**Telositlerin Morfolojisi ve Fonksiyonları**

**Morphology and Functions of Telocytes**

**Özlem Delibaş1, Serpil Ünver Saraydın1**

1 Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

**İletişim/Contact:** Serpil Ünver Saraydın, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

**Tel:** +90533 6135115

**E-mail:** unversaraydin@gmail.com

**Geliş/Received:** 14.12.2019 **Kabul/Accepted:** 18.06.2020

**ORCID:** Özlem Delibaş, 0000-0002-1764-6807

Serpil Ünver Saraydın, 0000-0001-7639-7487

**Abstract**

Telocytes, a population of cells that appear in the stroma of many organs and tissues, are characterized by a variable number of very long thin cytoplasmic extensions which called telopods, and inconspicuous small cell bodies. Immunohistochemical staining techniques and electron microscopy have been used to identify these cells. Telopodes help telocytes in forming homo- or hetero-cellular contacts thus; building three-dimensional networks that organizes the stromal and the parenchymal components of the organs. Telocytes can transfer information to neighboring cells by providing short-space communication and interfere with intracellular signal communication with various extracellular vesicles, such as exosomes, extosomes, and multi-vesicular cargoes. In this review, the morphological properties of telocytes, their distribution, functions and molecular markers in different organs and tissues are mentioned.

**Keywords:** Telocyte, Telopode, Podom, Podomer

**Özet**

Birçok organ ve dokunun stromasında ortaya çıkan bir hücre popülasyonu olan telositler, telopod olarak adlandırılan değişken sayıda çok uzun ince sitoplazmik uzantılarıyla ve göze çarpmayan küçük hücre gövdeleri ile karakterizedir. Bu hücreleri belirlemek için immünohistokimsayasal boyama teknikleri ve elektron mikroskop yöntemleri kullanılmıştır. Telopodlar, telositlerin homo- veya hetero-hücresel temaslar oluşturmasına yardımcı olur, böylece organların stromal ve parankimal bileşenlerini düzenleyen üç boyutlu ağlar oluşturur. Telositler, kısa mesafeli bir iletişim sağlayarak komşu hücrelere bilgi aktarabilir ve eksozomlar, ektozomlar ve multiveziküler kargolar gibi çeşitli hücre dışı vezikülleri ile hücre içi sinyal iletişimine karışmaktadır. Bu derlemede telositlerin morfolojik özelikleri, farklı organlarda ve dokulardaki dağılımlarına, fonksiyonlarına ve moleküler belirteçlerine değinilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Telosit, Telopod, Podom, Podomer

**Giriş**

İspanyol nörobilimci ve patolog Santiago Ramón y Cajal tarafından eşsiz bir hücre popülasyonunun keşfedilmesi ile telositin incelenmesi başlamıştır. İlk raporunda Cajal, insan bağırsağının kas tabakasında uzun "nöron benzeri" sitoplazmik çıkıntılar bulunan hücreler tanımlamış ve bu hücrelere uzantılarından ve sinir sonlanmaları ile düz kas hücreleri arasında bulunduğundan dolayı “interstisyel nöronlar’’ adı verilmiştir. Yıllar sonra bilim adamları, ultrastrüktürel düzeyde doku yapısını araştırmak için elektron mikroskobu kullanarak bu interstisyel nöronları incelemeye tekrar başlamıştır. Faussone-Pellegrini ve Thuneberg birbirinden bağımsız bir şekilde “interstisyel nöronların” aslında nöron olmadıklarını belirlemiş ve sonuç olarak onlara “Cajal'ın interstisyel hücreleri” (ICC'ler) adını vermişlerdir 1,2,3. ICC'leri iğ şeklindeki gövdeleri ve hücre gövdesinden uzanan ve birbirleriyle veya diğer hücrelerle etkileşime giren uzun sitoplazmik uzantıları olan hücreler olarak elektron mikroskobu aracılığıyla ultrastrüktürel bir şekilde tanımlanmıştır 4,5. Tanımlanmalarının erken aşamalarında, bağırsaktaki ICC'lerin gastrointestinal hareketi düzenleyen pacemaker hücreler olarak hareket ettiği gösterilmiş 3 ve nörotransmisyon 6 ve (Stretch sensing) gerilme duyusunda rol aldığı düşünülmüştür 7. Lecoin ve arkadaşları 8, 1996 yılına kadar tavuk embriyosunda, ICC'lerin mezenkimal kökenli olduğunu ve cytokine receptor tyrosine kinase Kit'i kodlayan genin ekspresyonu ile işaretlendiğini göstermiştir. Zamanla, vertebralıların birçok organında bağ dokusunda ICC'lere benzeyen hücreler keşfedilmiştir.

