuzunun tükenmemesi için her bölünen hücrenin en az bir yedeğinin ortaya çıkması gerekir. En yüksek bölünme yeteneğine sahip bir kök hücre bile bölündüğünde en fazla iki farklı fenotipte hücre ortaya çıkar; bu hücrelerden biri kök hücrenin yedeği niteliğinde kalırken, diğeri farklılaşma sürecine girer (Watt ve ark, 2006, Can, 2014). Farklılaşma yoluna giren kök hücreler, bir dizi bölünme sürecine girer, bu süreç sonunda farklılaşmadan bölünen hücreler ortaya çıkar. Bu hücrelere çoğalan geçici hücreler denir. Çoğalan geçici hücreler belli bir sayıya ulaştıklarında farklılaşırlar; böylece sonuna kadar farklılaşmış hücreler ortaya çıkar. Farklılaşma yeteneği bir hücrenin gelişim hiyerarşisinde hangi basamakta yer aldığını ifade eder. Tek bir hücre türüne farklılaşabilen (unipotent) hücreler, kök hücre olarak nitelendirmek yerine öncü hücre olarak ifade edilirler. Klon oluşturma yeteneği ise, tek bir hücreden çok sayıda hücre oluşması olarak ifade edilir. Kök hücreler, oluşturdukları klonun büyüklüğüne ve klon oluşturma hızına göre birbirleri ile mukayese edilebilir (Can, 2014).

## Kök Hücrelerin Sınıflandırılması

Kök hücreler, embriyo kök hücresi ve yetişkin kök hücreleri olmak üzere iki ana başlıkta sınıflandırılabilir. Dölleniş yumurtanın (zigot) birbirini izleyen 5-6 kez bölünmesi ile oluşan blastokistin iç hücre kitlesinde yer alan hücreler embriyo kök hücresi olarak adlandırılır. Bu hücreler embriyo gövdesine ait bütün hücre tabakalarını ve bu tabakalardan köken alan doku ve organları oluşturma yeteneğine sahiptir. Diğer taraftan fötal dönemde ve bunu takip dönemlerde organizmada embriyo kök hücreleri bulunmaz, bunun yerine dokuya özgü kök hücreler veya yetişkin kök hücreler adı verilen kök hücreler bulunur. Dokuya özgü kök hücreler, embriyo kök hücrelerine kıyasla daha sınırlı sayıda hücre türüne farklılaşma yeteneğindedir (Can, 2009).

## Kardiyak Kök Hücreler

Kalbin kendi kendini yenileme yeteneği konusundaki bilgiler tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, kalbin yenilenme yeteneğinin çok az olduğunu, bu yeteneğin yaşın ilerlemesi ile azaldığını ileri sürmektedir (Bergman ve ark, 2009; Laflamme ve Murry, 2011). Günümüzde yaygın olarak kabul edilen görüş ise; kalbin gerektiğinde belli oranda yenilenme yetkinliğinde olan bir organ olduğu şeklindedir (Kajstura ve ark, 1998; Beltrami ve ark, 2001; Quaini ve ark, 2002; Urbanek ve ark, 2003; Urbanek ve ark, 2005; Kajstura ve ark, 2010). Kemik iliği, deri, karaciğer, bağırsak gibi kendi kendini yenileme yeteneği yüksek olan organlarda dokuya özgü kök hücrelerin varlığı uzun süredir bilinmesine rağmen, kalpteki kök hücrelere dair bilgiler oldukça yenidir. Kalpteki kök hücreler, hücre yüzey reseptörlerine göre c-kit<sup>+</sup> kök hücreler, Sca-1<sup>+</sup> kök hücreler ve yan küme hücreleri olarak sınıflandırılır (Kondo ve ark, 2003; Morrison ve ark, 1996; Sellers ve ark, 2001). Bu hücrelerin; kardiyak miyosit, endotel hücresi ve düz kas hücresine farklılaşma yeteneğinde olduğu birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (Linke ve ark, 2005;