Telositler kısa süre önce keşfedilmiş olmasına rağmen fonksiyonları halen bir tartışma konusudur. Telositler ilk olarak 2005 yılında, pankreasta ekzokrin asinusları çevreleyen interstisyel alanda tanımlanmış ve Romanya, Bükreş'teki Carol Davila Tıp ve Eczacılık Üniversitesi'nden bilim insanları tarafından Cajal'ın interstisyel hücrelerine yakından benzeyen hücreler olarak kabul edilmiştir 9. Bu ekibin sonraki yayınlarında, telositler elektron mikroskobu ve immunohistokimya yardımıyla ‘‘interstisyel Cajal benzeri hücreler (ICLC)’’ adı altında tanımlanmıştır 10,11. Faussone-Pellegrini ve Popescu 12, telositlerin ve ICC'lerin ultrastrüktürel özelliklerine dayanarak, tamamen farklı hücre popülasyonları olarak kabul edilebileceğini 2010 yılında öne sürmüştür. Takip eden yıllarda, telositler sayısız organda tanımlanmış ve birbirleriyle temas kurarak (homo-hücresel temaslar) bağlantılar oluşturduğu belirtilmiştir. İnsanların ve laboratuvar memelilerinin stromal alanında her yerde bulunmaktadır. Telopod olarak adlandırılan benzersiz ve son derece uzun (birkaç on ila yüzlerce µm) hücre uzatıları bulunmaktadır. Popescu “telositler için mümkün olan en kısa tanımı telopodlu hücreler” olarak söylemiştir 13. Telopodlar ince, filamentli bölgeler (podomer) ve boncuk benzeri görünüme sahip dilate alanlar (podom) ile karakterizedir 14. Telositlerin yakın zamanda sadece FIB-SEM tomografisi aracılığıyla gözlemlenen üç boyuta sahip olduğu ve telopodların interstisyel alanı bölen şerit benzeri uzantılar ile tanımlandığı görülmüştür 15. Ağlar oluşturma yeteneğinin yanı sıra, telositlerin farklı hücrelerle lokal iletişim sağlayabileceği ve ayrıca uzak iletişimi kurmak için ekstrasellüler veziküller taşıdığı belirlenmiştir 16,17. Telositler, vertebralı seröz membranlar ve organlarında yaygın olarak dağılım göstermektedir 18. Kök hücre toplulukları 13,19-21 ve kan kılcalları 22,23 ile ilişkili olarak telositler stratejik yer tutarlar. Aynı zamanda telopodlarında mast hücreleri, bazofiller, lenfositler, eozinofiller, plazma hücreleri veya makrofajlar ile yakın temas kurdukları gösterilmiştir 9. Telositlerin bağlantılarının ayrıntılı bir temsili şekli gösterilmektedir (Şekil 1) 24.

Bu hücrelerin fonksiyonlarını bulmak için klasik optik- ve elektronik mikroskopi, ileri genomik ve proteomik tekniklere kadar birçok araştırma yöntemi kullanılmıştır. Böylece telositlerin mezenkimal kök hücre adipositlerinden, fibroblastlardan ve endotel hücrelerinden farklılaşması sağlanmıştır 25,26. Telositlerin keşfi ve tanımlanması birçok tartışmaya yol açmıştır. Tartışmalı niteliklerine rağmen telositlerin birçok prestijli dergide yer aldığının altını çizmek istiyoruz. Örnek olarak Nature dergisinde yayınlanan ve ince bağırsağın epitelinin yenilenmesi sırasında telositlerin rolüne odaklanan bir makaleyi verebiliriz 27. İlk makalenin yayınlanmasından günümüze kadar, telositlerin yarattığı ilgi, PubMed' de yıllık olarak yayınlanan makale sayısını özetleyen grafikte izlenebilir (Şekil 2) 28.

Daha fazla çalışma telositlere ışık tuttukça, doku homeostasisin karmaşıklığını ve insan hastalıklarının patogenezini anlamanın yeni yollarını keşfedebiliriz. Bu derleme, telositlerin morfolojik özelliklerini, organ ve dokulardaki dağılımlarını, telositleri tanımlayan anahtar ekspresyon belirteçlerini ve doku homeostasisi ve yapısındaki olası fonksiyonlarını özetlemektedir.

***Morfolojik Özellikleri***

Telositler kendilerini diğer stromal hücrelerden ayırt eden farklı fiziksel özelliklere sahiptirler. Bu fiziksel özellikler arasında, telopodların varlığı ve çok az sitoplazma ile çevrili oval şekilli çekirdek yer alır. Hücre gövdesinden uzanan telopodların sayısı farklı dokular arasında değişmekle birlikte, iki boyutlu bir doku kesitinde tipik olarak görülen iki ile üç sitoplazmik uzantı bulunmaktadır. Telositlerin şekli telopodlarının sayısına bağlıdır. Hücre gövdesi, uzantı sayısına bağlı olarak genellikle armut biçimli, iğ biçimli, üçgen veya hatta stellat şeklinde tanımlanmaktadır 29. Konumsal görünümleri, telopod sayısına bağlı olarak farklı sayıda köşeye sahip çok yüzlü olmaktadır. Elektron mikroskopi görüntülerinden yapılan ölçümlerde ortalama hücre gövdesi boyutları 9,39 ± 3,26 µm dir. Çekirdek, hücre hacminin yaklaşık %25’ini kaplar ve çekirdek zarına bağlı heterokromatin kümeler içermektedir. Çekirdeğin çevresinde bulunan sitoplazması hücre gövdesinin yaklaşık %5-10’unu oluşturan mitokondrilerce zengindir. Mitokondri özellikle perinüklear sitoplazmada ve sitoplazmik uzantıların dilate bölgelerinde bulunur. Granüler ve agranüler endoplazmik retikulum ve hücre iskeleti elemanları (ince ve ara filamanlar) dahil olmak üzere az miktarda golgi kompleksi içermektedir. Hücrenin çevresinde, çok 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 µm kaveol bulunmaktadır 12. Tek bir ultrastrüktürel kesitte, alana ve kesit açısına bağlı olarak yaklaşık 2–3 telopod görülür 30. Çünkü telopodların üç boyutlu kıvrımları, iki boyutlu ince kesitte tam uzunluklarında görüntülenmelerine imkân vermemektedir. Hücre kültüründe uygun koşullarda telopodların tam uzunlukları ölçülebilir. Elektron mikroskop görüntülerinde telopodların uzunluğu onbinlerce mikrometre olarak ölçülmüştür. Telopodlar kalınlık olarak çoğunlukla ışık mikroskobu çözünürlük gücünde 0,2 μm altında, elektron mikroskobu altında 0,10 ± 0,05 μm olarak tespit edilmiştir 12. Telopodlar üzerindeki dilate alanlar podom olarak adlandırılır ve mitokondri, endoplazmik retikulum, kaveol ve Ca²+ alımı/salınımı birimleri içerirler. Podomların arasında ince segmentler podomer olarak adlandırılır. Telopodların, bağışıklık hücreleri, kas lifleri, sinir lifleri, kan damarları ve epitelyal hücreler dahil olmak üzere çevresindeki birçok hücre tipiyle ilişki kurabildiği belirtilmiştir. Telositleri doğru bir şekilde tanımlamak için Popescu ve meslektaşları 31, telositleriçin ‘’ platin standart ‘’ olarak adlandırılan kriter geliştirmişlerdir**.** Bu kriterleri özetlemek gerekirse: telositlerin epitelyuma geçmediği, birçok hedef hücre ile yakın temas halinde olduğu, uzun sitoplazmik uzantılarının bulunduğu ve diğer hücrelerden farklı bir organel bileşimine sahip oldukları belirtilmiştir 31. Tümü transmisyon elektron mikroskobu (TEM) tarafından gözlemlenen ultrastrüktürel özelliklere dayanan bu kriterler, çeşitli doku tiplerindeki telositleri keşfetmek için kullanılmıştır ve dokulardaki dağılımlarını tespit etmelerinde bilim insanlarına yardımcı olmuştur. İnsan myometriyumunda düz kas hücreleri arasında interstisyel alanda bulunan telositler TEM ile görüntülenmiştir (Şekil 3) 32.

***Organ ve Dokulardaki Dağılımı***

Yukarıda belirtildiği gibi, telositler birçok dokuda bulunur ve çok yaygın bir şekilde organların interstisyel alanlarında lokalize olur. Örneğin, kalpteki telositler epikardiyum, miyokardiyum ve endokardiyumun interstisyel bölgelerinde bulunmaktadır 22,33,34. Burada, telositlerin uzun telopodlarının çevredeki kan damarları ile etkileşime girdiği belirlenmiştir 35. Memelilerde, bağırsakta muskularis, submukoza ve lamina propria tabakalarının hepsinde telositler bulunmaktadır 14,27,36,37. Muskulariste, telositler interstisyel alanda bulunmaktadır ve sinir lifleri, düz kas hücreleri, kan damarları ve epitel hücreleri ile etkileşime girmektedir 36. Diğer organlarda bulunan telositlerde benzer bağlantılara ve hücreler arası etkileşimlere sahiptir (Tablo 1). Yapılan çalışmalar, diğer dokuların subepitelyal bölgelerindeki telositleri tanımlayarak bu bulguları desteklemektedir. Prostatta, epitelyal kök hücre regülasyonundaki spesifik rolleri henüz belirlenememiş olmasına rağmen telositler, subepitelyal alanda telopodları aracılığıyla birbiriyle iç içe birçok temas oluşturmaktadır 27,38.

***Moleküler Belirteçleri***

Telositler, memeli vücudundaki farklı organ ve dokulardaki çeşitli immünohistolojik belirteçlerle işaretlenmiştir. Şu anda tek bir proteinin ekspresyonu ile bir hücre tipi olarak telositleri ayırt etmenin basit bir yolu yoktur. Bununla birlikte, en sık kullanılan belirteçler c-Kit (CD117), CD34, Vimentin, Platelet-derived growth factor receptor alfa ve beta (PDGFR α ve-β) ve α-smooth muscle actin (α-SMA)'dir (Tablo 1). c-Kit'in hematopoetik kök hücrelerde ve ortak miyeloid progenitörlerin yanısıra multipotent progenitör hücrelerde ifade edildiği bilinmektedir. Ek olarak, CD34 erken hematopoezde rol oynadığı düşünülen bir hücre yüzeyi işaretleyicisidir; bu yüzden c-Kit ve/veya CD34'ü eksprese eden telositlerin hematopoietik bir kökenden geldiği düşünülmüştür. Bir tür ara filament olan Vimentin ve PDGFRα, her ikisi de mezenkimal hücrelerde eksprese edilen bir reseptör tirozin kinazı kodlar ve bu nedenle bu iki gen genellikle ko-lokalizedir. α-SMA, adından da anlaşılacağı gibi, düz kas hücrelerinde kuvvetle ifade edilmektedir. PDGFRα, özofagus, mide ve ince ve kalın bağırsağın telositlerinde CD34 ile birlikte eksprese edilir, bu da bu hücrelerin stromal mezenkimal hücrelerin bir popülasyonunu oluşturduğunu gösterir 37. Telositlerin protein belirteçlerini tanımlamak için kullanılan yöntemler standart immünohistokimyasal (IHC) boyama metodu ve elektron mikroskopisi için altın ile immüno-etiketlemedir. Fakat standart IHC tekniklerinin kullanılması, ilgilenilen hücrelerin ne kadar doğru tanımlanacağını sınırlar, çünkü IHC yöntemleri bir hücrenin ultrastrüktürel özelliklerini görselleştiremez. Diğer yandan, elektron mikroskobunda belirli protein belirteçleri için immüno-etiketleme, sadece ilgili proteinin saptanması için değil, aynı zamanda hücrenin telosit kriterlerinin karşılamasını sağlayan ultrastrüktürel özelliklerin değerlendirilmesine de izin verir.

Telositlerde eksprese edilen gen belirteçlerinin sadece dokudan dokuya farklılık göstermediği, bazen aynı doku içindeki farklı telositler arasında da farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Örneğin, miyokardda, hepsinde olmasa da, telositlerin bazılarında c-Kit eksprese edilir ve bazı telositlerde de CD34, c-Kit ile birlikte eksprese edilir. Bu hücreler ayrıca vimentin ekspresyonu için güçlü bir şekilde pozitiftir ve bazıları α-SMA için de pozitiftir 39. Tek hücreli RNA-sekansı veya sequential RNA-FISH (RNA floresan in situ hibridizasyonu) teknolojileri muhtemelen bu konuda yardımcı olacaktır 40. Aslında, son zamanlarda yapılan bir çalışma, BMP5, BMP2 ve WNT5A dahil olmak üzere fare telositlerinde tanımlanan birçok belirteci eksprese eden insan bağırsak mezenkiminin RNA-seq yoluyla ‘’stromal 2’’ popülasyonunu tanımlamıştır 41. Gelecekte ayrı bir hücre tipi olarak telositleri daha iyi tanımlamak için doku tipine bakılmaksızın telositlere özgü bir belirteç veya belirteçleri tanımlamak önemli olacaktır.