Bearzi ve ark, 2007). Bu hücrelerin dışında ISL-1<sup>+</sup> hücrelerin de kardiyak kök hücre olduğu ileri sürülmüştür (Bu ve ark, 2009). Buna karşın sadece embriyonel dönemde tanımlanan bu hücreler klon oluşturma yeteneğinde değildir, bu nedenle kök hücre olmadıkları düşünülmektedir (Anversa ve ark, 2013). Kök hücreler tamamen farklılaşmış hücrelere dönüşmeden önce bir dizi bölünme sürecine girer; bu süreçte oluşan hücrelere, öncü hücre adı verilir. Dokunun onarımı için doğrudan kök hücrelerin yerine bunlardan köken alan öncü hücreler kullanılır. Bu esnada, kök hücreler genellikle sessiz kalır. Böylece kök hücreler idareli kullanılmış olur (Can, 2014). Kalpte; progenitör hücreler ve prekürsör hücreler olmak üzere iki tip öncü hücre bulunur (Beltrami ve ark, 2003; Urbanek ve ark, 2005; Urbanek ve ark, 2006). Progenitör hücreler farklılaşma sürecinde prekürsör hücrelerden bir önceki aşamada yer alan hücrelerdir. Diğer bir deyişle, progenitör hücreler çoğalarak prekürsör hücreleri oluşturur. Bu iki hücre tipi ifade ettiği belirteçlere göre birbirinden ayrılır. Progenitör hücreler, kök hücre reseptörünün yanısıra farklılaşma yoluna girdiği tamamen farklılaşmış hücreye (kardiyak miyosit, endotel hücresi gibi) özel transkripsiyon faktörlerini ifade eder. Prekürsör hücreler ise, farklılaşma yoluna girdiği hücreye özel sitoplazmik proteinleri ifade etmesi ile belirlenir (Urbanek ve ark, 2006).

Kalbin yerleşik kök hücreleri olmayıp dolaşım ile kalbe gelen ve doku onarımında görev alan kemik iliği kök/öncü hücreleri, mezenkimal kök hücreleri ve endotel öncüsü hücrelere bu derleme kapsamında yer verilmemiştir.

### c-Kit<sup>+</sup> Kök Hücreler

Beltrami ve ark 2003, yetişkin sıçan kalbinde kök hücre reseptörü ifade eden hücrelerin var olduğunu göstermiştir. Bu hücreler ventrikulusta ve atriyumda bulunmakla birlikte en çok kalbin apeksinde yer alır. Bu hücrelerden bir kısmı kardiyak miyosit olma yoluna giren öncü hücrelerdir. Öncü hücreler, kardiyak miyositlere özel transkripsiyon faktörlerini (GATA-4, Nkx2.5 gibi) ve kasılabilir proteinleri ifade ederler (Molkentin ve ark, 1997; Kasahara ve ark, 1998). Kalpteki c-kit<sup>+</sup> hücreler, kemik iliğinden köken alan hücrelerde ifade edilen CD45 belirtecini ifade etmezler. Bu durum, kalpteki yerleşik kök hücrelerin kemik iliğinden köken almadığını göstermektedir (Beltrami ve ark, 2003; Anversa ve ark, 2006). Sıçan kalbinde var olduğu ortaya konulan c-kit<sup>+</sup> hücrelerin, sıçan miyokardiyal infarktüs (Mİ) modelinde tedavi edici etkisi değerlendirildiğinde, Mİ ve kök hücre uygulanan grupta infarkt alanının kontrol grubuna göre belirgin olarak azaldığı ortaya konulmuştur (Beltrami ve ark, 2003).