***Fonksiyonları***

Telositlerle ilgili çok sayıda yayın olmasına rağmen fonksiyonları hala anlaşılamamıştır. Telositlerle ilgili tanımların birçoğu Popescu ve meslektaşları tarafından belgelenmiştir. Bu yüzden telositlerin tanımlandığı alandaki spesifikleşmemiş bilgi, telosit fonksiyonu hakkında tartışmalı çıkarımlara yol açmıştır. Örneğin, Popescu’nun ekibi memeli kalp kök hücrelerini desteklemede yer alacak telositleri tanımlarken, bu kalpteki kök hücreler görüşü geniş ölçüde tartışmalı görülmüştür 19. Bu nedenle, telositlerin belirtilen işlevlerinin çoğunun şu anda fonksiyonel kanıtlara dayanmadığı belirtilmiştir. Doku homeostazisi ve hastalığındaki birçok sonuçtan, öngörülen telosit fonksiyonlarının bazılarını bu derlemede vurguladık. Telositlerin farklı yapısal özellikleri, dokulardaki yerleşimleri bu hücrelerin önemli fonksiyonel rolleri olduğunu düşündürmektedir. İlk olarak, telositlerin çevrelerindeki çok sayıda hücre ile temas kurma yeteneği, gelişim ve homeostazis sırasında yapısal desteği doku organizasyonunu kolaylaştırabilir. Kalpte, telositlerin organın karmaşık üç boyutlu yapısını oluşturmaya yardımcı olduğuna ve kalp gelişimi sırasında lokalizasyonlarına ve hücre etkileşimlerine dayanarak morfogenez sırasında doku organizasyonuna rehberlik ettiğine inanılmıştır 42. Telositler daha fazla hücresel düzeyde yapısal desteğe katkıda bulunabilir; deri kıl folikülleri ve ter bezleri gibi küçük bileşenlerden oluşur ve telositlerin bu yapıları çevreleyen ağ benzeri bir iletişim ağı oluşturduğu belirtilmiştir 43. Ekzokrin pankreasta ve bağırsak kök hücrelerinin bulunduğu bağırsak kriptlerinde benzer telosit örnekleri bulunmaktadır 9,14,36. Sürekli fiziksel strese maruz kalan organlarda, telositler mekanik algılamanın modülasyonunda önemli bir rol oynayabilir. Örneğin, bağırsağın muskularis tabakasında telositler tarafından kurulan hücreler arası ağların, deformasyona dirençli sabit/katı bir yapı oluşturduğu ve dolayısıyla gastrointestinal sistemdeki peristaltik hareketleri desteklediği öne sürülmüştür. Benzer şekilde, idrar kesesinin interstisyel alanı içindeki telositlerin iletişim ağının, idrar kesesinin gerilmesi sırasında mekanik bir destek sağladığı öne sürülmüştür 44,45. Son olarak, kasılma ve gevşeme hareketleri yapan iskelet kasının, motor aktivitesi sırasında telositlerin mekanik desteğinden yararlanabileceği düşünülmüştür 46.

Fibroblastlarla birlikte telositlerin de bağ dokusunu oluşturan hücrelerden olduğu düşünülmektedir. Fibroblastlar ve ürünleri (kollajen ve elastik lifler) mekanik transdüksiyonda rol oynar, aynı zamanda dokunun yeniden şekillenmesinde ve enflamatuar süreçlere de katkıda bulunur. Öte yandan, telositlerin mekanik duyarlılıktan sorumlu olduğu ve farklı tipteki hücrelerle uzun sitoplazmik uzantıları aracılığıyla işlevsel olarak bağlantılar kurarak onarıcı ve rejeneratif mekanizmalara katkıda bulunabileceği belirtilmiştir 47. Bu nedenlerden dolayı, telositler sıklıkla “bağlantı hücreleri” olarak adlandırılmıştır. Telositlerin farklı organlarda çeşitli rolleri olduğu düşünülmektedir. Telositler, iki hücre arasında moleküller ve iyonların geçişine izin veren gap junctionlar aracılığıyla komşu hücrelerle birçok noktadan doğrudan temas kurar. Ayrıca, telositlerin kısa mesafeli sinyal salınımı yoluyla komşu hücrelerle iletişim kurdukları öne sürülmüştür.

Telositler telopodları sayesinde benzer hücrelerle bağlantı kurabilmekte veya farklı hücresel bağlantılar aracılığı ile kan damarları, sinir sonlanmaları ve diğer birçok hücre (kardiyomiyositler, kök hücreler ve immünoreaktif hücreler) ile bağlantı kurabileceği belirtilmiştir. Telositlerin benzer ve farklı hücresel bağlantılarla interstisyel üç boyutlu bir ağ oluşturduğu bildirilmiştir 48. Kalpteki elektron mikroskobu görüntüleri, bu hücrelerin üç tip hücre dışı vezikül salgıladığını göstermektedir: eksozomlar (yani endozomal kompartımanda üretilen hücre dışı veziküller), ektozomlar (hücrenin plazma membranından tomurcuklanan veziküller) ve multi-endomembran bağlı veziküller içeren multi-veziküler kargolar (Şekil 4) 49. Bu veziküllerin salınımının tam olarak fonksiyonları henüz belirlenememiş, ancak Popescu'nun grubu, deneysel olarak gösterilmeye devam etmesine rağmen, gelişim sırasında kalpteki kardiyomiyositlerin farklılaşma programını düzenleyebileceklerini öne sürmüştür. Bu nedenle telositler, küçük moleküllerin parakrin veya jukstakrin salgılanmasıyla normal veya patolojik durumlarda komşu hücrelere önemli makromolekülleri, RNA, proteinler veya mikro-RNA’ları gönderen hücre dışı veziküller ile hücre içi sinyal iletişimine karışmaktadırlar 32,49,50. Telositlerin ayrıca immun yanıtın düzenlenmesiyle ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Telositlerde sitokinlerin ekspresyonu üç farklı sistemde bildirilmiştir: kalp, cilt ve bağırsak. Popescu’nun grubu 51, fare kardiyak telositlerinin protein salgı profil analizini gerçekleştirmiş ve bu hücrelerin, enflamatuar bir yanıtı aktive etmek için enfeksiyon üzerine aktive edilen pro-enflamatuar bir sitokin olan interlökin 6 (IL-6)'yı eksprese ettiğini belirlemiştir. Benzer şekilde, insan derisi telositlerindeki sitokin profili analizi, fibroblastlarla karşılaştırıldığında, bu hücrelerin sadece IL-6'yı değil, aynı zamanda pro-enflamatuar sitokin IL-10'u da eksprese ettiğini göstermiştir 52. Son olarak, bağırsağın lamina propriasında bulunan telositlerin transkriptomik analizleri, diğer stromal hücrelerle karşılaştırıldığında IL-6 ve IL-10'un diferansiyel yukarı regülasyonu gösterilmiştir 27. Bu faktörler birçok enflamatuar hastalık ve otoimmün hastalıkla ilişkilidir, bu nedenle telositlerde bu genleri silen fonksiyonel bir çalışma, bağışıklık ile ilişkili hastalıkların patogenezinde telositlerin rolüne yeni bir ışık tutabilir.