Chen ve ark 2007, yetişkin kedi kalbinde kök hücre reseptörü ifade eden hücrelerin var olduğunu göstermiştir. Bu hücrelerin kalbi oluşturan hücrelere farklılaşma yeteneğini belirlemek için yaptıkları çalışmada, izole ettikleri kök hücreleri sıçan kardiyak miyosit hücre dizisi ile kültüre etmişlerdir. Bu iki hücrenin birlikte kültürü sırasında kök hücreleri sıçan kardiyak miyositlerinden ayırt etmek için yeşil floresan proteininden (YFP) yararlanmışlardır. Bu yöntemde; YFP geni bir vektör yardımıyla izlenmek istenen hücreye aktarılır, bu işlem sonrası hücreler YFP ifade etmeye başlarlar. Dolayısıyla, YFP ifade eden hücrelerin akıbeti kültür ortamında takip edilebilir. Sıçan kardiyak miyositleri ile kültüre edilen c-kit<sup>+</sup> hücrelerin kalbi oluşturan hücrelere farklılaşma yetenekleri değerlendirildiğinde; bu hücrelerin büyük bir bölümünün farklılaşma yoluna girerek sitoplazmalarında kardiyak miyositlere özel kasılabilir proteinleri ifade etmeye başladıklarını, diğer bir deyişle öncü hücrelere farklılaştıklarını göstermişlerdir.

Smith ve ark 2001, insan endomiyokardiyal biyopsi örneklerinden özel bir teknikle elde ettikleri üç boyutlu hücre dizisinde küremsi yapıların (kardiyosfer) toplamda 100-1000 hücreden oluştuğunu, bu hücrelerden bir kısmının kök hücre reseptörü (c-kit) ifade ettiğini belirlemişlerdir. Kardiyosferlerin kültür kabında tek tabakalı olacak şekilde

çoğalmasi ile elde ettikleri kardiyosfer kökenli hücrelerin (CDC) kalbi oluşturan hücrelere farklılaşma yeteneğini belirlemek için, bu hücreleri sıçan kardiyak miyosit hücre dizisi ile kültüre etmişlerdir. Kültür sonunda CDC'lerin bir kısmının farklılaşma yoluna girerek sitoplazmalarında kardiyak miyositlere özel kasılabilir proteinleri ifade etmeye başladıklarını, dolayısıyla öncü hücrelere farklılaştıklarını ortaya koymuşlardır. Fare miyokardiyal infarktüs modelinde CDC'lerin tedavi edici etkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada, Mİ ve CDC uygulamasından 3 hafta sonra yapılan değerlendirmede, CDC uygulanan grupta infarkt alanının kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak azaldığını belirlemişlerdir.

#### Sca-1<sup>+</sup> Kök Hücreler

Matsuura ve ark 2009, yetişkin fare kalbinde kök hücre reseptörü (Sca-1) ifade eden toplamda 10<sup>4</sup> adet hücrenin var olduğunu göstermişlerdir. Bu sayı kalpte bulunan toplam hücre sayısına oranlandığında, kalpte bulunan hücrelerin %0.3'ünün kök hücre olduğu çıkarımı yapılabilir. Ayrıca, Sca-1 ifade eden hücrelerin %10'unun diğer bir kök hücre reseptörü olan c-kit ifade ettiğini belirlemişlerdir. Fare kalbinden ayrıştırıp *in vitro* ortamda kısa süre kültüre ettikleri Sca-1<sup>+</sup> hücrelerin bir kısmının kardiyak miyositlere özel transkripsiyon faktörlerini ifade ettiğini belirlemişlerdir. Bu sonuç; kök hücre reseptörü ifade eden bu hücrelerin bir kısmının farklılaşma yoluna girerek progenitor hücrelere dönüştüğünü göstermektedir. Kardiyak kök hücreleri uzun süre kültüre ettiklerinde ise, ortamdaki progenitor hücrelerin oranının arttığını, bir kısım hücrenin ise farklılaşma yolunda bir adım daha ileri gidip prekürsör hücrelere dönüştüğünü ortaya koymuşlardır. Farklılaşma yetkinliği belirlenen Sca-1 hücrelerin fare miyokardiyal infarktüs (Mİ) modelinde tedavi edici etkisini araştırmışlardır. Sca-1<sup>+</sup> hücreleri intramiyokardiyal enjeksiyon sonrası izlemek için bu hücrelere bir vektör yardımıyla YFP (yeşil floresan protein) genini aktarmışlardır. Mİ ve hücre uygulamasından 4 hafta sonra yaptıkları değerlendirmede; infarkt alanının hücre uygulanan grupta kontrole kıyasla belirgin olarak azaldığını, ayrıca infarkt alanında YFP pozitif hücrelerin bulunduğunu; bu hücrelerden bazılarının kardiyak miyosit olma yönünde farklılaşan öncü hücrelere dönüştüklerini, bir kısmının ise bir lümen etrafında toplanarak damar oluşturmaya çalıştıklarını ortaya koymuşlardır.

#### Yan Küme Hücreler

Kalpte bulunan Sca-1<sup>+</sup> hücrelerin bir alt kümesi olan yan küme hücrelerinin kök/öncü hücre özellikleri henüz bilinmemektedir. Bu hücrelerin kalpteki *in vivo* etkileri araştırılmayı bekleyen konular arasındadır (Can, 2014).

Kalpte kök hücrelerin var olduğu görüşüne gölge düşüren bulgulardan birisi, infarkt alanında kendini yenileme özelliğinin ortaya çıkmamasıdır. Beltrami ve ark 2001, kalp krizinden ölen insanlarda infarkt alanının yakınındaki sağlam miyokardiyumda kardiyak kök hücre ve kardiyak miyosit olma yoluna giren öncü hücrelerin var olduğunu, infarkt alanında ise bu hücrelere rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Infarkt alanında kök hücre/öncü hücrelerin bulunmaması bu onarımın gerçekleşmediğini doğruluyor gibi yorumlansa da bu durum infarkt alanının çevresindeki kök/öncü hücrelerin bu bölgeye göç etmesindeki başarısızlığına yorumlanmıştır (Urbanek ve ark, 2005). Bağışak gibi kendi kendini yenileme kapasitesi oldukça yüksek bir organda dahi, bu organı besleyen damarın tıkanıklığına bağlı oluşturma iskemisi bu bölgede skar dokusunun oluşmaya başlamasına neden olur, bağışaktaki kök hücreler hasarlı dokuyu onarmada başarısız olur (Cliffe ve ark, 2005). Kalbin belli oranda yenilenme yeteneği göz önüne alındığında, infarkt alanının skar dokusu ile doldurulması, kalpte kök hücrelerin bulunmadığını şeklinde yorumlanmaması gerekir.

Kardiyak kök hücrelerin kökeni konusundaki bilgiler tartışmalıdır. Kemik iliğinde bulunan, c-kit yüzey reseptörü ifade eden

kök hücrelerin kardiyak miyosit, endotel hücresi ve düz kas hücresine farklılaşma yeteneğinde olduğu gösterilmiştir, bu da kemik iliği kökenli bu hücrelerin kardiyak kök hücre havuzunun oluşumunda rolü olduğunu düşündürmektedir (Anversa ve ark, 2006). Diğer bir görüş, kardiyak kök hücrelerin kökeninin kalbi oluşturan tümüyle farklılaşmış hücreler olduğu şeklindedir. Bu görüşe göre, kalbin tümüyle farklılaşmış hücreleri geriye farklılaşarak kök hücreleri oluşturur, bu hücreler de bir dizi bölünme sürecine girip ilk olarak öncü hücrelere daha sonra ise sonuna kadar farklılaşmış hücrelere dönüşürler (Engel ve ark, 2005; Bersel ve ark, 2009; Kubin ve ark, 2011).