**Sonuç**

Telositler son zamanlarda çok sayıda dokudaki varlıklarının keşfedilmesi ve yapısal destek ve hücre-hücre iletişimindeki rolleri nedeniyle ön plana çıkmışlardır. Bu derleme, telositlerin, bulundukları yere bağlı olarak, farklı immünohistokimyasal özellikler, ultrastrüktürel özellikler gösterebileceğini ve kendi aralarında veya diğer hücre tipleri ile temas eden karmaşık ağlar oluşturabildiğini göstermektedir. Bununla birlikte telositler hakkında hala cevaplanmamış sorular vardır. Telositlerin vücuttaki varlığı açıktır, ancak moleküler belirteçlerin ekspresyonu farklı dokular arasında önemli ölçüde değişmektedir. İmmünohistokimyasal boyama, telositlerin, belirteçlerinin farklı kombinasyonlarıyla tanımlanan heterojen bir popülasyon olduğunu göstermesine rağmen, hala telositlerin kesin olarak tanımlanması için hangi belirteçlerin veya belirteç kombinasyonlarının kullanılabileceği konusunda belirsizlikler vardır. Bu nedenle, telositler henüz farklı bir hücre popülasyonu olarak yaygın bir şekilde kabul edilmemektedir. Telositlerin, ayrı bir hücre popülasyonu olarak kabul edilmesi, histoloji ve hücre biyolojisi ders kitaplarına telositleri dahil etmekte ve histolojik terminoloji “*Terminologia Histologia*”dahil etmekte tereddüt eden morfologlar için önemli olacaktır. Telositleri farklı bir hücre tipi olarak daha iyi tanımlamak için, gen ekspresyon profillerinin, fonksiyonlarının ve hücre soyunun daha detaylı incelenmesi gerekmektedir.