#### Kalbin Kök Hücre Nişi

Kök hücreler niş adı verilen özel bir mikroçevrede bulunurlar. Kök hücreler burada çoğalabilir, kararlı hale gelebilir, farklılaşabilir ve gerektiğinde bu bölgeyi terk ederek onarım süreçlerine katılabilirler. Nişin temel görevi, kök hücreleri farklılaşmamış düzeyde tutmaktır (Fuchs ve ark, 2004; Can, 2014).

Niş bölgesi yapı olarak kök hücreler ve bu hücrelere eşlik eden niş hücrelerinden oluşur. Nişte yer alan hücrelerin kök hücrelerin oradaki yerleşimini arttırdığı, geçici olarak etkinlik kazanımlarını desteklediği ya da farklılaşmamış halde kalabilmelerini sağladığı, dolayısıyla kök hücre işlevlerinin uzun süreli korunması için gerekli olduğu düşünülmektedir (Can, 2014). Yetişkin kalbinde niş bölgesi olarak tanımlanabilecek bazı alanlar bulunur. Niş bölgesinde kök/öncü hücreler bu hücreleri çevreleyen hücrelerle bir aradadır; aralarında oluklu bağlantı ve ara bağlantı türünden bağlantı birimleri bulunur (Perez-Moreno ve ark, 2003; Urbanek ve ark, 2006). Oluklu bağlantılar hücresel sinyal moleküllerinin iki hücre arasında karşılıklı geçiş yaptığı konneksin adı verilen kanal proteinleridir. Bu bağlantıların temel görevi, hücreler arasında iletişimi sağlamaktır (Goldberg ve ark, 2004; Can, 2014). Ara bağlantılar hücrelerin farklılaşmadan kalabilmelerini ve çoğalabilmelerini sağladığına inanılan, temelde kaderin tipinde proteinlerin konumlandığı hücre-hücre bağlantılarıdır (Perez-Monero ve ark, 2003; Can, 2014).

#### Sonuç

Geçmişte yenilenemeyen, sonuna kadar farklılaşmış hücrelerden oluştuğu kabul edilen kalp, günümüzde belli oranda yenilenme yetkinliği bulunan bir organ olarak kabul edilmektedir. Kendi kendini yenileme yetkinliğindeki diğer organlarda olduğu gibi kalpte de dokuya özgü kök hücrelerinin var olduğu gösterilmiştir. Pek çok hayvan türü ve insan kalbinde var olduğu gösterilen kök hücrelerin, kalbi oluşturan tümüyle farklılaşmış hücrelere farklılaşma yetkinliği hem *in vitro* hem de *in vivo* çalışmalarla gösterilmiştir. Bu da, günümüzde medikal yöntemlerle tedavi edilemeyen kalp hastalıklarının kök hücrelerle tedavisi için ümit kaynağı olmuştur. Günümüzde kardiyak kök hücrelerin kalp hastalıklarında tedavi edici etkisinin değerlendirildiği klinik çalışmalar devam etmektedir.

#### Kaynaklar

- Anversa P, Leri A, Kajstura J (2006). Cardiac regeneration. *J Am Coll Cardiol.* 47(9):1769-76.
- Anversa P, Kajstura J, Rota M, Leri A (2013). Regenerating new heart with stem cells. *J Clin Invest.* 123(1):62-70.
- Bearzi C, Rota M, Hosoda T, Tillmanns J, Nascimbene A, De Angelis A, Yasuzawa-Amano S, Trofimova I, Siggins RW, Lecapitaine N, Cascapera S, Beltrami AP, D'Alessandro DA, Zias E, Quaini F, Urbanek K, Michler RE, Bolli R, Kajstura J, Leri A, Anversa P (2007). Human cardiac stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 104(35):14068-73.
- Beltrami AP, Urbanek K, Kajstura J, Yan SM, Finato N, Bussani R, Nadal-Ginard B, Silvestri F, Leri A, Beltrami CA, Anversa P (2001). Evidence that human cardiac myocytes divide after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 344(23):1750-7.
- Beltrami AP, Barlucchi L, Torella D, Baker M, Limana F, Chimenti S,