**Kaynaklar**

1. Hirst GDS, Ward SM. Interstitial cells: Involvement in rhythmicity and neural control of gut smooth muscle. The Journal of Physiology 2003;550(2):337–46.
2. Faussone-Pellegrini MS. Ultrastructure of the tunica muscularis of the cardial portion of the human esophagus and stomach, with special reference to the so-called Cajal’s interstitial cells. Arch Ital Anat Embryol. 1977;82(2):157-77.
3. Thuneberg L. Interstitial cells of Cajal: intestinal pacemaker cells? Advances in Anatomy, Embryology, and Cell Biology 1982;71:1-130.
4. Gabella G. Intestinal smooth muscle development. In Advances in the Innervation of the Gastrointestinal Tract . Elsevier Science Publishers 1992;35-47.
5. Torihashi S, Gerthoffer WT, Kobayashi S, Sanders KM. Identification and classification of interstitial cells in the canine proximal colon by ultrastructure and immunocytochemistry. Histochemistry 1994;101(3):169-83.
6. Sanders KM, Koh SD, Ward SM. Interstitial cells of Cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. Annu. Rev. Physiol. 2006;68:307-43.
7. Forrest A, Huizinga JD, Wang XY, Liu LW, Parsons M. Increase in stretch-induced rhythmic motor activity in the diabetic rat colon is associated with loss of ICC of the submuscular plexus.American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology 2008;294(1):G315-G326.
8. Lecoin L, Gabella G, Le Douarin N. Origin of the c-kit-positive interstitial cells in the avian bowel. Development 1996;122(3):725-33.
9. Popescu LM, Hinescu M E, Ionescu N, Ciontea SM, Cretoiu D, Ardelean C. Interstitial cells of Cajal in pancreas. Journal of cellular and molecular medicine 2005;9(1):169-90.
10. Ciontea SM, Radu E, Regalia T, Ceafalan L, CretoiuD, Gherghiceanu M et al. C‐kit immunopositive interstitial cells (Cajal‐type) in human myometrium. Journal of cellular and molecular medicine 2005;9(2):407-20.
11. Hutchings G, Williams O, Cretoiu D, Ciontea SM. Myometrial interstitial cells and the coordination of myometrial contractility. Journal of cellular and molecular medicine 2009;13(10):4268-82.
12. Popescu LM, Faussone-Pellegrini MS.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 2010;14(4):729-40.
13. Popescu LM, Gherghiceanu M, Suciu LC, Manole CG, Hinescu ME. Telocytes and putative stem cells in the lungs: electron microscopy, electron tomography and laser scanning microscopy.Cell and Tissue Research 2011;345(3):391-403.
14. Cretoiu D, Cretoiu SM, Simionescu AA, Popescu LM. Telocytes, a distinct type of cell among the stromal cells present in the lamina propria of jejunum. Histology and histopathology 2012;27(8):1067-78.
15. Cretoiu D. The Third Dimension of Telocytes Revealed by FIB-SEM Tomography. In Telocytes. Advances in Experimental Medicine and Biology Springer, Singapore 2016;913:325-34.
16. Faussone-Pellegrini MS, Gherghiceanu M. Telocyte's contacts. In Seminars in Cell & Developmental Biology 2016;55:3-8.
17. Bassotti G, Villanacci V, Creƫoiu D, Creƫoiu SM, Becheanu G. Cellular and molecular basis of chronic constipation: taking the functional/idiopathic label out. World Journal of Gastroenterology 2013;19(26):4099-105.
18. Cretoiu SM, Popescu LM. Telocytes revisited. Biomolecular Concepts 2014;5(5):353-69.
19. Popescu LM, Gherghiceanu M, Manole CG. Faussone-Pellegrini MS. Cardiac renewing: interstitial Cajal-like cells nurse cardiomyocyte progenitors in epicardial stem cell niches. Journal of Cellular and Molecular Medicine 2009;13(5):866-86.
20. Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiomyocyte precursors and telocytes in epicardial stem cell niche: electron microscope images. Journal of Cellular and Molecular Medicine 2010;14(4):871-77.
21. Luesma MJ, Gherghiceanu M, Popescu LM. Telocytes and stem cells in limbus and uvea of mouse eye. Journal of Cellular and Molecular Medicine. 2013;17(8):1016-24.
22. Gherghiceanu M, Manole CG, Popescu LM. Telocytes in endocardium: electron microscope evidence. Journal of Cellular and Molecular Medicine 2010;14(9):2330-4.
23. Cantarero CI, Luesma BMJ, Junquera EC. Identification of telocytes in the lamina propria of rat duodenum: transmission electron microscopy. Journal of Cellular and Molecular Medicine 2011;15(1):26-30.
24. Cretoiu D, Radu BM, Banciu A, Banciu DD, Cretoiu SM. Telocytes heterogeneity: From cellular morphology to functional evidence. In Seminars in Cell & Developmental Biology 2017;64:26-39.
25. Zheng M, Sun X, Zhang M, Qian M, Zheng Y, Li M et al. Variations of chromosomes 2 and 3 gene expression profiles among pulmonary telocytes, pneumocytes, airway cells, mesenchymal stem cells and lymphocytes. Journal of cellular and molecular medicine 2014;18(10):2044-60.
26. Song D, Cretoiu D, Zheng M, Qian M, Zhang M, Cretoiu SM et al. Comparison of Chromosome 4 gene expression profile between lung telocytes and other local cell types. Journal of Cellular and Molecular Medicine 2016;20(1):71-80.
27. Shoshkes-Carmel M, Wang YJ, Wangensteen KJ, Tóth B, Kondo A, Massasa EE et al.Subepithelial telocytes are an important source of Wnts that supports intestinal crypts. Nature 2018;557(7704):242-6.
28. Cretoiu D, Vannucchi MG, Bei Y, Manetti M, Faussone-Pellegrini MS, Ibba-Manneschi L et al. Telocytes: New Connecting Devices in the Stromal Space of Organs. In: Loewy, Z. ed. Innovations in Cell Research and Therapy. IntechOpen, London, UK 2019.
29. Kucybala I, Janas P, Ciuk S, Cholopiak W, Klimek-Piotrowska W, Holda MK. A comprehensive guide to telocytes and their great potential in cardiovascular system. Bratislavske lekarske listy 2017;118(5):302-9.
30. Popescu LM. The tandem: Telocytes-Stem cells. J Biol Biomed Eng. 2011;5(2):83-92.
31. Popescu LM, Ciontea SM, Cretoiu D. Interstitial Cajal-like cells in human uterus and fallopian tube.Annals of the New York Academy of Sciences 2007;1101(1):139-65.
32. Cretoiu D, Xu J, Xiao J, Cretoiu SM. Telocytes and their extracellular vesicles-Evidence and Hypotheses. International Journal of Molecular Sciences 2016;17(8):1322.
33. Popescu LM, Manole CG, Gherghiceanu M, Ardelean A, Nicolescu MI, Hinescu ME et al. Telocytes in human epicardium. Journal of cellular and molecular medicine 2010;14(8):2085-93.
34. Kostin S.Myocardial telocytes: a specific new cellular entity. Journal of cellular and molecular medicine 2010;14(7):1917-21.
35. Hinescu ME, Popescu LM.Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human atrial myocardium. Journal of cellular and molecular medicine 2005;9(4):972-5.
36. Cretoiu SM, Cretoiu D, Popescu LM. Human myometrium-the ultrastructural 3D network of telocytes. Journal of cellular and molecular medicine 2012;16(11):2844-9.