- Kasahara H, Rota M, Musso E, Urbanek K, Leri A, Kajstura J, Nadal-Ginard B, Anversa P (2003). Adult cardiac stem cells are multipotent and support myocardial regeneration. *Cell*. 114(6):763-76.
- Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, Zdunek S, Barnabé-Heider F, Walsh S, Zupicich J, Alkass K, Buchholz BA, Druid H, Jovinge S, Frisén J (2009). Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science*. 324(5923):98-102.
- Bersell K, Arab S, Haring B, Kühn B (2002). Neuregulin1/ErbB4 signaling induces cardiomyocyte proliferation and repair of heart injury. *Cell*. 138(2):257-70.
- Bu L, Jiang X, Martin-Puig S, Caron L, Zhu S, Shao Y, Roberts DJ, Huang PL, Domian IJ, Chien KR (2009). Human ISL1 heart progenitors generate diverse multipotent cardiovascular cell lineages. *Nature*. 460(7251):113-7.
- Can A. Kök Hücre Biyolojisi, Türleri ve Tedavide Kullanımları
- Can A (2009). Kök Hücre Tanımları. Kök Hücre Biyolojisi ve Klinik Uygulamalar. TÜBA Kök Hücre Çalışma Grubu Ankara, Türkiye Bilimler Akademisi. 20 pp:15-22
- Chen X, Wilson RM, Kubo H, Berretta RM, Harris DM, Zhang X, Jaleel N, MacDonnell SM, Bearzi C, Tillmanns J, Trofimova I, Hosoda T, Mosna F, Cribbs L, Leri A, Kajstura J, Anversa P, Houser SR (2007). Adolescent feline heart contains a population of small, proliferative ventricular myocytes with immature physiological properties. *Circ Res*. 100(4):536-44.
- Cliffe LJ, Humphreys NE, Lane TE, Potten CS, Booth C, Grecis RK (2005). Accelerated intestinal epithelial cell turnover: a new mechanism of parasite expulsion. *Science*. 308(5727):1463-5.
- Engel FB, Schebesta M, Duong MT, Lu G, Ren S, Madwed JB, Jiang H, Wang Y, Keating MT (2005). p38 MAP kinase inhibition enables proliferation of adult mammalian cardiomyocytes. *Genes Dev*. 19(10):1175-87.
- Fuchs E, Tumber T, Guasch G (2004). Socializing with the neighbors: stem cells and their niche. *Cell*. 116(6):769-78.
- Goldberg GS, Valiunas V, Brink PR (2004). Selective permeability of gap junction channels. *Biochim Biophys Acta*. 1662(1-2):96-101.
- Kajstura J, Leri A, Finato N, Di Loreto C, Beltrami CA, Anversa P (1998). Myocyte proliferation in end-stage cardiac failure in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 95(15):8801-5.
- Kajstura J, Urbanek K, Perl S, Hosoda T, Zheng H, Ogórek B, Ferreira-Martins J, Goichberg P, Rondon-Clavo C, Sanada F, D'Amario D, Rota M, Del Monte F, Orlic D, Tisdale J, Leri A, Anversa P (2010). Cardiomyogenesis in the adult human heart. *Circ Res*. 107(2):305-15.
- Kasahara H, Bartunkova S, Schinke M, Tanaka M, Izumo S (1998). Cardiac and extracardiac expression of Csx/Nkx2.5 homeodomain protein. *Circ Res*. 82(9):936-46.
- Kondo M1, Wagers AJ, Manz MG, Prohaska SS, Scherer DC, Beilhack GF, Shizuru JA, Weissman IL (2003). Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: implications for clinical application. *Annu Rev Immunol*. 21:759-806.
- Kubin T, Pöling J, Kostin S, Gajawada P, Hein S, Rees W, Wietelmann A, Tanaka M, Lörchner H, Schimanski S, Szibor M, Warnecke H, Braun T (2011). Oncostatin M is a major mediator of cardiomyocyte dedifferentiation and remodeling. *Cell Stem Cell*. 9(5):420-32.