37. Vannucchi MG, Traini C, Manetti M, Ibba-Manneschi L, Faussone Pellegrini MS. Telocytes express PDGFRα in the human gastrointestinal tract.Journal of cellular and molecular medicine 2013;17(9):1099-108.
38. Corradi LS, Jesus MM, Fochi RA, Vilamaior PS, Justulin LA, Jr Góes RM et al. Structural and ultrastructural evidence for telocytes in prostate stroma. Journal of cellular and molecular medicine2013;17(3):398-406.
39. Hinescu ME, Gherghiceanu M, Mandache E, Ciontea SM, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in atrial myocardium: ultrastructural and immunohistochemical characterization. Journal of Cellular and Molecular Medicine2006;10(1):243-57.
40. Shah S, Lubeck E, Zhou W, Cai L. seqFISH Accurately Detects Transcripts in Single Cells and Reveals Robust Spatial Organization in the Hippocampus. Neuron 2017;94(4):752-8.
41. Kinchen J, Chen HH, Parikh K, Antanaviciute A, Jagielowicz M, Fawkner-Corbett D et al. Structural remodeling of the human colonic mesenchyme in inflammatory bowel disease. Cell 2018;175(2):372-86.
42. Bani D, Formigli L, Gherghiceanu M, Faussone-Pellegrini MS. Telocytes as supporting cells for myocardial tissue organization in developing and adult heart. Journal of Cellular and Molecular Medicine 2010;14(10):2531-8.
43. Ceafalan L, Gherghiceanu M, Popescu LM, Simionescu O. Telocytes in human skin-are they involved in skin regeneration? Journal of Cellular and Molecular Medicine 2012;16(7):1405-20.
44. Vannucchi MG, Traini C, Guasti D, Del Popolo G, Faussone-Pellegrini MS. Telocytes subtypes in human urinary bladder. Journal of cellular and molecular medicine 2014;18(10):2000-8.
45. Pieri L, Vannucchi MG, Faussone-Pellegrini MS. Histochemical and ultrastructural characteristics of an interstitial cell type different from ICC and resident in the muscle coat of human gut. Journal of Cellular and Molecular Medicine 2008;12(5b):1944-55.
46. Dìaz-Flores L, Gutierrez R, Sáez FJ, Dìaz-Flores Jr L, Madrid JF.Telocytes in neuromuscular spindles. Journal of cellular and molecular medicine 2013;17(4):457-65.
47. Chaitow L. Telocytes: Connective tissue repair and communication cells. Journal of Bodywork and Movement Therapies 2017;21(2):231-3.
48. Gherghiceanu M, Popescu LM. Cardiac telocytes - their junctions and functional implications. Cell and Tissue Research 2012;348(2):265-79.
49. Fertig ET, Gherghiceanu M, Popescu LM. Extracellular vesicles release by cardiac telocytes: electron microscopy and electron tomography. Journal of Cellular and Molecular Medicine 2014;18(10):1938-43.
50. Zhou J, Zhang Y, Wen X, Cao J, Li D, Lin Q et al. Telocytes accompanying cardiomyocyte in primary culture: two- and threedimensional culture environment. Journal of Cellular and Molecular Medicine 2010;14(11):2641-5.
51. Albulescu R, Tanase C, Codrici E, Popescu D, Cretoiu SM, Popescu LM. The secretome of myocardial telocytes modulates the activity of cardiac stem cells. Journal of Cellular and Molecular Medicine 2015;19(8):1783-94.
52. Kang Y, Zhu Z, Zheng Y, Wan W, Manole CG, Zhang Q.Skin telocytes versus fibroblasts: two distinct dermal cell populations. Journal of Cellular and Molecular Medicine 2015;19(11):2530-9.
53. Popescu LM, Manole E, Şerboiu CS, Manole CG, Suciu LC, Gherghiceanu M et al. Identification of telocytes in skeletal muscle interstitium: implication for muscle regeneration. Journal of cellular and molecular medicine2011;15(6):1379-92.
54. Yang Y, Sun W, Wu SM, Xiao J, Kong X. Telocytes in human heart valves. Journal of cellular and molecular medicine 2014;18(5):759-65.
55. Zhang HQ, Lu SS, Xu T, Feng YL, Li H, Ge JB. Morphological evidence of telocytes in mice aorta. Chinese Medical Journal 2015;128(3):348-52.
56. Gherghiceanu M, Hinescu ME, Andrei F, Mandache E, Macarie CE, Faussone Pellegrini MS et al. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in myocardial sleeves of human pulmonary veins. Journal of Cellular and Molecular Medicine 2008;12(5a):1777-81.
57. Rusu MC, Jianu AM, Mirancea N, Didilescu AC, Manoiu VS, Paduraru D. Tracheal Telocytes. Journal of cellular and molecular medicine2012;16(2):401-5.
58. Popescu BO, Gherghiceanu M, Kostin S, Ceafalan L, Popescu LM. Telocytes in meninges and choroid plexus. Neuroscience Letters 2012;516(2):265-9.
59. Chen X, Zheng Y, Manole CG, Wang X, Wang Q. Telocytes in human oesophagus. Journal of cellular and molecular medicine2013;17(11):1506-12.
60. Karpus ON, Westendorp BF, Vermeulen JL, Meisner S, Koster J, Muncan V et al. Colonic CD90+ Crypt fibroblasts secrete semaphorins to support epithelial growth. Cell Reports 2019;26(13):3708-968.
61. Hinescu ME, Ardeleanu C, Gherghiceanu M, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells in human gallbladder.Journal of molecular histology 2007;38(4):275-84.
62. Nicolescu MI, Bucur A, Dinca O, Rusu MC, Popescu LM.Telocytes in parotid glands. The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology 2012;295(3):378-85.
63. Zheng Y, Zhu T, Lin M, Wu D, Wang X. Telocytes in the urinary system. Journal of Translational Medicine 2012;10(1):188.
64. Qi G, Lin M, Xu M, Manole CG, Wang X, Zhu T. Telocytes in the human kidney cortex. Journal of cellular and molecular medicine 2012;16(2):3116-22.
65. Suciu L, Popescu LM, Gherghiceanu M, Regalia T, Nicolescu MI, Hinescu ME et al. Telocytes in human term placenta: morphology and phenotype. Cells Tissues Organs 2007;192(5):325-39.
66. Cretoiu SM, Cretoiu D, Marin A, Radu BM, Popescu LM. Telocytes: ultrastructural, immunohistochemical and electrophysiological characteristics in human myometrium. Reproduction (Cambridge, England) 2013;145(4):357-70.
67. Li H, Zhang H, Yang L, Lu S, Ge J. Telocytes in mice bone marrow: electron microscope evidence. Journal of cellular and molecular medicine2014;18(6):975-8.
68. Gherghiceanu M, Popescu LM. Interstitial Cajal-like cells (ICLC) in human resting mammary gland stroma. Transmission electron microscope (TEM) identification. Journal of Cellular and Molecular Medicine2005;9(4):893-910.
69. Petre N, Rusu MC, Pop F, Jianu AM.Telocytes of the mammary gland stroma. Folia morphologica 2016;75(2):224-31.
70. Chang Y, Li C, Gan L, Li H, Guo Z. Telocytes in the Spleen. PLoS One 2015;10(9): e0138851.
71. Rusu MC, Mirancea N, Mănoiu VS, Valcu M, Nicolescu MI, Păduraru D. Skin telocytes. Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger 2012;194(4):359-67.
72. Shafik A, El-Sibai O, Shafik I, Shafik AA. Immunohistochemical identification of the pacemaker cajal cells in the normal human vagina. Archives of gynecology and obstetrics2005;272(1):13-6.