- Lafamme MA, Murry CE (2011). Heart regeneration. *Nature*. 473(7347):326-35.
- Linke A, Müller P, Nurzynska D, Casarsa C, Torella D, Nascimbene A, Castaldo C, Cascapera S, Böhm M, Quaini F, Urbanek K, Leri A, Hintze TH, Kajstura J, Anversa P (2005). Stem cells in the dog heart are self-renewing, clonogenic, and multipotent and regenerate infarcted myocardium, improving cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 102(25):8966-71.
- Matsuura K, Honda A, Nagai T, Fukushima N, Iwanaga K, Tokunaga M, Shimizu T, Okano T, Kasanuki H, Hagiwara N, Komuro I (2009). Transplantation of cardiac progenitor cells ameliorates cardiac dysfunction after myocardial infarction in mice. *J Clin Invest*. 119(8):2204-17.
- Molkentin JD, Lin Q, Duncan SA, Olson EN (1997). Requirement of the transcription factor GATA4 for heart tube formation and ventral morphogenesis. *Genes Dev*. 11(8):1061-72.
- Morrison SJ, Wandycz AM, Akashi K, Globerson A, Weissman IL (1996). The aging of hematopoietic stem cells. *Nat Med*. 2(9):1011-6.
- Perez-Moreno M, Jamora C, Fuchs E (2003). Sticky business: orchestrating cellular signals at adherens junctions. *Cell*. 112(4):535-48.
- Quaini F, Urbanek K, Beltrami AP, Finato N, Beltrami CA, Nadal-Ginard B, Kajstura J, Leri A, Anversa P (2002). Chimerism of the transplanted heart. *N Engl J Med*. 346(1):5-15.
- Sellers SE, Tisdale JF, Agricola BA, Metzger ME, Donahue RE, Dunbar CE, Sorrentino BP (2001). The effect of multidrug-resistance 1 gene versus neo transduction on ex vivo and in vivo expansion of rhesus macaque hematopoietic repopulating cells. *97(6):1888-91*.
- Smith AG (2001). Embryo-derived stem cells: of mice and men. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 17:435-62.
- Smith RR, Barile L, Cho HC, Leppo MK, Hare JM, Messina E, Giacomello A, Abraham MR, Marbán E (2007). Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation*. 115(7):896-908.
- Urbanek K, Quaini F, Tasca G, Torella D, Castaldo C, Nadal-Ginard B, Leri A, Kajstura J, Quaini E, Anversa P (2003). Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 100(18):10440-5.
- Urbanek K, Torella D, Sheikh F, De Angelis A, Nurzynska D, Silvestri F, Beltrami CA, Bussani R, Beltrami AP, Quaini F, Bolli R, Leri A, Kajstura J, Anversa P (2005). Myocardial regeneration by activation of multipotent cardiac stem cells in ischemic heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA*. 102(24):8692-7.
- Urbanek K, Cesselli D, Rota M, Nascimbene A, De Angelis A, Hosoda T, Bearzi C, Boni A, Bolli R, Kajstura J, Anversa P, Leri A (2006). Stem cell niches in the adult mouse heart. *Proc Natl Acad Sci USA*. 103(24):9226-31.
- Watt FM, Lo Celso C, Silva-Vargas V (2006). Epidermal stem cells: an update. *Curr Opin Genet Dev*. 16(5):518-24.
- Weissman IL, Anderson DJ, Gage F (2001). Stem and progenitor cells: origins, phenotypes, lineage commitments, and transdifferentiations. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 17:387-403.