**Tablo 1.** Telositlerin çeşitli organlardaki varlığı ve moleküler belirteçleri

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Organ** | **Lokalizasyon**  |  **İlişkili hücreler**  | **Moleküler belirteçler** | **Referanslar**  |
| Akciğer | Subepitelyal stromaBronkoalveaolar bağlantılar | Epitel, kök hücreler | c-kit, CD34 | 13, 53 |
| Kalp  | Epikardiyum, endokardiyum, miyokardiyum  | Sinir fibrilleri, Plazma hücresi, lenfositler, kapiller, satellit hücresi | c-kit, CD34, S100 | 22, 33, 34 |
| Kalp kapakçıkları | Mitral kapak, triküspit kapak, aort kapak | Kök hücreler | c-kit, CD34, vimentin,PDGFRβ | 54 |
| Aort, kan damarları, Pulmonar ven | Tunika media, tunika adventisya, pulmonar venin miyokardiyal kolu | Arteriyoller, venüller, kılcal damarlar, sinir sonlanmaları | c-kit | 55, 56 |
| Trake ve bronşlar  | Stroma  | Subepitelyum, düz kas hücreleri | c-kit | 57 |
| Meninksler ve choroid pleksus | Choroid plexus interstisyumu | Ependimal hücreler, kan damarları ve kök hücreler | c-kit | 58 |
| Özofagus | Özofagal mukozanın lamina propriası, kas tabakası  | Lenfosit, sinirler, kılcal damarlar  | CD34, vimentin | 59 |
| Duodenum, Jejenum , Kolon | Subepitelyum Lamina propria, mukoza, submukoza, muskularis,  | Bağışıklık hücreleri, kan damarları,sinir sonlanmaları, düz kas hücreleri, kök hücreler | CD34, vimentin,PDGFRα, FOXL1,GLI1, SOX6, CD90 | 14, 27, 37, 41, 60 |
| Pankreas | Ekzokrin pankreas  | Kan damarları, sinirler, asiner hücreler ve kanallar | c-kit, CD34, vimentin,α-SMA, S100 | 9 |
| Safra kesesi  | Epitel yakınında, düz kas lifleri arasındaki interstisyel alanlarda | Düz kas hücreleri ve kılcal damarlar | c-kit, CD34, vimentin | 61 |
| Tükürük bezleri | Parotis stroması, interasinar stroma, subductal stroma | Duktuslar, kan damarları, parotis bezi asini | c-kit, vimentin, α-SMA | 62 |
| Böbrek | Subkapsular alan | Makrofaj | c-kit, CD34, vimentin | 63, 64 |
| Üreter ve idrar kesesi | Lamina propriada düz kas demetleri arasında | Düz kas hücreleri, sinir sonlanmaları, kılcal damarlar | CD34/calreticulin ve PDGFRα/calreticulin  | 44, 63 |
| Plasenta | Villusun mezenkimal dokusu | Kan damarları, kollajen lifler, vasküler düz kas hücreleri | c-kit, CD34, vimentin | 65 |
| Miyometriyum  | Miyometriyal lifler arasında | Miyositler, sinir lifleri, kılcal damarlar | c-kit, CD34 | 10, 36, 66 |
| Kemik iliği  | Kemik iliği  | Arteriol, kılcal damarlar | - | 67 |
| Fallop tüpü | Ampulla bölgesi, lamina propria,düz kas lifleri arasında | Epitel, kılcal damarlar | c-kit, CD34 | 31 |
| Meme bezi | Meme bezi stroması | Sinir lifleri, kılcal damarlar, bağışıklık hücreleri,fibroblastlar | CD34, vimentin, CD10 | 68, 69 |
| Dalak | Kırmızı pulpa | Lökosit  | Vimentin, c-kit, CD34 | 70 |
| Deri | Dermis  | Fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler ve kollajen ve elastik lif demetleri | c-kit, CD34, vimentin | 43, 71 |
| Vajina  | Muskuler tabaka | Düz kas hücreleri  | c-kit | 72 |
| Prostat  | Stroma  | Kan damarları, sinirler, bağışıklık hücreleri | CD34 | 38 |

****

**Resim 1**:Bir telositin bağlantılarının 3D görüntüsünün gösterimi 24.

****

**Resim 2:** 2010 ve 2019 yılları arasında anahtar kelime olarak “Telocytes” ile Pubmed'de aranan yayın trendleri 28.



**Resim 3:** İnsan miyometriyumunda telositin transmisyon elektron mikroskop (TEM) görüntüsü. (A) iki telosit (TC) hücre gövdesi (TC1 ve TC2) düz kas hücreleri arasında interstisyel alanda görülmektedir (Ölçek çubuğu= 5µm). (B) A’da işaretli alanın daha büyük büyütmede ayrıntısı (Ölçek çubuğu= 1,5µm). TC: telosit; Tp: Telopod; DKH: düz kas hücresi; m: mitokondri; GER: granüllü endoplazmik retikulum; N: nükleus; okbaşı: eksozom; Ekt: ektozom; ok: hücresel bağlantı 32.



**Resim 4:** Telositler tarafından salınan 3 tip ekstrasellular vezikülün elektron mikroskopik görüntülerine karşılık gelen şematik gösterimi 49.